

# АДАПТОГЕНЫ И РОДСТВЕННЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ — 50 ЛЕТ ПОИСКОВ

УДК 615.241.3 + 615.275.4

© **Е. П. Студенцов<sup>1</sup>, С. М. Рамш<sup>1</sup>, Н. Г. Казурова<sup>1</sup>, О. В. Непорожнева<sup>1</sup>,  
А. В. Гарабаджиу<sup>1</sup>, Т. А. Кочина<sup>2</sup>, М. Г. Воронков<sup>3</sup>, В. А. Кузнецов<sup>4</sup>,  
Д. В. Криворотов<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»;

<sup>2</sup>ФГБУН «Ордена Трудового Красного Знамени Институт химии силикатов им. И. В. Гребенщикова» РАН, Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>ФГБУН «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского» СО РАН, Иркутск;

<sup>4</sup>ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА, Ленинградская область

1. Введение	3	3.1.6.2. Силатраны	22
2. Природные адаптогены	5	3.1.6.3. Герматраны	23
3. Синтетические адаптогены	7	3.1.7. Витамины	24
3.1. Иммуномодулирующие средства	7	3.1.8. Алифатические	
3.1.1. Пиримидиновые иммуномодуляторы	7	и полимерные соединения	25
3.1.2. Пуриновые иммуномодуляторы		3.2. Актопротекторы и антигипоксанты	26
и лекарственные препараты	10	3.3. Антиоксиданты	29
3.1.3. Гетероциклические соединения	13	3.4. Радиопротекторы и радиосенсибилизаторы	31
3.1.4. Ароматические соединения	16	3.4.1. Радиопротекторы	31
3.1.5. Аминокислоты, пептиды, белки		3.4.2. Радиосенсибилизаторы	35
и родственные соединения	18	Заключение	36
3.1.6. Атраны – новое поколение адаптогенов		Литература	37
и иммуномодуляторов	21		
3.1.6.1. Протатраны	21		

## Ключевые слова:

*адаптогены; иммуномодуляторы; актопротекторы; антигипоксанты; антиоксиданты; радиопротекторы; радиосенсибилизаторы; механизмы действия.*

## Резюме

*В обзоре рассмотрены адаптогены (соединения, повышающие защитные ресурсы организма) и родственные фармакологические группы лекарственных препаратов: иммуномодуляторы, актопротекторы, антигипоксанты, антиоксиданты, радиопротекторы и радиосенсибилизаторы. Механизмы и биохимические особенности лекарственного действия препаратов обсуждаются в связи со строением их молекул. Библ. 212 ссылок.*

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Большой объем поступающей информации, ускорение ритма жизни, необходимость быстрого принятия решений и ответственность за их правильность вызывают нервно-психическое перенапряжение. Все больше затрудняют жизнь загрязнение окружающей среды, нарастающий электромагнит-

ный и радиационный фон. В то же время защитные силы человеческого организма уменьшаются из-за малой физической подвижности, несбалансированного питания, злоупотребления антибиотиками, обезболивающими веществами и другими лекарственными препаратами, а также из-за употребления табака, алкоголя и наркотиков.

Все это привело к парадоксальной ситуации: вредные факторы среды нарастают, а резистентность (устойчивость) организма к ним снижается.

Есть два подхода к решению проблемы адаптации (приспособления) человека к новой среде. Первый — неукоснительная охрана окружающей среды и по крайней мере сохранение ее состояния. Второй — повышение устойчивости самого человеческого организма к вредным факторам среды.

В связи со вторым подходом большой интерес представляют вещества, стимулирующие сопротивляемость организма, способные мобилизовать его незадействованные в обычных условиях резервные механизмы. К таким соединениям относятся стимуляторы и адаптогены (от латинского «*adaptatio*» — приспособление), различающиеся по механизму своего воздействия.

Стимуляторы (в частности, допинги) ускоряют выделение энергии в организме, стимулируют психику, перенапрягая нервную систему, что в конце концов ведет к ее истощению. При использовании же адаптогенов гармонично мобилизуются все защитные силы человека, ибо эти вещества непосредственно влияют на тканевый метаболизм, повышают умственную и физическую работоспособность, а также предупреждают нарушения, порождаемые эмоциональным стрессом и другими экстремальными воздействиями.

Адаптогены обладают специфическим иммуностимулирующим и анаболическим действием на состояние ЦНС, органов кроветворения и гормонов, вызывая гуморальный ответ посредством sensibilization В-лимфоцитов (синтез иммуноглобулинов), а также Т-лимфоцитов (тимусзависимых клеток), следствием деятельности которых является клеточный ответ [13, 69, 85, 144, 176].

Впервые термин «адаптогены» предложил в 1960–1961 гг. выдающийся советский фармаколог и токсиколог, основоположник отечественной промышленной токсикологии и новых направлений в фармакологии, создатель крупнейшей научной школы профессор Николай Васильевич Лазарев (1895–1974), пионерские исследования которого способствовали внедрению адаптогенов в медицинскую практику [103, 157]. Он выдвинул идею, что существует целый класс соединений (адаптогенов), приводящих организм к состоянию неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) при различных болезнях и неблагоприятных условиях внешней среды (адаптация к перепаду температур и атмосферного давления, недостатку кислорода, ионизирующему излучению, канцерогенным агентам, промышленным загрязнениям, инфекциям и др.). Адаптогены должны быть безвредными для организма, обладать широтой стимулирующего физиологического действия. Аналогичные требования предъявляются и к актопротекторам, которые можно причислить к адаптогенам, специфически влияющим на функции центральной нервной системы и организм в целом в экстремальных условиях. Некоторые адаптогены задерживают рост опухолей, возникающих из-за действия канцерогенов, а также оказывают опосредованное, через иммунную систему, ингибирующее воздействие на процессы метастазирования и бластомогенеза. Разные адаптогены не одинаково влияют на организм, поэтому рекомендуется их комбинировать и чередовать, что обеспечивает их синергический эффект.

Учение Лазарева об адаптогенах уже более 50 лет развивается и успешно используется в нашей стране, есть у него немало последователей и за рубежом. Особо важное значение имеют адаптогены в профилактике и лечении профессиональных заболеваний, вызванных различными неблагоприятными производственными факторами: физически-

ми (травмы, аномальные температуры, давление и влажность, вибрация, УФ-, ИК-излучение и пр.); химическими (общетоксическое, канцерогенное, аллергическое действие среды); биологическими (патогенные микроорганизмы — бактерии, вирусы); психофизиологическими (гипер- или гиподинамия).

В данном обзоре подытожены результаты практически полувекowego поиска химических соединений, обладающих адаптогенным и родственными видами фармакологического действия: иммуномодулирующим, актопротекторным, антигипоксантичным, антиоксидантным, радиопротекторным и радиосенсибилизирующим. Рассматриваются основные *химические ряды и классы* синтетических адаптогенов и родственных препаратов, обладающих различной физиологической активностью и полифункциональным действием. Кроме того, кратко рассмотрены известные адаптогены природного происхождения. Для большинства синтетических и природных веществ, имеющих установленное строение, приведены структурные формулы; названия веществ заимствованы из цитируемых работ.

Особое внимание уделено проблеме создания эффективных актопротекторов и антигипоксантов. Эта проблема ранее достаточно подробно рассматривалась в работах П. Д. Шабанова, П. П. Денисенко и других авторов [55, 157, 166, 180]. Как уже было отмечено, высокие темпы и напряженность жизни приводят к снижению, а нередко и к истощению физических и психических сил современного человека. При этом проявляется синдром хронической усталости, характеризующийся системным снижением защитных механизмов адаптации, иммунитета, работоспособности. В настоящее время для фармакологической коррекции острого и хронического утомления применяют разнообразные лекарства: транквилизаторы, пептидные и ноотропные препараты, анаболические средства. Появились и новые направления восстановительной и реабилитационной медицины — фармакология актопротекторов, повышающих и поддерживающих работоспособность в осложненных условиях деятельности, а также фармакология адаптогенов широкого спектра действия из класса атранов (силатраны, протатраны).

Гипоксические состояния сопутствуют практически любой патологии человеческого организма: ишемии мозга, сердца и других жизненно важных органов, инфекционным заболеваниям, травмам, шоковым состояниям, острым отравлениям, большой кровопотере и др. Кроме того, гипоксия проявляется при воздействии неблагоприятных физических факторов, повышенных физических нагрузках, стрессах, старении организма, в экстремальных условиях деятельности и т. п. Если в первом случае использование антигипоксантов (веществ, облегчающих реакцию организма на гипоксию или предотвращающих ее развитие, а также ускоряющих нормализацию функционирования клетки в пост-

гипоксический период) позволяет снизить тяжесть течения заболеваний и уменьшить летальность, то во втором фармакологическая коррекция гипоксических состояний приводит к повышению работоспособности, усилению резистентности организма и повышению его адаптационных возможностей.

Таким образом, антигипоксанты могут применяться как в качестве неспецифических средств экстренной фармакотерапии неотложных состояний, связанных с острой кислородной недостаточностью и нарушением функции массопереноса крови (операции на сердце и крупных сосудах, инфаркт миокарда, ишемический и геморрагический инсульт, острая дыхательная недостаточность, острая кровопотеря, острые отравления, радиационные поражения, гипоксия плода в перинатальном периоде), так и как профилактические средства при общей или регионарной гипоксии или ишемии, в том числе в осложненных условиях деятельности (работа в условиях высокогорья, в замкнутых объемах с недостаточным содержанием кислорода (авиация, космонавтика, подводное судовождение).

## 2. ПРИРОДНЫЕ АДАПТОГЕНЫ И РОДСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Хорошо известно, что различные препараты природного (растительного или животного) происхождения могут оказывать тонизирующее и стимулирующее действие на функции нервной системы и организм в целом.

Растения по праву можно назвать «фабриками» биологически активных соединений [22–24]. Самым известным и широко применяемым фитоадаптогеном является корень растения семейства аралиевых — женьшеня (*Panax Ginseng*, что означает «корень жизни»). С давних времен он применялся народами Восточной Азии как целебное (адаптивное) средство в борьбе со старостью, переутомлением, малокровием, нарушением деятельности внутренних органов (сердце, легкие, печень, почки) и нервной системы. В двадцатом столетии установлено, что этот корень богат такими физиологически активными веществами, как панаксин, панаксовая кислота, панаквилон, панацен, гинзенин, сапонины. В Китае еще до нашей эры женьшень использовался как универсальное средство от всех болезней. Фармакологическое действие женьшеня основано на стимуляции иммунной системы организма. Однако европейская медицина долгое время лечебной ценности женьшеня не признавала.

Позднее адаптогенные и иммуномодулирующие свойства были обнаружены и у других растений — таких как элеутерококк, лимонник китайский, родиола розовая, заманиха, также нашедших широкое применение в народной медицине. Китайский лимонник в медицинской практике используется для повышения общего тонуса организма, устранения

сонливости, возбуждения дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы. Он усиливает также корковые возбуждающие процессы, повышая уровень работоспособности коры головного мозга.

Родиола розовая (*Phodiola rosea*), или золотой корень, так называемый «сибирский женьшень», обладает стимулирующим и адаптогенным действием. Применяется при повышенной утомляемости, неврастенических состояниях, вегетососудистой дистонии.

Элеутерококк (*Eleutherococcus senticosus*) использовался на протяжении двух тысячелетий в Китае как общеукрепляющее и тонизирующее средство.

Близкой по действию на организм к женьшеню является заманиха (*Tinctura Echinopanacis*).

Аралия маньчжурская (*Araliac*) содержит следы алкалоидов, эфирные масла, сапонины, гликозиды. Применяется при гипотензии, астении. Из ее корней выделены аралозиды А, В и С — тритерпеновые гликозиды олеаноловой кислоты. Из корня левзеи сафроловидной (*Rhaponticum carthamodies*) выделен стероид экдистен (*Ecdistenum*), повышающий работоспособность путем усиления биосинтеза белка в организме. Ее часто применяют при астенических и астенодепрессивных состояниях, связанных с ослаблением протеиногенных процессов, при длительных интоксикациях, неврастении, гипотензии. Отечественные адаптогены растительного происхождения успешно исследовались в советское время в лабораториях И. И. Брехмана (Владивосток), А. С. Саратовской (Томск), Н. К. Фруентовой (Хабаровск) и др.

Особой разновидностью адаптогенов являются так называемые биостимуляторы. В медицинский обиход их ввел знаменитый офтальмолог В. П. Филатов. К ним относятся экстракт из листьев алоэ, сок из стеблей каланхоэ, гумизоль (раствор фракций гуминовых кислот).

Предполагается, что эффект биогенных стимуляторов из растений и лечебных грязей в основном обусловлен алифатическими дикарбоновыми и непредельными кислотами, ароматическими фенолоксикикислотами. Действующим же началом биостимуляторов животного происхождения служат, по всей вероятности, пептиды, образующиеся при деструкции белков.

Из адаптогенов животного происхождения заслуженным признанием пользуются пантокрин (получаемый из пантов марала), апилак (выделяемый из пчелиного маточного молочка) и другие препараты, а из адаптогенов минерального или органическо-минерального происхождения — мумие.

Следует особо отметить обладающие адаптогенными свойствами полисахариды, выделяемые из микроорганизмов [59].

*Зимозан* — глюкан из клеток пекарских дрожжей (сахаромицетов), неспецифически стимулирующий

лейкопоз. Применяют при лейкопениях разной этиологии, в процессе лечения злокачественных новообразований лучевым воздействием или химиотерапевтическими средствами.

