

ний.

Основным методом родоразрешения ВИЧ-инфицированных беременных женщин в Волгоградской области явились естественные роды, однако в 9 случаях было кесарево сечение, у трети женщин во время родов проводились различные оперативные вмешательства в виде эпизиотомии, перинеотомии, ушивания разрывов мягких тканей родовых путей.

Многими авторами отмечено, что беременность влияет на ВИЧ-инфекцию посредством более выраженного снижения иммунологической реактивности и замедленное восстановление ее после родов [1, 7]. В результате этого оппортунистические заболевания развиваются на фоне беременности с большей частотой, чем у небеременных ВИЧ-инфицированных женщин, отмечена более частая госпитализация по поводу бактериальной пневмонии, более быстрые темпы прогрессирования ВИЧ-инфекции.

В то же время наблюдается влияние ВИЧ-инфекции на беременность, особенно когда количество CD4 клеток становится менее 30%, чаще регистрируются преждевременные роды, мертворождение, низкая масса плода, хориоамнионит, послеродовый эндометрит. В целом, чем тяжелее заболевание, чем выше его стадия, тем более вероятны осложнения беременности. Данные наших исследований совпадают с данными литературных источников.

Нами так же отмечено, что ВИЧ-инфекция влияет на беременность посредством психологического стресса у женщин, вызывая опасения за здоровье будущего ребенка. Неоднозначное, порой предвзятое отношением к ним со стороны медицинского персонала усугубляет их психологические страдания, что и заставило нас обратить внимание на аспекты социально-психологической адаптации данной категории женщин, а также на отношение к ним в медицинском сообществе.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Акушерство и гинекология, ВИЧ-инфекция при беременности: <http://web.yaroslavl.ru/obstandgyn/index.shtml>.
2. Воронин Е.Е., Терентьева Ж.В., Афонина Л.Ю. и др. Дети, женщины и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации. – М.: МЗиСР РФ, Научно-практический центр МЗ России по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей, Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ), 2004.
3. Информационное письмо "О беременности и родах у ВИЧ-инфицированных в Российской Федерации", МЗиСР РФ от 15.09.2004 №16-03/75-04-04.
4. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В. и др. / ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. – М.: Гэотар медицина, 2000. – 190 с.
5. Покровский В.В. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 4–6.
6. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. и др. // Информацион. бюл. – 2004. – № 26. – С. 4–6.
7. Руководство по медицинской помощи ВИЧ-

инфицированным женщинам / Под. ред. Джин Р. Андерсон, версия 2001.

8. Серов В.Н., Сускова В.С., Шаров Е.В. и др. // Вопр. охраны материнства и детства. – 1986. – № 12. – С. 34–37.

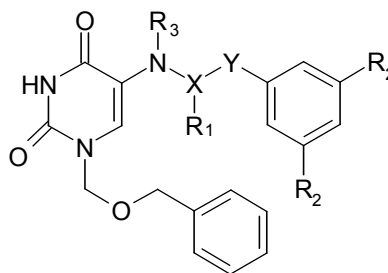
9. Соколова Е.В., Покровский В.В. // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2003. – № 4 (11). – С. 41–44.

**АНТИ-ВИЧ-1 АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-(БЕНЗИЛОКСИМЕТИЛ)-5-(АРИЛАМИНО)УРАЦИЛА**

**А.А. Лобачев\*, А.А. Озеров, М.С. Новиков, Р.У. Букхайт**

*НИИ фармакологии ВолГМУ, ImQuest BioScience Inc., Maryland, USA\**

Соединения ряда 1-(бензилоксиметил)-5-(ариламино)урацила, являясь региоизомерными аза-аналогами известных и высокоактивных в отношении ВИЧ-1 производных 6-фенилтиоурацила, представляют собой новый перспективный класс антивирусных лекарственных веществ. Ранее в лаборатории синтеза противовирусных средств НИИ фармакологии ВолГМУ было обнаружено, что структурная модификация базовой структуры 1-(бензилоксиметил)-5-(ариламино)урацила, заключающаяся во введении дополнительных алкильных заместителей в различные положения боковой цепи при атоме азота N<sup>1</sup>, привела в целом к снижению антивирусных свойств соединений данного ряда, повышению цитотоксичности и увеличению ингибиторной концентрации приблизительно на порядок [1]. В продолжение этих исследований нами был синтезирован новый ряд производных 1-(бензилоксиметил)-5-(ариламино)урацила, содержащих дополнительные алкильные заместители в ариламином фрагменте:



где X = связь, CH, CH<sub>2</sub>; Y = связь, CH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sub>2</sub> = H, CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = H, CH<sub>3</sub>

Результаты исследования противовирусных свойств синтезированных соединений *in vitro* в отношении ВИЧ-1 представлены в таблице.