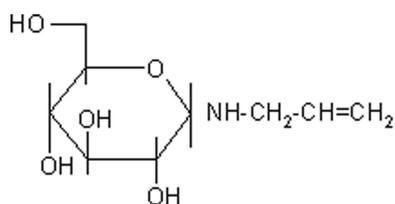
Большой интерес представляют различные *липолисахариды* (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Большинство известных ЛПС обладают высокой токсичностью и не нашли широкого клинического применения, но являются ценным средством иммунологического анализа, так как очень активны, имеют широкий спектр иммуномодулирующего действия. Поэтому идет постоянный поиск новых, менее токсичных ЛПС. Осуществлен синтез *сальмозана*, который представляет собой полисахаридные фракции О-антигена бактерии брюшного тифа. Сальмозан малотоксичен, не содержит белков и липидов, в экспериментах на мышах стимулирует пролиферацию стволовых клеток.

Из бактериальных полисахаридов широко применяются пирогенал и продигиозан.

*Пирогенал* эффективен при хронических инфекционных заболеваниях, терапии туберкулеза (в комбинации с антибактериальными препаратами), раковых заболеваниях, усиливая противоопухолевую активность лучевой и химиотерапии. Будучи индуктором интерферона, пирогенал снижает резистентность к вирусным инфекциям.

*Продигиозан* обладает высокой эффективностью при генерализованных инфекциях и локальных гнойных воспалительных процессах, способствует заживлению поврежденных тканей. Важно, что этот препарат увеличивает эффективность антибиотиков. Механизм его действия заключается в активации макрофагов.

Простой синтетический аналог *D*-глюкозы — *N*-аллил-*D*-глюкозилламин — запатентован в России в качестве эффективного адаптогена [123]. Этот препарат легко получается взаимодействием *D*-глюкозы с аллиламином при нагревании в спирте.



*N*-аллил-*D*-глюкозилламин

Он может применяться для повышения физической трудоспособности в условиях трудовой деятельности человека, в том числе в экстремальных ситуациях, а также в медицине для повышения жизненного тонуса больных.

Нуклеиновые кислоты — важнейшие компоненты иммунологического гомеостаза организма, поскольку перенос генетической информации реализуется от ДНК к РНК на белок. Расстройство нуклеинового обмена является одной из причин индукции патологических процессов [60].

Некоторые природные полинуклеотиды (нуклеиновые кислоты и их производные) являются иммуномодуляторами и анаболическими средствами. К ним относятся:

- *дезоксинат* (натрий дезоксирибонуклеат из моток лососевых рыб) — иммуномодулирующее средство на клеточном и гуморальном уровнях. Он активирует противовирусный, противогрибковый и противомикробный иммунитет, обладает радиопротекторным действием, стимулирует регенерацию и заживление ран, регулирует гемопоз (число лейкоцитов, фагоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов); понижает возбудимость нервной системы. НПО «Фармзащита» выпускает дезоксинат в виде 0,25% раствора частично деполимеризованной ДНК;
- *биостим* — комплекс трехвалентного железа с нативной ДНК, обладает активностью по отношению к вирусам иммунодефицита человека, гриппа, цитомегаловирусам; кроме того, биостим используется в кардиологии, эндокринологии, неврологии;
- *нуклеинат натрия* (из дрожжевой РНК) усиливает фагоцитарную активность, активирует моно- и полинуклеазы, обладает интерферогенной и противовирусной активностью, ускоряет формирование прививочного иммунитета, позволяет снизить дозу вакцины.

Особое место занимает иммунная РНК макрофагов — информационная РНК, вносящая в клетку фрагмент антигена. Таким образом происходит неспецифическая стимуляция иммунокомпетентных клеток нуклеотидами.

Запатентован препарат, обладающий широким спектром адаптогенного действия, содержащий хотя бы один из экстрактов плаценты, нуклеинат натрия или ридостин (натриевая соль двухспиральной РНК), а также витамины группы В или С [120].

К природным иммуностимуляторам относятся следующие полипептиды, белки и гликопротеиды [59, 180].

1. *Иммуноглобулин или γ-глобулин (IgG)* получают из донорской крови. Глобулин эффективен при лечении гриппа, дифтерии, оспы, полиомиелита и других болезнях, если используется сыворотка крови людей, ранее болевших этими инфекциями; *IgA* — аргининсодержащий низкомолекулярный фрагмент IgG — протектор от окислов азота.
2. *Тактивин* — препарат из вилочковой железы (тимуса) крупного рогатого скота. Неспецифический стимулятор, активирует стимуляцию пре-Т-клеток в зрелые Т-клетки. Применяют для стимуляции клеточного иммунитета (лучевая болезнь, хронические инфекционные болезни).
3. *Реаферон* — лейкоцитарный рекомбинантный интерферон, входит в группу натуральных белков α-, β-, γ-интерферонов, проявляющих множественное неспецифическое действие на им-

мунную систему и клеточные функции, выступая в качестве стимуляторов клеток-киллеров, макрофагов. Интерфероны вырабатываются лейкоцитами ( $\alpha$ -интерферон), фибробластами ( $\beta$ -интерферон) и лимфоцитами ( $\gamma$ -интерферон). Интерфероны имеют одинаковую молекулярную массу, по химическому составу  $\alpha$ -интерферон является протеином, а  $\beta$ -,  $\gamma$ -интерфероны — гликопротеинами. Они видоспецифичны — каждому виду животных свойственен свой интерферон, но при этом не являются вирус-специфичными.

4. Другие пептидные иммуномодуляторы — тимоген, тимотропин, тимостимулин, избирательно модулирующие регуляторные функции Т-лимфоцитов.

Особую группу адаптогенов и родственных препаратов представляют синтетические химические соединения, рассмотрению которых посвящены следующие главы.

### 3. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АДАПТОГЕНЫ И РОДСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Представленная ниже структурная химическая классификация адаптогенов и родственных фармакологических препаратов весьма условна в связи с различными видами их физиологической активности и различными механизмами их биологического действия. По фармакотерапевтической специфичности их можно рассматривать как «чистые» адаптогены, иммуномодуляторы, актопротекторы, антигипоксанты, антиоксиданты, радиопротекторы, но эти свойства часто взаимосвязаны и трудно делимы.

#### 3.1. Иммуномодулирующие средства

В настоящее время имеется ряд средств с различным механизмом действия, позволяющих подойти к проблеме регуляции иммунных реакций. Эти соединения, как правило, объединяют под общим названием «иммуномодуляторы». Суть иммуномодуляции состоит в том, что один и тот же фармакологический агент может использоваться в разных дозовых и временных режимах и таким образом оказывать иммуномодулирующее действие. Термином «иммуномодуляция» обозначают дозозависимое усиление или угнетение клеточного и гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты. Иммуномодулирующий эффект является обратимым и требует назначения поддерживающих доз препаратов. Крайние проявления иммуномодулирующего действия биологически активных веществ — иммуносупрессия — подавление иммунного ответа, и иммуностимуляция (иммунопотенцирование) — усиление иммунных реакций [144]. Иммунотерапия — относительно новый и быстро развивающийся подход к лечению различных заболеваний, таких как инфекционные, рак, синдром Дауна, СПИД и другие; она также необходима при трансплантации органов [103, 144, 157].

Иммуномодулирующими средствами являются препараты различной химической и биологической природы, способные модулировать (стимулировать или подавлять) реакции иммунитета в результате воздействия на иммунокомпетентные клетки. Существуют методы оценки иммунного статуса, которые позволяют обнаружить пораженные звенья иммунной системы и обеспечить дифференцированное назначение иммуномодуляторов (иммунокоррекция).

Иммуномодуляторы подразделяют на две подгруппы: вещества, повышающие клеточный и гуморальный иммунные ответы на широкий набор антигенов, и специальный класс молекул, повышающих специфические ответы только на определенные антигены. Создание новых иммуномодулирующих средств имеет важное значение для современной иммунологии и практической медицины, так как открывает возможность лечения и профилактики целого ряда заболеваний и патологических состояний человека. Кроме того, изучение подобных препаратов позволят получить новые данные, необходимые для понимания закономерностей функционирования и регуляции иммунной системы [144].

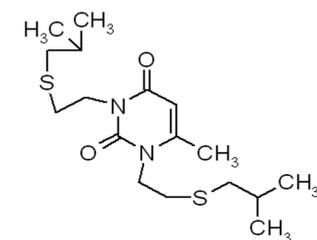
##### 3.1.1. Пиримидиновые иммуномодуляторы

Синтетические двухцепочные рибополинуклеиды (например, полиадениловая-полиуридиновая кислота — «Полудан») являются неспецифическими стимуляторами, которые увеличивают антителообразование, антигенный ответ неиммуногенных доз антигена, обладающего антивирусной и интерферогенной активностью. Двухцепочная РНК включается в систему регуляции синтеза белка в клетке, активно взаимодействуя с клеточной мембранной. Высокая стоимость синтетических полинуклеотидов ограничивает их применение. Более широкое использование нашли компоненты нуклеиновых кислот — производные нуклеиновых оснований и нуклеозидов [24, 59, 70, 103].

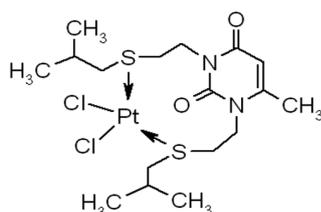
Мировой приоритет в разработке пиримидиновых и пуриновых стимуляторов, имеющих военномедицинское значение, принадлежит Н. В. Лазареву и его школе.

Производные пиримидина, часто рассматриваемые как витаминоподобные вещества, представляют интерес в качестве иммуномодуляторов потому, что, обладая весьма низкой токсичностью для человека (3–4 г/кг), они стимулируют нуклеиновый и белковый обмен, ускоряют пролиферацию и дифференцировку клеток, оказывают противовоспалительное действие, повышают резистентность организма к инфекции. Наличие у некоторых пиримидинов антиоксидантных свойств рассматривается как важное звено в механизме их иммуномодулирующего действия.

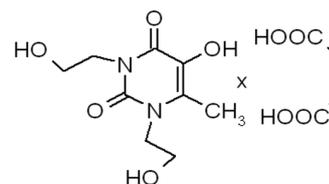
Урацил стимулирует лейкопоз. Цитозин, 5,6-дегидротимин и тимин усиливают процессы репаративной регенерации, способствующие зажив-



1,3-бис(изобутилтиоэтил)-6-метилурацил



[1,3-бис(изобутилтиоэтил)-6-метилурацил]-цис-дихлорплатина



комплекс 1,3-бис(2-гидроксиэтил)-5-окси-6-метилурацила с фумаровой кислотой

лению язв желудка, влияют на систему крови, стимулируют образование костным мозгом лейкоцитов [77, 98, 103].

Важно отметить, что нуклеиновые основания легко подвергаются радиолитическому расщеплению с присоединением гидроксильных радикалов и таким образом поглощают энергию ионизирующего излучения. Указанные производные пириимидина оказывают ингибирующее действие на перекисное окисление липидов, подобно цистамину, приближаясь по антиоксидантной активности к  $\alpha$ -токоферолу.

Эффективными анхансерами оказались 1,3-диметилурацил и 1,3-диметилтимин, усиливающие транскрипцию генов РНК-полимеразы-2. 1,3-Диметилурацил входит в состав препарата урапидил (6-[[3-(4-*o*-метоксифенилпиперазин-1-ил)-пропил]амино]-1,3-диметилурацил), являющегося  $\alpha$ -адреноблокатором с гипотензивным действием.

Наиболее активными стимуляторами фагоцитарной активности лейкоцитов *in vivo* и *in vitro* оказались такие производные пириимидина, как 5-гидрокси-6-метилурацил (оксиметацил), 6-метилурацил (метацил), 5-гидроксиметилурацил, 2-амино-4-гидрокси-6-метилпириимидин (суперацил), 5-гидроксиметил-6-метилурацил (пентоксил), повышающие поглотительную способность макрофагов. Метацил и пентоксил не включаются в обмен в качестве предшественников пириимидиновых нуклеотидов РНК и ДНК. Их действие связано с угнетением уридиндифосфатазы, в результате чего увеличивается продукция *D*-тимидин-монофосфата, лимитирующего синтез ДНК, а не РНК. Следствием является ускорение редупликации ДНК и клеточного деления. Этот механизм действия препаратов лежит в основе регенерационного эффекта в быстро обновляющихся тканях. Пентоксил, метацил и оксиметацил нашли применение в медицинской практике в качестве средств для лечения бронхолегочных заболеваний, язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, гепатитов, панкреатитов, лейкопений, лейкоемий, вызванных физическими (облучение) и химическими агентами [77, 99, 103, 112, 114, 128, 144, 157].

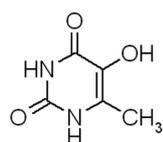
Новые экспериментальные данные свидетельствуют о высокой эффективности других производных пириимидина, таких как 2-метил-4-амино-6-гидро-

ксихипириимидин, 5-гидрокси-4-метилизоцитозин, 5-гидрокси-4-метилцитозин. Эффективность препаратов возрастает при замене гидроксигруппы при  $C^2$  на аминогруппу. Интересным спектром иммуномодулирующей активности обладают алкил- и арилзамещенные 5-гидроксипириимидины, оказывающие выраженное антирадикальное действие [77, 112, 114]. В качестве иммуностропного средства предложено использовать 1,3-бис(3-изобутилтиоэтил)-5-гидрокси-6-метилурацил и его платиносодержащие комплексы [77]. Комплекс 1,3-бис(2-гидроксиэтил)-5-окси-6-метилурацила с фумаровой кислотой запатентован в качестве средства, способного повышать выживаемость в условиях воздействия экстремальных факторов среды (в частности, при гипоксии) [128].

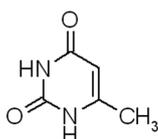
Метацил и пентоксил входят в состав препаратов комплексного действия (левамеколь, левасин, диоксиколь) для лечения трофических язв, ожогов, вызванных радиацией. Кроме того, производные пириимидина могут проявлять антимагистатическое действие, а также радиосенсибилизирующий эффект, что позволяет устранить резистентность опухолей, возникающую при ионизирующем облучении или при применении химиотерапевтических препаратов [77, 103, 144]. Оротовая кислота, превращаясь *in vivo* в оротидин-5'-монофосфат, играет важную роль в биогенезе природных пириимидиновых нуклеотидов, что облегчает создание фона для синтеза РНК и репликации ДНК. Оротовая кислота и ее соли обладают анаболическим действием и применяются при нарушениях белкового обмена в качестве стимулятора обменных процессов.

Оротат калия является предшественником оснований нуклеиновых кислот, облегчает создание фона для синтеза РНК и репликации ДНК. Совместно с рибоксином, витаминами группы В и сапаралом входит в состав синтетического адаптогена — сафинора, обладающего широким спектром действия. Оротат калия улучшает адаптацию здоровых людей к значительным физическим нагрузкам, стимулирует репаративные процессы в печени [59, 98].

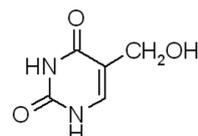
Препарат камедон (1-( $\beta$ -гидроксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-гидроксипириимидин) проявляет высокую активность, стимулирует регенерацию тканей, применяется при лечении ожогов, инфицированных ран, трофических язв.



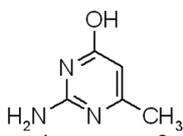
5-гидрокси-6-метилурацил  
(Оксиметацил)



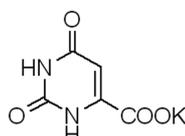
6-метилурацил  
(Метацил)



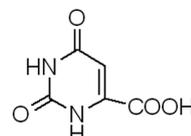
5-гидроксиметилурацил



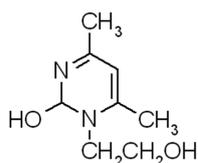
2-амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин  
(Суперацил)



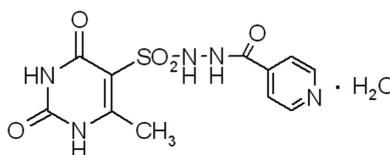
оротат калия



оротовая кислота



камедон



изофон

Изофон — иммуномодулятор с высокой антимикробной активностью; его получают взаимодействием эквимольных количеств урацил-6-метил-5-сульфохлорида с гидразидом изоникотиновой кислоты в ацетонитриле [119].

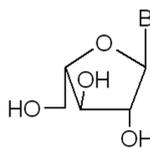
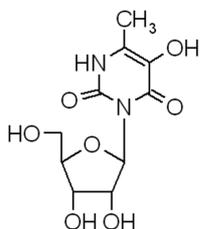
Тиоурацил и тиоцитозин *in vivo* обладают выраженной способностью задерживать канцерогенез, индуцированный 3-метил-4-метиламиноазобензолом или 9,10-диметил-1,2-бензантраценом [103].

Антиоксидантные свойства пиримидинов хорошо коррелируют с их профилактической активностью при отравлении метанолом, этанолом и четыреххлористым углеродом.

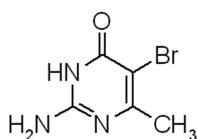
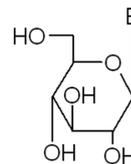
Большое внимание уделяется пиримидиновым нуклеозидам, обладающим высокой антиоксидантной и противовирусной активностью. Так, были синтезированы биологически активные N<sup>3</sup>-гликозиды оксиметацила (рибозиды, глюкозиды и арабинозиды), их ациклические аналоги и платиновые комплексы, которые обладают иммуностропной активностью [77, 99, 143].

Установлено, что введение атома галогена (Br, I) в положении 5 пиримидинового цик-

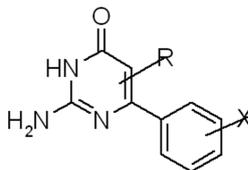
ла усиливает иммуномодулирующее действие 2-амино-4-окси-6-замещенных пиримидинов. В 1976 г. было показано, что 2-амино-5-бром-6-метилпиримидин-4-он (ABMP) заметно повышает уровень интерферона в крови животных, но при этом обладает побочным действием [186, 200, 201]. Встала задача найти агенты с улучшенными антивирусными и интерферониндуцирующими свойствами, но с пониженной токсичностью. Замена метильной группы в положении С<sup>6</sup> пиримидина на фенильный радикал привела к созданию новой серии 2-амино-6-арилпиримидин-4-онов [210–212], наибольшее значение в которой имеют 2-амино-5-бром-6-фенилпиримидин-4-он (ABPP, бропиримин) и его 5-йод-аналог (AIPP). ABPP — эффективный противовирусный и антинеопластический агент, который при низкой токсичности является мощным индуктором интерферона. Кроме того, было показано, что он стимулирует активность клеток-киллеров и противоопухолевую цитотоксичность макрофагов. AIPP проявляет бóльшую антивирусную активность, но является слабым индуктором интерферона.



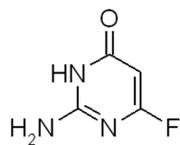
В-пиримидиновое основание



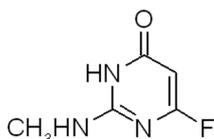
ABMP



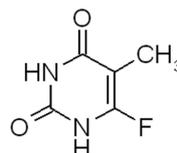
ABPP X = Br, R = H  
AIPP X = I, R = H



фтизин



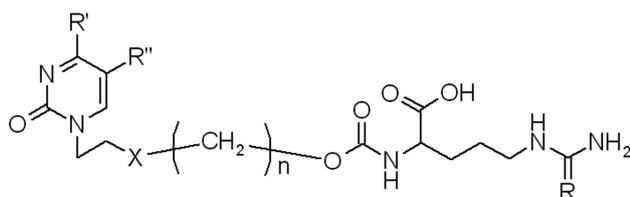
метилфтизин



6-фтортимин

Эта группа низкомолекулярных индукторов интерферона привлекла широкое внимание исследователей. Систематическое изучение зависимости интерферогенной активности, антивирусных и противоопухолевых свойств 2-амино-5-галоген-6-арилизоцитозинов с различными заместителями в бензольном кольце позволило выявить ряд более эффективных, чем АВРР, фармакологических препаратов (в частности, его фторированные аналоги АВmFPP, АВoFPP), которые менее токсичны и обладают специфическим терапевтическим действием; многие из них запатентованы как индукторы интерферона, канцеро- и виростатики, противовоспалительные препараты, средства для лечения артрита, гипертонии, апластической анемии, псориаза [188–191, 193, 192]. АВРР и АИРР проявляют синергизм действия в сочетании с другими противоопухолевыми и противовирусными препаратами (циклофосфамид, цисплатин и др.) [210].

Вызывает интерес и ряд других производных изоцитозина, цитозина и урацила с атомом фтора в пиримидиновом ядре [152]. К таким препаратам относятся, в частности, 6-фторизоцитозин (фтизин) и его 2-метилпроизводное (метилфтизин), 6-фтортимин, которые обладают высокой противоопухолевой, иммуномодулирующей и интерферогенной активностью [10, 66, 149]. Метилфтизин по эффективности не уступает РНК-двухцепочечным полинуклеотидам (полиИ-полиЦ). Данные 6-фторпиримидины, в отличие от 5-фторпиримидинов, обладают значительно меньшей токсичностью и имеют более высокие химиотерапевтические индексы. Изучение механизма их противоопухолевого действия показало, что они не являются ингибиторами ферментов белково-нуклеинового обмена, а действие их опосредованно путем повышения активности иммунной системы.



Производные:

$R' = \text{NH}_2$	$R'' = \text{H}$	Цитозин	$X = \text{O}$	$n = 2$
$R' = \text{OH}$	$R'' = \text{CH}_3$	Тимин	$X = \text{CH}_2$	$n = 1, 2, 3$
$R = \text{NH}$		L-Аргинин		
$R = \text{O}$		L-Цитруллин		

В работе [194] описаны иммуномодулирующие свойства *in vitro* некоторых N<sup>1</sup>-замещенных цитозина и тимина, содержащих в качестве терминальной аминокислоты L-аргинин и L-цитруллин. Эти соединения индуцируют поликлональный синтез антител.

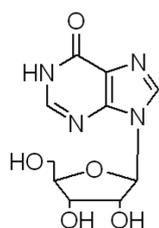
### 3.1.2. Пуриновые иммуномодуляторы и лекарственные препараты

Доступные биосинтетические пуриновые нуклеозиды, выделенные из гидролизата дрожжевой РНК, представляют практический интерес: аденозин используется как консервант крови; гуанозин — эффективный гепатопротектор, ускоряет регенерацию тканей печени при отравлении ядами, лекарственными средствами, алкоголем; инозин в результате биохимического фосфорилирования превращается в инозиновую кислоту, которая является общим предшественником макроэргов — аденозинтрифосфата (АТФ), гуанозинтрифосфата (ГТФ) — и таким образом обеспечивает клетки энергией.

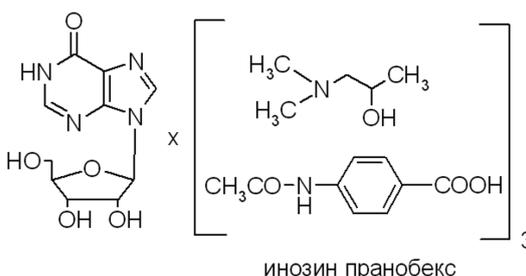
В ряду производных пуриновых нуклеозидов наибольший интерес представляют рибоксин и его производные.

*Рибоксин* (и его инъекционная форма «Инозие F») — эффективный адаптоген, по типу действия относящийся к анаболическим веществам. Он может проникать в активно функционирующие клетки (миоциты, гепатоциты) и повышать их энергетический баланс. Рибоксин стимулирует активность ферментов цикла Кребса, способствует выработке внутриклеточной энергии. Повышает устойчивость организма к гипоксии, препятствует развитию утомления, предотвращает развитие коронарной недостаточности и улучшает кровообращение [59]. Препарат применяют также при заболеваниях печени, отравленной гепатотоксическими ядами.

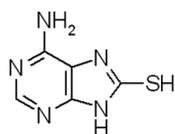
*Инозин пранобекс (изопринозин)* — это комплекс инозина и соли 4-ацетамидобензойной кислоты с 1-(диметиламино)-2-пропанолом. Иммуностимулятор, ускоряет дифференцировку костно-мозговых предшественников Т-лимфоцитов в зрелой Т-клетке, увеличивает продукцию антител В-клетками, усиливает фагоцитарную активность макрофагов. Применяется для предупреждения вирусной супрессии, клеточного иммунитета; препарат тормозит репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов; синергист интерферонов, потенцирует их действие. Снижает продолжительность заболевания и тяжесть симптомов при герпетических, ри-



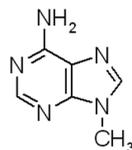
рибоксин  
(инозие F)



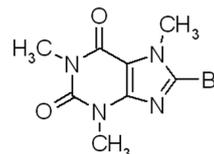
инозин пранобекс



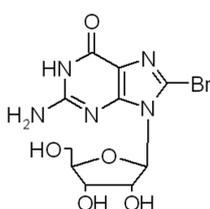
8-меркаптоаденин



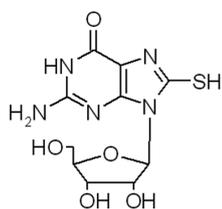
9-метиладенин



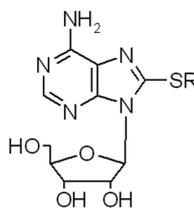
ксантобин



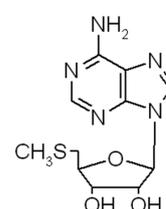
8-бромгуанозин



8-меркаптогуанозин



8-замещенные  
меркаптоаденозины



5'-метилмеркапто-5'-  
дезоксаденозин

новирусных, гриппозных типа А инфекциях, гепатитах А и В. Повышает выживаемость больных раком легких.

К числу индукторов синтеза интерферона относятся *8-меркаптоаденин* (мерадин) и *9-метиладенин*. Мерадин повышает в 5–6 раз выработку лейкоцитарного интерферона при индукции его синтеза вирусом Ньюкасла. Он эффективен при лечении язв и эрозий ЖКТ [7, 144]. 8-Тиозамещенные производные аденина ( $8-S-CHR^2COR^1$ , где  $R^1, R^2=H$ , алкил, арил) обладают антигерпетическими свойствами. Производные тиазоло[3,2-е]пурина, синтезированные из 8-меркаптоаденина, проявляют выраженные антигерпетическое и сосудорасширяющее действие. К иммунокорректорам относятся также 1- и 2-метиладенин, N-моно- и N,N-диметиладенин.