Таблица

**Анти-ВИЧ-1 активность *in vitro* новых производных 1-(бензилоксиметил)-5-(ариламино)урацила**

Соединение	X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ингибиторная концентрация (EC <sub>50</sub> ), мкрМ	Цитотоксическая концентрация (CC <sub>50</sub> ), мкрМ
------------	---	---	----------------	----------------	----------------	---	--

1	связь	связь	–	Н	Н	88,5	>100
2	связь	связь	–	CH <sub>3</sub>	Н	>100	40,3
3	CH <sub>2</sub>	–	–	Н	Н	54,6	>100
4	CH	–	CH <sub>3</sub>	Н	Н	8,4	>100
5	CH	–	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Н	Н	>100	19,0
6	CH <sub>2</sub>	–	–	Н	CH <sub>3</sub>	6,1	>100
7	CH	–	CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	78,1	>100
8	CH <sub>2</sub>	–	–	CH <sub>3</sub>	Н	0,7	43,1
9	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	–	Н	Н	86,4	>100
10	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	–	Н	CH <sub>3</sub>	19,9	>100

Установлено, что в ряду 1-(бензилоксиметил)-5-(фениламино)урацила введение метильных групп в ариламиновый фрагмент значительно повышает эффективную концентрацию с одновременным понижением цитотоксического порога (соединение 2). И наоборот, в ряду 1-(бензилоксиметил)-5-(бензиламино)урацила введение дополнительных метильных групп в ариламиновый фрагмент на порядок понижает эффективную концентрацию (соединения 4 и 6) с сохранением низкой цитотоксичности, причем для соединения 8 этого ряда эффективная концентрация снизилась на два порядка при значительно меньшем повышении цитотоксичности. Было отмечено, что введение пропильного фрагмента (соединение 5) значительно повышало эффективную и понижало цитотоксическую концентрации.

В ряду соединений ряда 1-(бензилоксиметил)-5-(фенетиламино)урацила дополнительное метилирование также оказывает существенное влияние на величину эффективной и цитотоксической концентраций, при этом введение метильной группы к экзоциклическому атому азота усиливает противовирусный эффект более, чем в 4 раза (ср. соединения 9 и 10).

Таким образом, наиболее выраженные антивирусные свойства в отношении ВИЧ-1 *in vitro* продемонстрировал 1-(бензилоксиметил)-5-(3,5-диметилбензиламино)урацил, который может служить основой для дальнейшей модификации с целью поиска новых высокоактивных антиретровирусных лекарственных веществ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Озеров А.А., Новиков М.С., Лобачев А.А. и др. // Бюл. ВНИЦ РАМН и АВО. – 2004. – Вып. 1. – С. 26–28.

**СИНТЕЗ И ANTI-BИЧ-1 АКТИВНОСТЬ 1-[2-(ФЕНОКСИ)ЭТИЛ]-3-БЕНЗИЛХИНАЗОЛИН-2,4(1Н,3Н)-ДИОНОВ**

**М.С. Новиков**

*Лаборатория фармацевтической химии ВЦ РАМН, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ВолГМУ*

С целью поиска новых высокоэффективных противовирусных агентов нами были синтезированы 1-[2-(фенокси)этил]производные хиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона, содержащие в положении 3 хиназолиновой гетероциклической системы бензильный заместитель. Синтез этих соединений был осуществлен в несколько этапов. Поскольку прямое алкилирование хиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона бензилхлоридом в растворе ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> приводит к сложной смеси N<sup>1</sup>- и N<sup>3</sup>-моно- и N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-диалкилированных производных, нами на первом этапе было осуществлена конденсация эквимолярных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)производных хиназолина (1) с этилхлорметилловым эфиром (2) в соответствии с ранее описанным методом [1]. При этом с выходом 52–55% образовывались соответствующие 1-(этоксиметил)производные хиназолин-2,4(1Н,3Н)диона (3), которые при обработке 10-15%-м мольным избытком бензилхлорида в растворе ДМФА в присутствии 22–25%-го мольного избытка карбоната калия превращались с выходом 65–88% в 1-(этоксиметил)-3-бензилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дионы (4). Их последующий гидролиз HCl в растворе CH<sub>3</sub>COOH привел к 3-бензилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дионам (5), выход которых был близок к количественному и составил 86–95%. Соединения 5 в растворе ДМФА и присутствии 20% избытка K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> обрабатывали 1-бром-2-(фенокси)этаном (6), что вело к целевым 1-[2-(фенокси)этил]-3-бензилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дионам (7), выход которых составил 87–93%.