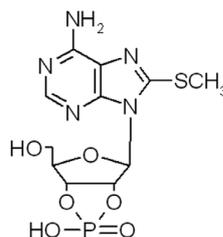
*8-Бромкофеин* (ксантобин) — радиосенсибилизатор, применяется в радиологии для повышения эффективности лучевой терапии злокачественных опухолей (включая глиомы головного мозга).

Установлена иммуномодулирующая активность у некоторых 8-замещенных производных гуанозина и 6-сульфаниламидных пуриновых нуклеозидов.

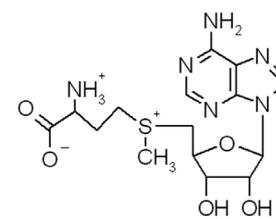
*8-Бромгуанозин* и *8-меркаптогуанозин* являются наиболее эффективными стимуляторами синтеза интерферона, активаторами В-клеток, вызывающих поликлональную пролиферацию и дифференцировку клеток, что проявляется в разнообразных типах фармакологического дей-

ствия, включая противовирусную, противоопухолевую и иммуномодулирующую активность [180]. 8-Меркаптогуанозин является универсальным активатором человеческих лимфоцитов, индуцирует выработку иммуноглобулина [178]. 8-Алкилтиоаденозины проявляют противовоспалительные свойства. 5'-метилтио-5'-дезокситиоаденозин является антинеопластическим агентом и может действовать как эндогенный регулятор дифференциации клеток [177].

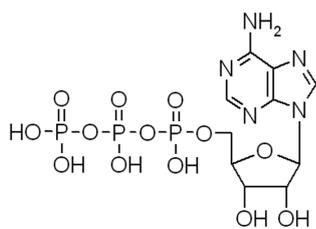
*Фосфаден* (5'-АМФ) — высокоэффективное средство метаболической терапии, которое усиливает синтез нуклеотидов, служит поставщиком энергии для синтеза белков в организме. Препарат применяют при различных сердечнососудистых заболеваниях, при отравлении свинцом, послеожоговых ранах, в комплексной терапии заболеваний печени, ЦНС [59]. 8-Метилтио-ц-АМФ входит в состав лекарства против псориаза и поверхностных дерматитов.



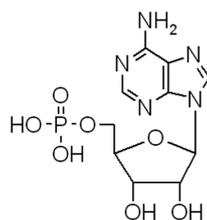
8-метилтио-ц-АМФ



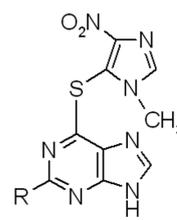
SAM



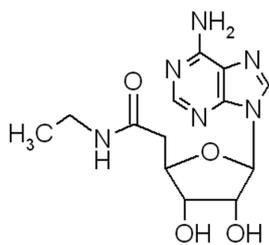
аденозинтрифосфат  
(фосфобион)



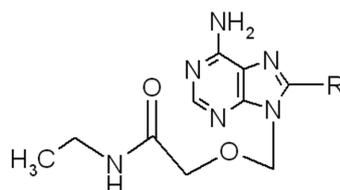
фосфаден



R = H азатиоприн  
R = NH<sub>2</sub> гуанитрил

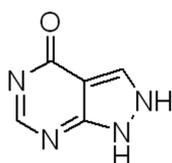


NECA

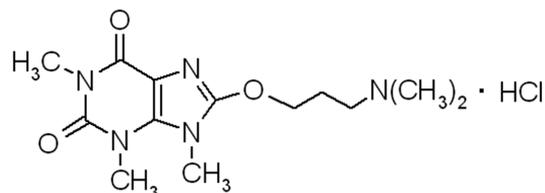


Ациклоаналог NECA

R=H, Br



аллопуринол



проксифеин

*S*-аденозил-*L*-метионин (SAM) участвует в большом числе фундаментально важных для человеческого организма метаболических процессов трансметилирования биосубстратов, а его дефицит лежит в основе многих заболеваний. SAM является мощным гепатопротектором, проявляет детоксицирующее, регенерирующее, антиоксидантное и нейрорепараторное действие, применяется против инфекций, вызванных ретровирусами (СПИД, гепатит). SAM прошел клинические испытания в качестве антидепрессанта [173]. Кроме того, SAM используется в качестве гепатопротектора при интоксикации 1,2-диметилгидразином.

Аденозинтрифосфат, АТФ (фосфобион) участвует во многих процессах обмена веществ в организме, в результате чего распадается до аденозинфосфорных кислот и неорганических фосфатов, при этом высвобождается энергия, значительная часть которой используется мышцами для осуществления работы, а также различных биохимических процессов. При дистрофических процессах мышечной ткани наблюдается понижение уровня АТФ; повышение уровня АТФ усиливает коронарное мозговое кровообращение. Поэтому экзогенный АТФ применяется для усиления мышечной деятельности при дистрофии мышц, для улучшения мозгового кровообращения при гипоксических поражениях мозга.

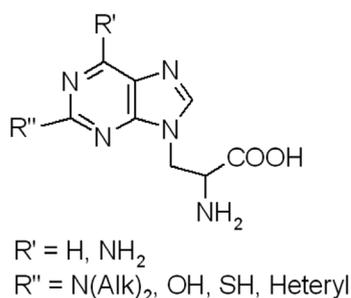
6-Тиогуанин эффективен при лечении лейкемии человека, проявляет иммуномодулирующий эффект [204]. Клиническое применение нашел противоопухолевый препарат азатиоприн (6-(1-метил-4'-нитроимидазол-5-ил)тиопурин), а аналогичное производное гуанина (гуанитрил) способно проявлять сильное иммунодепрессивное действие и применяется при трансплантации органов и лечении ревматических заболеваний [59, 98].

*N*-этиламид аденозин-5'-карбоновой кислоты (NECA) — известный сердечно-сосудистый препарат и регулятор кровообращения [195]. Ациклоаналог NECA — *N*-этиламид аденинил-9-метоксиуксусной кислоты — и его 8-бромпроизводное повышают выживаемость мышей в экстремальных условиях (гипоксия, гипотермия) [5, 108, 171]. Указанные препараты являются селективными агонистами аденозиновых рецепторов.

Аллопуринол — структурный аналог гипоксантина, ингибитор ксантин-оксидазы, блокирует образование мочевой кислоты, вызывает увеличение содержания гипоксантина и ксантина, которые превращаются в аденозин- и гуанозинмонофосфаты. Применяется при лечении подагры, мочекаменной болезни, при лучевой терапии опухолей и псориазе.

Антибластомный эффект препарата *проксифеин* ( $\gamma$ -диметиламинопропилового эфира 8-оксикофеина гидрохлорид) обусловлен торможением биосинтеза нуклеиновых кислот в опухолевых клетках, а также вмешательством в обмен циклических нуклеотидов. Проксифеин ингибирует активность фосфодиэстеразы, что ведет к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ — одного из природных соединений, контролирующих пролиферацию и дифференцировку клеток.

Установлена высокая иммунобиологическая активность производных 2-амино-3-(пурин-9-ил)пропионовых кислот общей формулы [182]:



Эффективность производных компонентов нуклеиновых кислот может быть усилена при их комбинированном применении с учетом избирательности действия на пуриновый и пиримидиновый обмен, например, рибоксин и оротат калия потенцируют нестероидное анаболическое действие.

### 3.1.3. Гетероциклические соединения

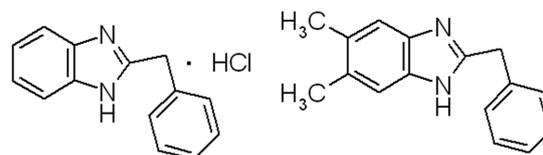
Азолы и конденсированные гетероциклические системы широко представлены среди синтетических иммуномодуляторов [92, 94, 142, 146]. Можно выделить три структурные группы азолов-иммуномодуляторов: «простые» азолы (имидазол, нитроимидазол, бензимидазол и др.); моноциклические азолы, содержащие мочевиный фрагмент (френтизол, лотифазол, метимазол и др.); конденсированные гетероциклические производные, содержащие мочевиный или тиомочевиный фрагмент (левамизол, имидазо[2,1-*b*]тиазолы, тиломизол и др.).

*Дибазол* (гидрохлорид 2-бензилбензимидазола) — оригинальный отечественный препарат с широким спектром действия. Он является синтетическим индуктором интерферона и повышает фагоцитозную активность макрофагов. Оказывает спазмолитическое, гипотензивное действие, стимулирует функцию спинного мозга [59, 82, 84, 98, 103, 136, 157]. Применяется при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов и некоторых нервных заболеваниях (остаточные явления полиомиелита, периферического паралича лицевого нерва). Интерферогенное действие дибазола в клетках объясняет его эффективность при некоторых вирусных инфекциях и при профилактике респираторных заболеваний. Дибазол справедливо

считают *первым синтетическим адаптогеном* [136], поскольку он способен повышать устойчивость организма к различным неблагоприятным действиям (высоким температурам, гипоксии, токсическим веществам, патогенным микробам и др.).

Дибазол — «дитя» двух работавших независимо фармакологических школ, которыми руководили выдающиеся советские ученые Н.В. Лазарев и С.В. Аничков [136]. Промышленный способ получения дибазола был разработан в Ленинградском технологическом институте (О.Ф. Гинзбург, Л.С. Эфрос, Б.А. Порай-Кошиц) [134] и внедрен в производство на Ленинградском химико-фармацевтическом заводе «Фармакон» [139].

Другое производное бензимидазола, а именно 5,6-диметилбензимидазол, названный *димедазолом*, оказывает защитное действие при инфекции, вызванной у мышей синегнойной палочкой [103].

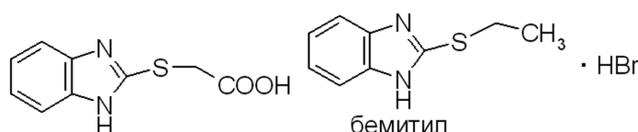


дибазол

димедазол

Данные об адаптогенных и антигипоксических свойствах дибазола послужили основой для поиска активных соединений в ряду бензимидазола [146].

Среди 40 производных бензимидазола, представляющих собой в основном диметокси- и диоксипроизводные бензимидазола, также были выявлены соединения, стимулирующие противинфекционную резистентность организма. Выраженную иммуностимулирующую активность проявляют *бензимидазолил-2-тиоуксусная кислота* и *2-этилтиобензимидазол (бемитил, или метапрот)*, который применяют в форме бромистоводородной соли [157].

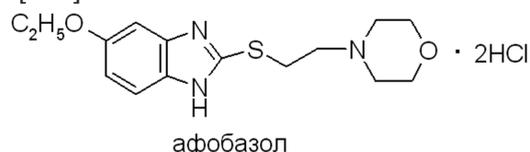


бемитил

Актопротектор *бемитил* и его аналоги активируют синтез РНК в разных клетках, приводящий к усилению синтеза белка и образования антител. Активация синтеза РНК данными препаратами (как и дибазолом) обусловлена их взаимодействием с геномом вследствие структурного сходства бензимидазола с пуриновыми основаниями (аденин, гуанин). Бемитил в результате усиления в печени и почках процессов глюконеогенеза способствует утилизации молочной кислоты и ресинтезу глюкозы, обеспечивая высокий уровень обмена веществ и физической работоспособности. Препарат обладает иммуностимулирующей, психоэнергической и антиоксидантной активностью, является эффективным средством восстановительно-репаративного, реабилитаци-

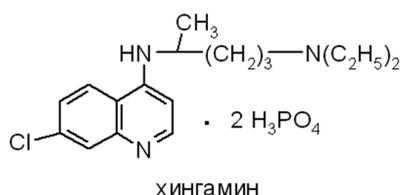
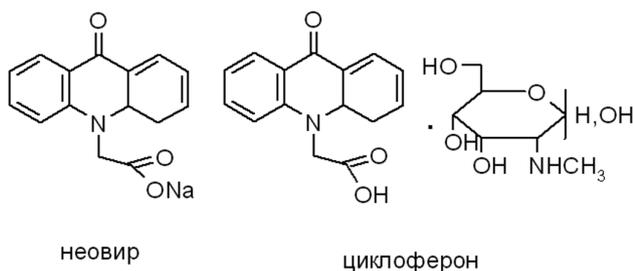
онного характера при различных патологиях, а также у больных с ОРВИ. Бемитил является активным антигипоксантом (см. раздел 3.2).

Анксиолитик *афобазол* ((2-морфолиноэтилтио)-5-этоксibenзимидазол дигидрохлорид) ускоряет процессы восстановления после физических нагрузок [130].



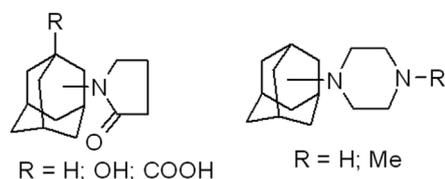
Иммуностимулирующий препарат *неовир* (оксидигидроакридинилацетат натрия) обладает противовирусной активностью в отношении РНК- и ДНК-геномных вирусов. Индуцирует образование в организме высоких титров эндогенного интерферона (особенно  $\alpha$ -интерферона). Активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты, макрофаги, нормализуя баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток. Неовир способен снижать продукцию в организме фактора некроза опухолей. Применяется при ВИЧ-инфекциях, герпесе [59, 98].

*Циклоферон* (N-метилглюкамина 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил) ацетат) — низкомолекулярный индуктор интерферона, оказывает противовирусное, иммуномодулирующее действие, активирует стволовые клетки костного мозга, естественные киллеры, фагоциты. Отличается низкой токсичностью и отсутствием тератогенных и канцерогенных эффектов. Легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, вызывая образование интерферонов в тканях мозга (показан при лечении менингита), ингибирует размножение вирусов гриппа, герпеса, гепатита, иммунодефицита. Установлено радиозащитное действие препарата [59, 98].



Производное 4-аминохинолина *хингамин* (хлорохин, 4-(1-метил-4-диэтиламинобутиламино)-7-хлорохинолинодифосфат) — противопаразитарное средство, оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие. Применяется при лечении малярии, ревматоидного артрита и болезней печени.

Заслуживают внимания адамантансодержащие производные, которые могут рассматриваться как препараты с пролонгированным действием, обеспечивающие длительную стимуляцию иммунной системы после однократного парентерального введения. Большое число соединений с иммуномодулирующей активностью синтезировано на основе 1- и 2-аминоадамантана, содержащих в качестве заместителей алифатические, жирноароматические, ароматические и гетероциклические радикалы [102, 144]. Иммуотропную активность соединений оценивали по титрам антител в сыворотке крови мышей и по количеству антигенсвязывающих и розеткообразующих клеток в селезенках мышей, иммунизированных эритроцитами баранов, а также по времени отторжения кожного аллотрансплантата у мышей.

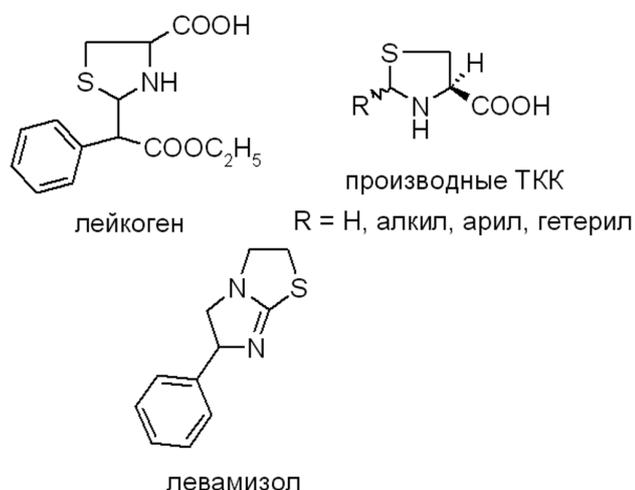


Среди синтезированных N-замещенных адамантилпиперазинов найдены иммунодепрессанты с низкой токсичностью, тогда как адамантильные производные пирролидона в дозах 50 и 100 мг/кг проявляли свойства иммуностимуляторов, напоминая по активности широко известный препарат природного происхождения фитогемагглютинин. Об ароматических и пептидных производных аминокислот адамантана см. ниже (разд. 3.1.4, 3.1.5).

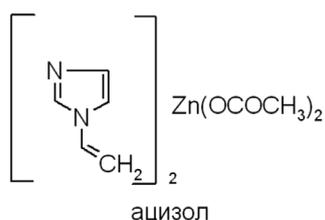
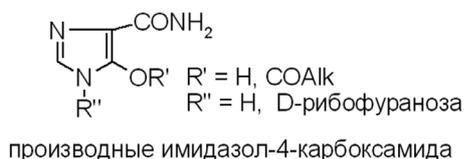
*Лейкоген* (2-( $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -карбэтоксиметил)тиазолидин-4-карбоновая кислота) — оригинальный отечественный препарат, является стимулятором лейкопоэза, применяется при лейкопениях различного происхождения (алиментарно-токсическая алейкия, радиотерапия, химиотерапия злокачественных опухолей) [98]. Сама тиазолидин-4 (*R*)-карбоновая кислота (ТКК) используется в медицине для лечения печеночных и желчных расстройств. Имеется сообщение об обратной трансформации раковых клеток и эффективности лечения эпителиальных клеток головного мозга под действием производных ТКК. Ряд других 2-алкил- и 2-арилзамещенных тиазолидин-4 (*R*)-карбоновых кислот, как пролекарственных форм цистеина, обладает защитным действием против гепатотоксичных веществ (например, ацетаминофена), а также радиозащитным эффектом [59, 180, 197].

*Левамизол* (декарис, 2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазола гидрохлорид) стимулирует клеточный иммунитет, является первым препаратом, имитирующим гормональную регуляцию иммунной системы, т.е. модулирование регуляторных Т-клеток. Способность левамизола имитировать тимусный гормон обеспечивается его имидазолподобным воздействием на уровень циклических

нуклеотидов в лимфоцитах с коррекцией иммунологического статуса. Повышение активности макрофагов с помощью левамизола играет большую роль в способности препарата повышать иммунологические свойства организма. Левамизол применяют для лечения стоматитов, бронхогенной карциномы, злокачественной меланомы, ревматоидного артрита и других заболеваний [59, 98]. Изучение механизма действия левамизола показало, что он, возможно, определяется антиоксидантными свойствами препарата. Установлено, что левамизол и его основной метаболит *D,L*-2-окси-3-(меркаптоэтил)-5-фенилимидазолин ингибировали аскорбатзависимое и NADPH-зависимое перекисное окисление липидов микросом печени крыс. Таким образом, левамизол действует в качестве антиоксиданта, превращаясь в сульфгидрильный промежуточный метаболит в микросомах [144].



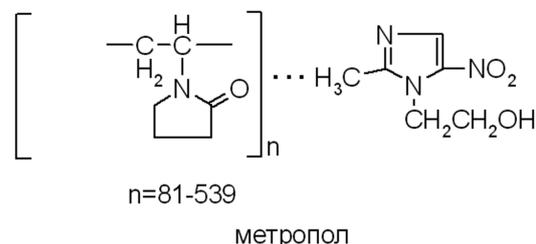
Среди других производных имидазола наличие иммуностропных свойств выявлено у 5-замещенных производных имидазол-4-карбоксамидов и их N(1)-рибозидов с различными заместителями в положении 5 молекулы, а также у кобальтсодержащих комплексов, стимулирующих противои инфекционную резистентность организма [144].



Ацизол (бис(1-винилимидазол-N-ил)цинка дигидрат) запатентован в качестве адаптогена, превосходящего по активности элеутерококк [125]. Установлено положительное влияние ацизола

на физическую работоспособность, выносливость и устойчивость организма к продолжительным интенсивным нагрузкам. Ранее ацизол был известен как антидот при отравлении угарным газом, так как он препятствует образованию карбоксигемоглобина, способствует повышению устойчивости к гипоксии органов и тканей (головного мозга, миокарда, печени и др.) [113]. Препарат был синтезирован в Иркутском институте органической химии им. А. Е. Фаворского СО РАН Е. С. Домниной под руководством академика М. Г. Воронкова. Антидотные свойства ацизола были обнаружены ленинградскими фармакологами О. Ю. Урюповым и Л. А. Тиуновым. Отравление окисью углерода (СО) по-прежнему является одной из самых распространенных причин гибели людей при пожарах. Позднее ацизол был запатентован в качестве гепатопротектора и антигипоксанта [124, 131].

*Метропол* — оригинальный отечественный препарат с длительным иммуностимулирующим и антимикробным действием, представляет собой комплекс известного лекарственного препарата метронидазола (1-[β-оксиэтил]-2-метил-5-нитроимидазол), связанного с полимерной матрицей — поливинилпирролидоном медицинским с молекулярной массой 12 600 или 35 000. Такой состав препарата дает возможность поддержания концентрации метронидазола на эффективном уровне в очаге инфекции в течение длительного времени (до 2-х суток) [138].

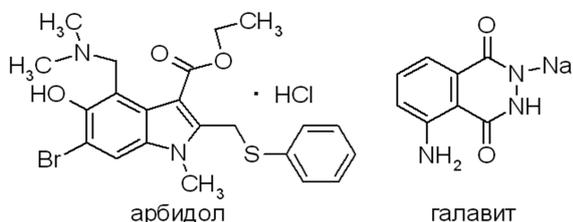


*Асказол* (комплекс 1-этилимидазола с аскорбатом цинка) — эффективный антидот нового поколения против отравления двуокисью азота, обладающий цитопротекторным и антигипоксическим действием; в дозе 5 мг/кг он повышает выживаемость до 60% через 2 часа после острого отравления двуокисью азота. Его антидотное действие в 4 раза превышает действие преднизолона, используемого для купирования токсического отека легких. Этот препарат разработан в Иркутском институте органической химии им. А. Е. Фаворского СО РАН [111] под руководством академика М. Г. Воронкова.

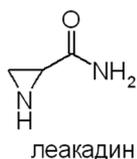
*Галавит* (5-амино-1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофтазаина натрия соль) — уникальный отечественный иммуномодулятор с противовоспалительным действием. Препарат стимулирует неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям [56].

*Арбидол* (этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометил-3-карбоновой кислоты гидрохлорид) —

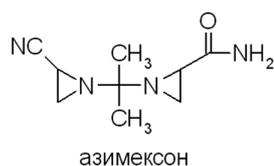
эффективный отечественный иммуномодулятор, оказывает ингибирующее действие на вирусы типа А и В на ранней стадии репродукции вируса за счет стимуляции индукции интерферона. В отличие от ремантадина имеет другой механизм действия и менее токсичен [59, 98].



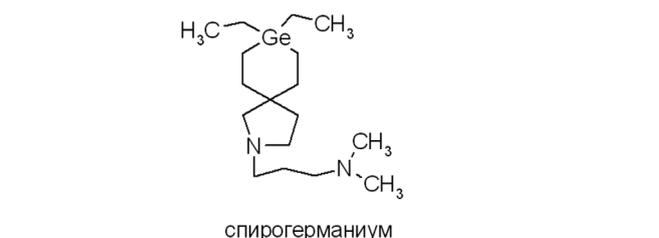
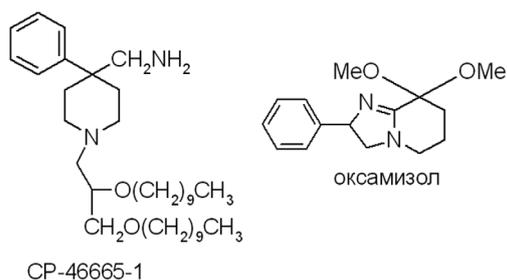
**Леакадин** (2-карбамоилазиридин) — отечественный препарат, обладает иммуномодулирующим и противоопухолевым действием. Снижает уровень Т-супрессоров, нормализует соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, повышает цитотоксичность естественных киллеров и моноцитов. Применяется при лейкопении, язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и других заболеваниях [59].



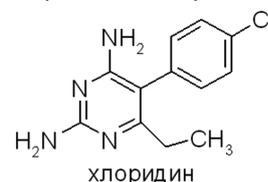
**Азимексон** повышает количество периферийных макрофагов у интактных и обработанных циклофосфаном мышей, но не проявляет заметной противоопухолевой активности. Наблюдаемая иммуномодулирующая активность 2-цианоазиридинов дает возможность селективно увеличивать рост миеломоноцитных клеток как у интактных, так и с подавленным костномозговым кроветворением мышей, не затрагивая существенно их иммунологическое состояние. Это имеет важное значение для противораковой химиоиммунотерапии [180].



Специфическое иммуномодулирующее действие проявляет ряд следующих гетероциклических соединений [180]:



**Хлоридин** (пириметамин, 2,4-диамино-5-п-хлорфенил-6-этилпиримидин) обладает иммуностимулирующим действием, активирует антителообразование, эффективен в отношении бесполой эритроцитарной формы всех видов плазмодиев, что приводит к нарушению развития возбудителей малярии в организме комара. Хлоридин применяют в сочетании с сульфамидными препаратами и хинином для лечения и профилактики малярии, так как он длительное время (до 2 недель) сохраняется в организме [59].

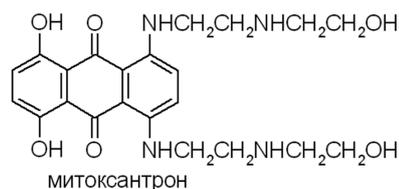


**Полиоксидоний** (азоксимера бромид, сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и N-(карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромид) — иммуномодулятор, обладающий детоксицирующим действием, восстанавливает иммунные реакции при иммунодефицитных состояниях. Применяется при инфекционных заболеваниях вирусной, бактериальной и грибковой природы [133].

### 3.1.4. Ароматические соединения

Многие ароматические соединения также проявляют адаптогенные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства.

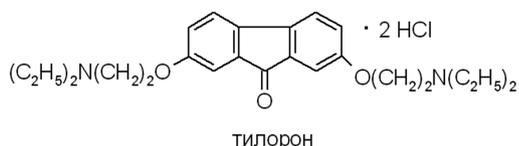
**Митоксантрон** (1,4-дигидрокси-5,8-бис[2-(2-гидроксиэтил)-аминоэтиламино]-9,10-антрацендион) проявляет одновременно иммуносупрессорную и цитотоксическую активность за счет селективного ингибирования пролиферации В-клеток и уничтожения клеток Т-хелперов. Некоторые структурные аналоги антрахинонов также проявляют иммуносупрессивное действие, например, дегидроксиэтильный аналог митоксантрона в большей степени подавляет иммунную систему, что может быть использовано при лечении аутоиммунных болезней, трансплантации органов, при лечении различных видов рака [180].



В ряду соединений, обладающих интерфероногенной способностью и оказывающих противовирусное действие, большой интерес представляют

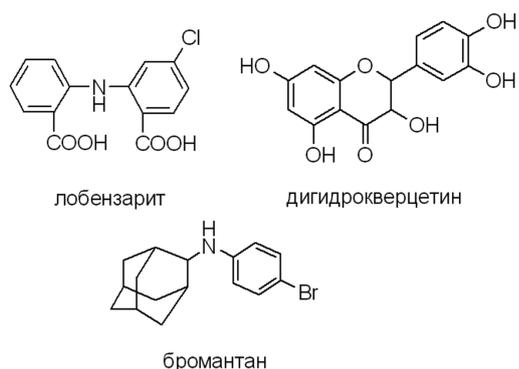
производные флуорена, среди которых выявлен ряд соединений, обладающих выраженным иммуномодулирующим действием [144]. Сопоставление иммуностимулирующих свойств со структурой изученных соединений показало, что иммуностимулирующие свойства проявляются при наличии в молекуле двух аминоалкоксильных радикалов, но при введении в молекулу четырех таких радикалов соединение оказывает ярко выраженное иммунодепрессивное действие.

Препарат *амиксин* (действующее начало — тилорон, 2,7-бис[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-он дигидрохлорид) применяется для лечения гриппа и ОРВИ, вирусного гепатита, энцефалита, хламидиоза. Препарат стимулирует образование  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферонов. Механизм противовирусного действия амиксина связывают с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов.



Другие производные флуорена, 2,7-бис[(дипропиламино)ацетидамо]флуорен-9-он и 2,7-бис[(пирролидино)ацетидамо]флуорен-9-он, сравнимы по интерферогенной активности с флуореном [203].

*Лобензарит* (2-[(2-карбоксифенил)амино]-4-хлорбензойная кислота) эффективно стимулирует моноциты человека и вызывает продуцирование  $\gamma$ -интерферона. Биологические свойства этого антиревматического препарата подробно описаны в обзоре [180]. Лобензарит натрия применяется для коррекции Т-клеточной недостаточности.

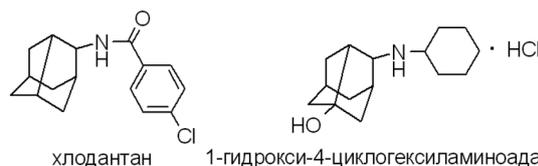


*Дигидрокверцетин* (флавоноид, получаемый из сибирской лиственницы) — антиоксидант, по структуре близкий к кверцетину, эрутину, но превосходит их по фармакологической активности. Дигидрокверцетин включен в государственный реестр лекарственных препаратов в качестве адаптогена.

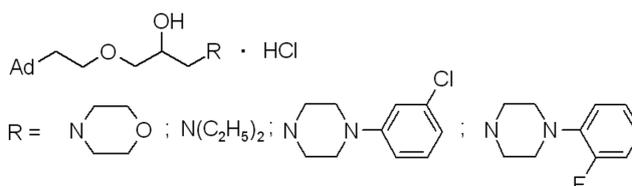
*Бромантан* (N-(2-адамантил)-N-(2-п-бромфенил)-амин) — психостимулятор, иммуностимулирующий препарат. Бромантан усиливает синтез дофамина,

обладает антирадикальным действием, тормозит процесс перекисного окисления липидов. Бромантан является актопротектором, он разработан военными медиками как средство, повышающее общий иммунитет и выносливость человека [6]. Применялся в качестве допинга с психостимулирующим действием. Внесен в список запрещенных препаратов ВАДА (WADA).

*Хлодантан* (адамант-2-иламид *p*-хлорбензойной кислоты) и *1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантан* обладают более сильным иммуностимулирующим действием, чем бромантан [71, 102, 121].

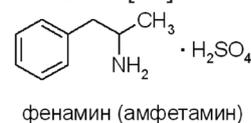


В качестве эффективных актопротекторов запатентованы созданные в Институте органической химии НАН Украины *1-адамантилэтилокси-3-диалкиламино-2-пропанола*, содержащие в качестве аминного заместителя морфолин, диэтиламин и производные пиперазина [132].



Эти соединения по активности превосходят тест-препарат — бемитил.

*Фенамин* (амфетамин, *D,L*-1-фенилпропан-2-амин сульфат) — психотропный препарат, сильный стимулятор ЦНС, снимающий усталость и повышающий активность человека [98].

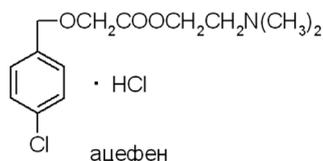


Он применяется как в виде сульфата, так и гидрохлорида, оксалата, аскорбата. По фармакологическому действию фенамин близок к гормональным препаратам группы адреналина, но отличается по строению от адреналина и норадреналина отсутствием гидроксильных групп в ароматическом цикле и алифатической цепи, а также наличием метильной группы в  $\alpha$ -положении к аминогруппе, что придает ему большую стабильность при метаболизме в печени, в том числе при окислительном дезаминировании моноаминоксидазой (MAO). Во время Великой Отечественной войны Н. В. Лазаревым была изучена возможность использования фенамина в качестве психотропного стимулятора для повышения боеспособности военнослужащих и составлены рекомендации по его применению. При правильном дозировании фенамин, усиливая процессы возбуждения

в ЦНС, уменьшает утомление, улучшает настроение с ощущением прилива сил, повышением работоспособности и уменьшением потребности во сне [98].

Был синтезирован ряд производных амфетамина (метамфетамин, ретамин и другие), которые, наряду с самим амфетамином, использовались и продолжают использоваться в качестве наркотических средств. Злоупотребление амфетаминами привело к эпидемии подростковой наркомании, особенно в США, Японии, Англии и Швеции, поэтому фенамин и его аналоги отпускают в качестве лекарственных препаратов с такими же ограничениями, как и наркотические средства. В России амфетамин внесен в «Список I» наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в стране запрещен.

*Ацефен* (меклофеноксат, центрофеноксин, гидрохлорид  $\beta$ -диметиламиноэтилового эфира *p*-хлорфеноксиуксусной кислоты) был открыт при разработке стимуляторов роста растений.



Этот ноотропный препарат повышает содержание холина в головном мозге и периферических нервных структурах. Ацефен увеличивает скорость проведения нервного импульса, благоприятно влияет на липидный обмен, улучшает память, оказывает «омолаживающее» действие на ЦНС [98].

### 3.1.5. Аминокислоты, пептиды, белки и родственные соединения

Аминокислоты — средства, влияющие на функции гомеостаза, стимулирующие эритро- и лейкопоэз (глутаминовая,  $\gamma$ -аминомасляная, гистидиновая кислоты). Серин (2-амино-3-гидроксипропановая кислота) участвует в биосинтезе пуринов, пиримидинов. Тирозин (2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота) стимулирует синтез гормона роста, креатин (метилгуанидиноуксусная кислота) — рост мышечной массы. Метионин (2-амино-4-метилтиобутановая кислота), цистеин (2-амино-3-меркаптопропановая кислота) и их производные (комплексы с аскорбиновой кислотой), являющиеся модификаторами иммунобиологического ответа, нашли применение в качестве лекарственных средств. Глицин (аминоуксусная кислота) оказывает антидепрессивное действие, нормализует и активирует процессы защитного торможения в центральной нервной системе. Он также проявляет анаболические свойства.

К антиоксидантам относятся глутаминовая (2-аминопентадиовая), аспарагиновая (аминоянтарная) кислоты, цистеин и их соли. При гипоксии они активируют процесс окислительного фосфори-

лирования. Экзогенная креатинфосфорная кислота (креатинфосфат, фосфокреатин) эффективна в лечении гипоксических поражений. Освоено производство фосфокреатина (кардиологический препарат *неотон*).

Соли янтарной кислоты стимулируют синтез АТФ и окислительно-восстановительные факторы в клетке. Сукцинаты выступают в роли адаптогенов и актопротекторов, проявляя терапевтический эффект при патологических расстройствах; их можно использовать для профилактики иммунодепрессии, для повышения устойчивости организма к действию алкоголя, алкилирующим агентам, при поражениях печени и, наконец, как антистрессорные средства [150].

$\gamma$ -Аминомасляная кислота (ГАМК, ноотропный препарат *аминалон*) является важнейшим тормозным нейромедиатором ЦНС, обладает ноотропной активностью, снимает возбуждение. Она защищает организм от влияния таких неблагоприятных факторов, как ионизирующее облучение и гипоксия, восстанавливает процессы метаболизма в головном мозге, полезна при больших физических нагрузках и тяжелых поражениях дыхательного аппарата [59, 98].

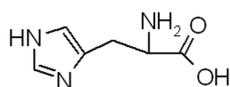
$\gamma$ -Оксимасляная кислота (ГОМК) по фармакологическим свойствам близка к ГАМК. В виде соли — *оксибутирата натрия* (лития, калия или кальция) используется как лекарственное средство для неингаляционной анестезии, обладает снотворным, седативным, центральным миорелаксирующим, антигипоксическим, ноотропным и противошоковым действием. Стимулирует выделение гормона роста. Является психоэнергизатором: вызывает мягкую эйфорию и стимулирующее действие на эмоциональную сферу. В силу своих свойств относится к «Списку III» (препараты, оборот которых ограничен в РФ).

Ацетилсалициловая кислота (*аспирин*) обладает обезболивающим, противовоспалительным действием, а ее производные (5-аминосалицилат-сульфаты — салазин и месалазин) проявляют адаптогенные и антиканцерогенные свойства [73].

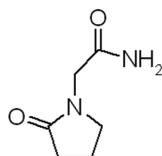
*Панангин* (смесь аспартата калия и магния) применяется при нарушении сердечного ритма.

*L-Цистеин* ( $L$ -HSC<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH) является радио- и гепатопротектором. Антиоксидантное действие цистеина усиливается при одновременном применении с витамином С и селеном. Цистеин является предшественником трипептида глутатиона, защищающего клетки печени и головного мозга от повреждения токсическими веществами. *N-Ацетилцистеин* (АЦЦ) применяется при заболеваниях органов дыхания, астме, пневмонии.

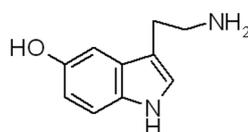
*Пеницилламин* (*D*-3,3-диметилцистеин,  $D$ -HSC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>COOH) легко образует хелатные комплексные соединения с ионами металлов (Cu, Pb, Hg, Co, Ca, Zn, As, Fe, Au). Применяется при рев-



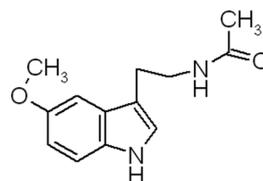
гистидин



пирацетам



серотонин



мелаксен

матоидном артрите. В эксперименте проявил выраженное противовирусное действие (на вирусе полиомиелита). Предполагают, что пеницилламин оказывает влияние на различные звенья иммунной системы (подавление Т-хелперной функции лимфоцитов, торможение хемотаксиса нейтрофилов и выделения ферментов из лизосом этих клеток, усиление функции макрофагов).

**Гистидин** ( $\alpha$ -амино- $\beta$ -имидазолилпропионовая кислота) повышает иммунитет, ослабляет воздействие на организм экстремальных факторов. Применяется при язвенной болезни, гастритах, гепатитах, атеросклерозе.

**Пирацетам** (ноотропил, 2-оксопирролидин-ацетамид) является циклическим производным  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, повышает устойчивость мозга к гипоксии, показан при различных заболеваниях нервной системы, с успехом используется в комплексном лечении больных с острым инфарктом миокарда.

**Тимоген** (глутамил-триптофан) — иммуностимулирующее средство, применяемое в комплексной терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, связанных с угнетением иммунитета.

**Серотонин** (5-гидрокситриптамин, 3-(2-аминоэтил)-1H-индол-5-ол) по химическому строению относится к группе индолилалкиламинов, является биогенным амином, образующимся в организме в результате гидроксилирования L-триптофана. К группе серотониновых антидепрессантов относятся препараты миансерин (леривон, бонсерин) и мirtазапин (ремерон). Серотонин накапливается в синаптических пузырьках, выделяется под влиянием нервных импульсов и взаимодействует со специфическими рецепторами, обозначаемыми как серотонинергические. Большая роль отводится серотонину в патогенезе депрессии и механизме действия антидепрессантов. Серотонин, некоторые его производные, а также его антагонисты нашли применение как лекарственные средства. Считают, что серотонин обладает гормональным действием и играет важную роль в свертывании крови. Серотонин участвует в процессах аллергии и воспаления. Он повышает проницаемость сосудов, усиливает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Применяется при тяжелых депрессиях, снимает хроническую усталость, повышает устойчивость к стрессу [147].

По данным ВОЗ к 2020 г. депрессия займет второе место среди заболеваний по распространенности, уступив только ишемической болезни сердца, и первое место среди заболеваний, приводящих к инвалидности.

**Мелаксен** (N<sup>1</sup>-ацетил-5-метокситриптамин) является синтетическим аналогом биогенного амида мелатонина — гормона шишковидной железы (эпифиза). Способствует нормализации ночного сна, адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции, проявляет иммуномодулирующие и выраженные антиоксидантные свойства [59, 147].

**Файн-100** — это натуральный препарат, экстракт из растения *Griffonia simplicifolia*, содержит незаменимую аминокислоту — 5-гидрокситриптофан, являющуюся предшественником серотонина. Поэтому антидепрессивное действие файн-100 обусловлено усилением синтеза серотонина; препарат не вызывает зависимости, хорошо переносится пожилыми и ослабленными людьми [175].

В настоящее время одним из новых классов фармакологических средств, направленных на повышение общей устойчивости организма к большим психоэмоциональным, физическим и умственным нагрузкам, являются низкомолекулярные пептидные биорегуляторы. Регуляторные пептиды можно рассматривать как межклеточные медиаторы, выполняющие функции поддержания структурного и функционального гомеостаза в организме [159]. Число пептидных средств неуклонно растет, они эффективны при использовании в малых дозах и, как правило, не дают побочных эффектов. Среди отечественных пептидных лекарственных препаратов следует назвать даларгин, вазопрессин, дельтаран, семакс, ноопепт и др., которые прочно заняли свое место в терапии различных заболеваний, включая последствия инсульта, болезнь Альцгеймера, нарушения памяти травматического генеза и т. д. Сюда же входят пептидные препараты, полученные путем специальной обработки отдельных органов и тканей — так называемые «цитомедины» (кортексин, кардиолин, эпителиамин). Это направление активно развивается в Институте биорегуляции и геронтологии РАН (г. Санкт-Петербург) под руководством чл.-корр. РАН В. Х. Хавинсона.

Установлено, что ноотропные препараты пептидной (кортексин, ноопепт, дилепт, церебролизин) и непептидной (винпотропил = винпоцетин + пирацетам)



- в составе комплексной терапии злокачественных новообразований — для профилактики и лечения токсических последствий химио- и лучевой терапии (способствует снижению гемо- и гепатотоксического действия).

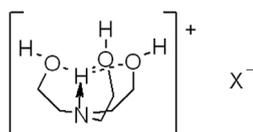
Имеются данные, что препарат NOV-002 (смесь глутоксима с алкилятором цисплатином в соотношении 1:1) снижает инвазию опухолевых клеток *in vitro*, а в комбинации с химиотерапевтическим препаратом (антиметаболитом) гемцитабином подавляет метастазы *in vivo* [181].

Глутоксим выпускается в виде 0,5, 1 или 3%-го водного раствора для инъекций, по 1 мл в ампуле. В инъекционном растворе дисульфидная связь в молекуле глутоксима стабилизирована ацетатным буфером.

С 2012 г. глутоксим включен в перечень ЖНВЛП.

### 3.1.6. Атраны — новое поколение адаптогенов и иммуномодуляторов

В 70-х годах прошлого столетия в Иркутском институте органической химии (ныне — Иркутский институт химии) им. А.Е. Фаворского СО РАН под руководством академика М.Г. Воронкова впервые начались систематические обширные исследования биологической активности атранов — органических и элементоорганических производных триэтанолamina  $N(CH_2CH_2OH)_3$  [35]. К первым относятся протатраны — триэтаноламмониевые соли  $X^-NH^+(CH_2CH_2OH)_3$ , где  $X^-$  — анион кислоты, прежде всего — биологически активной [34, 35, 43, 46, 115], в частности, анионы арилгетероуксусных кислот ( $ArYCH_2COO^-$ , где  $Y=O, S, SO, SO_2$ ).



Из элементоорганических атранов  $Z_{n-3}M(OCH_2CH_2)_3N$  (где  $M$  —  $n$ -валентный атом металла, кремния или бора,  $Z$  — заместитель при атоме  $M$ ), называемых металлатранами, особый интерес представляют силатраны ( $M=Si$ ,  $n-3=1$ ) [35, 37, 41, 207, 208]. Необычайно высокая биологическая активность некоторых из них была обнаружена М. Г. Воронковым с сотр. еще в 1963 г. [19, 206].

#### 3.1.6.1. Протатраны

Превращение биологически активных кислот взаимодействием с триэтаноламином в их триэтаноламмониевые соли — протатраны — существенно повышает их биологическую активность и часто расширяет ее спектр. Исследования в этом направлении были начаты М.Г. Воронковым с сотр. в начале 70-х годов прошлого века с целью усилить биологическую активность синтетических фитогормонов, таких как ароксилканкарбоновые кислоты.

Протатраны состоят из протатранового катиона и аниона  $X^-$ , каждый из которых обладает повышенной биологической активностью по сравнению с самим триэтаноламином и кислотой  $HX$ . Уже первое соединение этого класса — крезацин  $[2-CH_3C_6H_4OCH_2COO]^- [NH(CH_2CH_2OH)_3]^+$  оказалось не только значительно более активным росторегулирующим средством для растений и животных, чем исходная кислота, но вскоре под названием «трекрезан» стало известным лекарством с широким диапазоном терапевтического действия, в том числе адаптационного [35, 43, 46, 115, 161].

Молекулярная структура крезацина была установлена в 1981 г. методом рентгеновской дифракции [148]. Это был первый протатран, структура которого была точно установлена этим методом. Два года спустя была опубликована структура сернистого аналога крезацина — (4-хлорфенилтио)ацетата трис-(2-оксиэтил)аммония  $[4-ClC_6H_4SCH_2COO]^- [NHCH_2CH_2OH]^+$  [163].

Высокая специфическая биологическая и фармакологическая активность крезацина обусловлена сочетанием в его молекуле фрагментов аниона ароксиксусной кислоты и катиона  $[NH(CH_2CH_2OH)_3]^+$ . На других примерах (арилгетероуксусные и ацетилсалициловая кислоты,  $N,N$ -дибензилглицин и серотонин) также было показано, что содержащие этот катион триэтаноламмониевые соли биологически активных органических кислот приобретают прекрасную растворимость в воде и обладают эффективным, а иногда и измененным фармакологическим действием [40, 100, 145].

Под названием «крезацин» будущее лекарство стало проходить стандартные доклинические испытания. После их успешного завершения (1994 г.) крезацин был разрешен к применению в качестве иммуностимулятора и адаптогена, причем как лекарственное средство он был переименован в «трекрезан». Однако прежнее название «крезацин» сохранилось за ним при использовании в сельском хозяйстве.

Методы синтеза крезацина (трекрезана) защищены патентами Японии, Франции, Великобритании, Швейцарии и других стран [174, 179, 202, 209]. В настоящее время лекарственные формы трекрезана производятся в ограниченных масштабах в ГНЦ РФ ГНИИХТЭОС и на нескольких небольших фирмах.

По спектру физиологического действия трекрезан подобен природным адаптогенам (женьшень, элеутерококк, золотой корень и др.), однако его эффективность значительно выше. В отличие от природных адаптогенов качество и дозы трекрезана строго регламентированы. Помимо того, что трекрезан обладает адаптогенным действием, по лекарственным свойствам он близок к анальгетику аспирина, но лишен его недостатков (в частности, не раздражает слизистую желудка и не повышает кислотность желудочного сока). В целом никаких побочных эффектов его применение не вызывает.

Прежде чем рассматривать адаптационный эффект трекрезана, необходимо еще раз напомнить, что адаптация означает приспособление, привыкание организма к чему-либо, например к экстремальным условиям внешней среды. Это активный, динамичный процесс. Иногда приспособительные механизмы могут сорваться и привести к развитию заболеваний организма. Пограничное состояние между нормой и оформившейся патологией носит название «адаптационный синдром» или «стресс» — комплексная реакция целого организма в ответ на внутренние и внешние раздражители. Они могут быть сильными или слабыми, физическими или психическими, биологическими или химическими, с обязательным участием в ответе иммунной, пищеварительной и эндокринной систем. Так считал основоположник теории стресса Нобелевский лауреат Г. Селье [141]. В дальнейшем выяснилось, что в стресс-реакцию вовлекаются практически все важнейшие системы организма. Это указывает на то, что вещества, обладающие адаптогенным действием, обладают и антистрессовым эффектом.

При изучении влияния трекрезана на крыс в условиях гиподинамии его действие сравнивали с эффектом дибазола и элеутерококка. Коэффициент антистрессовой активности трекрезана составил 6,0, дибазола — 2,1, а элеутерококка — 2,3 [46]. Установлено, что трекрезан может эффективно защищать человека и животных от болевых, температурных и нервных раздражителей. В экспериментах на мышах показано, что в условиях различных психоэмоциональных перенапряжений трекрезан способствует сохранению ориентировочно-исследовательской реакции грызунов, увеличивает параметры их двигательной активности в полтора-два раза, т. е. оказывает достоверное антистрессовое действие [110].

При длительном вскармливании трекрезана индюшатам и цыплятам в их крови возрастает количество белковых фракций и изменяется их соотношение — увеличивается количество глобулинов, особенно гамма-глобулинов, ответственных за иммунный статус организма. При этом повышается бактерицидность сыворотки крови и одновременно возрастает фагоцитарная активность лейкоцитов. Основные показатели иммунитета при применении трекрезана возрастают практически вдвое [4, 44].

У военнослужащих в полевых условиях в жарком климате при больших перепадах температур и умеренной гипоксии (среднегорье) при воздействии высоких физических и эмоциональных нагрузок развивается стресс. Применение на этом фоне трекрезана нормализует Т- и В-клеточный иммунитет, увеличивает физическую и умственную работоспособность. Повышение работоспособности после трехнедельного приема трекрезана во время тренировок наблюдается и у спортсменов (например,

в беге на дистанции 400–1500 м). При этом препарат способствовал более быстрому восстановлению артериального давления, частоты сердечных сокращений и улучшал показатели ортопробы [46].

У больных с диагнозом «нейроциркуляторная дистония», получающих трекрезан в комплексной терапии, улучшается состояние при физическом напряжении, физической и умственной усталости. Трекрезан, включенный в комплексную терапию больных с невротическими расстройствами, улучшает и качество жизни.

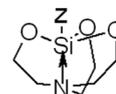
Использование трекрезана в комплексной терапии ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС уже через две недели благоприятно воздействовало на психический статус 70% пациентов. Повысился их оптимизм, снизились невротические проявления, возросла социальная активность. Этот адаптоген существенно улучшал показатели клеточного иммунитета, что указывает на эффективность его использования при вторичном иммунодефиците.

В 2005 г. П. Д. Шабанов с сотр. подтвердили, что трекрезан является эффективным адаптогеном, иммуномодулятором и метаболическим активатором нового поколения, повышающим противоопухольную активность фагоцитов [160, 161].

М. Г. Воронковым и Г. А. Софроновым с сотр. установлено, что аналог трекрезана — хлоркрезацин защищает человека от высокочастотных электрических излучений, исходящих от компьютеров, телевизоров, мобильных телефонов и радаров [47].

### 3.1.6.2. Силатраны

Силатраны — внутрикомплексные кремнийорганические эфиры триэтанолamina, в которых атом пентакоординированного кремния связан координационной связью  $N \rightarrow Si$  с мостиковым атомом азота, отвечающие молекулярной формуле  $ZSi(OCH_2CH_2)_3N$  и имеющие ниже приведенную структуру:



Они являются наиболее важными и интересными представителями класса металлатранов [41, 205–208]. В 1978 г. на Нобелевском симпозиуме в Стокгольме после докладов ведущих ученых мира по проблеме «Кремний и жизнь» кремний был признан элементом жизни. Лучшим из 23 сообщений был назван доклад М. Г. Воронкова «Biological Activity of Silatranes» [205]. Особое место среди силатранов занимают силатраны с  $Z = ClCH_2$  (ХМС или *мивал*),  $C_2H_5O$  (ЭС или *мигуген*),  $CH_3$  (МС),  $C_2H_5$  (ЭТС или *черказ*).

Высокую и специфическую биологическую активность этих гетероциклических соединений можно объяснить их необычной тригонально-бипирамидальной структурой, содержащей трансаннулярную координационную связь  $N \rightarrow Si$ .

Эта связь, наряду с индуктивным взаимодействием между атомами азота и кислорода через пространство и по системе  $\sigma$ -связей гетероциклического скелета, приводит к высокому дипольному моменту молекулы силатрана (7–10 D) и повышенной электроотрицательности эндоциклических атомов кислорода, т.е. их нуклеофильности [38]. Сочетание всех этих факторов способствует хемосорбции молекул силатранов на поверхности белков и липидов клеточных мембран за счет образования водородных связей с экваториальными атомами кислорода и диполь-дипольного взаимодействия. Стерический эффект силатранового остова и объемных Si-заместителей способствует защите клеточных мембран от проникновения перекисных радикалов и токсинов.

Многолетние фармакологические и биохимические исследования силатранов позволили рекомендовать некоторые из них (ЭС, ХМС, МС) в качестве лекарственных средств [37], в частности, как адаптогены и иммуномодуляторы, нормализующие состояние организма в экстремальных условиях (повышенные физические и умственные нагрузки, стрессы, неблагоприятное влияние внешней среды и др.).

Как известно, в основе защитной функции организма лежит образование антител производными соединительной ткани — красным костным мозгом, кровью и лимфой. ХМС, благодаря своей уникальной биологической активности, оказывает стимулирующее действие на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани, т.е. способствует ускорению заживления ран, язв и ожогов [81]. При изучении хронической ацетатной язвы у белых беспородных крыс выявлено ulcerostaticкое действие ХМС. По эффективности он превосходит метилурацил и сравним с оксиферрискорбоном, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте [81]. ХМС и МС активно стимулируют генезис и регенерацию костной ткани при повреждениях и переломах.

ЭС является канцеростатиком, обладающим специфической противоопухолевой активностью [36, 39]. Он стимулирует образование коллагена, интенсифицирует развитие соединительной стромы и эффективно тормозит рост опухолевой паренхимы без ущерба для здоровых органов и тканей.

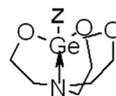
Классическим результатом действия силатранов на уровне макропроцессов на животных и человека является повышение устойчивости к термическим, инфекционным и механическим стрессам и повреждениям.

### 3.1.6.3. Герматраны

Рождение биогерманийорганической химии (1967 г.) связано с именем японского ученого К. Асаи (K. Asai), который начал широкие исследования по использованию соединений германия в медицин-

ских целях. Им были синтезированы водорастворимые органические соединения германия с молекулярной формулой  $[\text{Ge}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{O}_{1.5}]_n$ , названные «бета-карбоксиэтилгерманийсесквиоксанами» [169, 170]. Каждый атом германия в этой молекуле связан с атомами кислорода и остатками пропионовой кислоты. Кристаллическая структура 2-карбоксиэтилгерманийсесквиоксана состоит из колец  $\text{Ge}_6\text{O}_6$ . К. Асаи впервые показал, что такие соединения биологически активны: они задерживают развитие некоторых злокачественных образований, препятствуют появлению метастазов. Благодаря исследованиям К. Асаи была разработана технология получения органических соединений германия, идентичных тем, что присутствуют в растениях.

Почти одновременно (1968 г.) под руководством академика М.Г. Воронкова были впервые синтезированы другие биологически активные германийорганические соединения — герматраны [42]. Герматраны (соединения с координационной связью  $\text{N} \rightarrow \text{Ge}$ )  $\text{ZGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  являются изоструктурными аналогами силатранов, в которых атом кремния заменен на атом германия:



В Институте химии силикатов РАН совместно с Санкт-Петербургским государственным технологическим институтом были впервые синтезированы герматраны, обладающие антибактериальной активностью [51], а также отличающиеся сильным антиоксидантным и адаптогенным действием на животных и человека. Таким образом, эти соединения можно рассматривать как эффективные профилактические средства для предотвращения вредного влияния окружающей среды на организм человека и других млекопитающих [183, 184]. Изучение нейротропного действия герматранов показало, что самой высокой седативной активностью обладает 1-гидрогерматран  $\text{HGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  [183]. В случае гидроксигерматрана (1-герматранола)  $\text{HOGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  эта активность значительно ниже [183, 184]. В то же время герматранол обладает самой высокой активностью против раковых клеток HT-1080. 1-Изопропоксигерматран, как и ЭС, стимулирует образование коллагена и является иммуномодулятором [137].

Некоторые герматраны обладают выраженным оздоровительным эффектом при лечении синдрома хронической усталости и болезни Паркинсона.

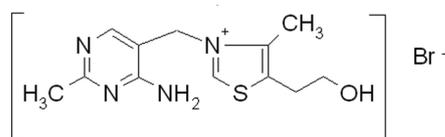
В целом имеющиеся экспериментальные данные указывают, что металлтранны, содержащие атомы биологически активных металлов, перспективны для создания новых адаптогенов, иммуномодуляторов, лекарственных средств, антидотов и биологически активных добавок. Их появление можно ожидать уже в ближайшие годы.

### 3.1.7. Витамины

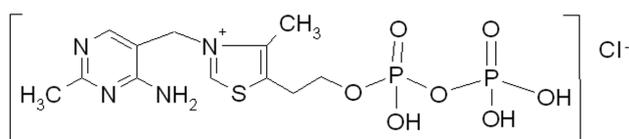
Витамины участвуют во множестве биохимических реакций. Они являются стимуляторами метаболических процессов и усиливают процессы синтеза белка в организме, выполняя каталитическую функцию в составе активных центров большого количества разнообразных ферментов, выступая информационными регуляторными посредниками, выполняя сигнальные функции экзогенных прогормонов и гормонов. Благодаря этим свойствам витамины обеспечивают иммунокоррекцию и поддерживают адекватный иммунный статус организма.

Витамины — это группа органических соединений разнообразной химической природы, объединенная по признаку абсолютной необходимости для нормального развития живого организма. Известно около полутора десятков витаминов. Некоторые, наиболее важные из них, представлены ниже [59, 98].

**Витамин В<sub>1</sub>** (тиамин) — 4-метил-5-β-оксиэтил-N-[2-метил-4-амино-5-метилпиримидил]тиазолий бромид (или хлорид) играет важную роль в жизнедеятельности организма, входит в состав ферментов, участвует в углеводном обмене и синтезе ацетил-коэнзима А, является составной частью молекулы *кокарбоксилазы* (тиамина пирофосфата). Применяют в профилактических и лечебных целях (при нарушениях обмена веществ, недостаточном питании, авитаминозе, печеночной и почечной недостаточности).

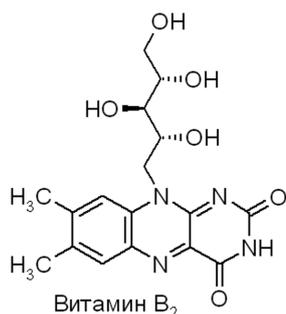


Витамин В<sub>1</sub>



Коккарбоксилаза

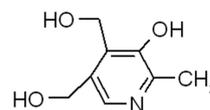
**Витамин В<sub>2</sub>** (рибофлавин) участвует во многих биохимических процессах: превращении аминокислот, липидов, углеводов, а также



Витамин В<sub>2</sub>

в окислительно-восстановительных процессах. Нормализует холестериновый обмен, усиливает синтез гемоглобина, повышает энергетическое обеспечение организма при тяжелой физической нагрузке.

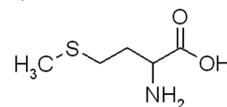
**Витамин В<sub>6</sub>** (пиридоксин) — 3-окси-4,5-диокси-метил-2-метилпиридин, используется прежде всего как стимулятор обмена веществ.



Витамин В<sub>6</sub>

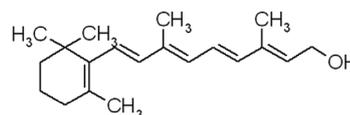
**Витамин В<sub>12</sub>** (цианокобаламин) — способствует восстановлению нарушенных функций гемопоэза и иммунной системы.

**Витамин U** (метионин) выполняет в организме ряд важных функций, одной из которых является метилирование опасных веществ (ксенобиотиков), т. е. помогает защитным силам организма распознавать чужеродные соединения. Участвует в синтезе холина (витамина В<sub>4</sub>).

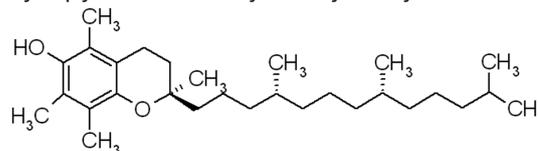


Витамин U

**Витамин А** (ретинол) снимает иммуносупрессивное действие кортикостероидов, усиливает фагоцитарную активность макрофагов, повышает устойчивость организма к инфекциям.

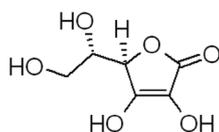


**Витамин Е** (токоферол) природный антиоксидант, стимулирует Т-клеточную базу иммуногенеза.



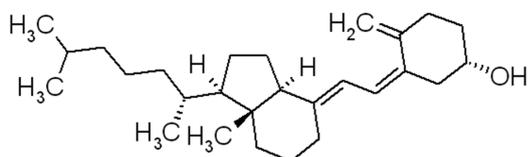
**Витамин С** (аскорбиновая кислота, γ-лактон 2,3-дегидро-*L*-гулоновой кислоты) — растительный иммуномодулятор. Он активизирует фагоцитоз, а его дефицит в организме приводит к нарушению Т-клеточного иммунитета. Играет важную роль в жизнедеятельности организма, участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводном обмене, свертывании крови, в регенерации тканей и образовании стероидных гормонов. Препарат назначают при геморрагических диатезах, для профилактики и лечения цинги, при внутренних кровотечениях (в том числе вызванных лучевой болезнью), при инфекционных заболеваниях и интоксикациях, заболеваниях печени и других патологических процессах. *Галласкор-*

бин — комплексное соединение аскорбата натрия и галлата натрия — применяется при лечении лучевых дерматитов и ожогов.



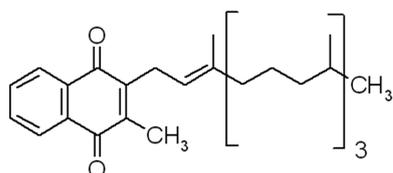
Витамин С

Витамины группы D, в частности *холекальциферол* (витамин D<sub>3</sub>), регулируют усвоение кальция и фосфора, совместно с витамином А защищают организм от простуды, препятствуют заболеванию диабетом, глазными и кожными болезнями.



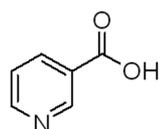
Холекальциферол

*Витамин К* определяют как группу липофильных и гидрофобных витаминов, являющихся производными 2-метил-1,4-нафтохинона с различной алифатической боковой цепью в положении 3. Он обладает анаболическим действием: усиливает синтез белка в печени и мышцах, повышает свертываемость крови, функциональную активность мышечной ткани, улучшает окислительное фосфорилирование и синтез АТФ.



Витамин К<sub>1</sub>

*Витамин РР* (никотиновая кислота, пиридин-3-карбоновая кислота) улучшает окислительно-восстановительные процессы, способствует повышению уровня серотонина, который является медиатором парасимпатической нервной системы.

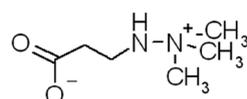


Витамин РР

### 3.1.8. Алифатические и полимерные соединения

*Милдронат* (мельдоний, триметилгидразиния пропионат) создан в Институте органического синтеза (г. Рига, Латвия). По своему строению является

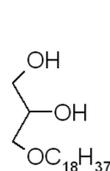
изостерическим аналогом предшественника карнитина —  $\gamma$ -бутиробетаина. Повышает клеточный и гуморальный иммунитет. Обладает цитопротекторным действием, повышает работоспособность, уменьшает симптомы психического и физического перенапряжения, устраняет синдром абстиненции. Милдронат нашел применение в клинике при лечении инфаркта миокарда, стенокардии, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а также алкоголизма [59].



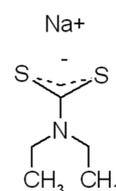
Милдронат

*Батилол* ( $\alpha$ -октадециловый эфир глицерина) — стимулятор эритро- и лейкопоза. Его применяют в качестве антидота при отравлениях бензолом. Тормозит уменьшение количества лейкоцитов и снижение уровня гемоглобина в крови при лучевом воздействии на организм и способствует быстрому их восстановлению. Используют для профилактики лучевой болезни, при рентгенотерапии, а также для лечения больных с хронической лучевой болезнью [59, 180].

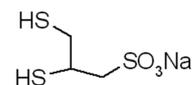
*Унитиол* (димеркапрол) — 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия — входит в перечень жизненно важных препаратов (ЖНВЛП). Применяется как антидот при острых и хронических отравлениях органическими (сердечные гликозиды) и неорганическими соединениями (мышьяк и его соединения, соединения сурьмы, соли тяжелых металлов — Hg, Bi, Cr, Pb, Cd, Zn, Cu), при лечении болезни Вильсона-Коновалова, хронического алкоголизма. Унитиол является лучшим антидотом при отравлениях мышьяком [122].



батилол



дитиокарб

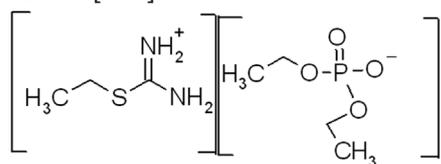


унитиол

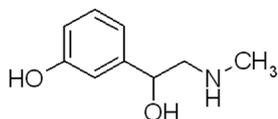
*Дитиокарб* (*N,N*-диэтилдитиокарбамат натрия) — сильный антиоксидант и комплексообразующий агент, применяемый для лечения болезней иммунодефицита, например, СПИДа. Снижает риск инфекционных и онкологических заболеваний у ВИЧ-положительных людей, а в комплексе с 2-этил-6-метил-2-гидроксипиридином проявляет антиаллергические свойства.

Производное изотиомочевин *дифетур* (диэтилфосфат S-этилизотиуриона) запатентовано в России в качестве противошокового средства при острой артериальной гипотонии, вызванной кровотечениями, травмами, отравлениями. Кроме того,

препарат обладает выраженным радиопротекторным действием [118].



дифетур



мезатон

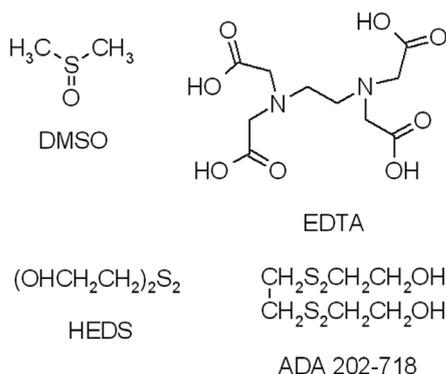
По фармакологическим свойствам наиболее близким аналогом дифетура является известный лекарственный препарат *мезатон* (1-(*m*-оксифенил)-2-метиламиноэтанола гидрохлорид) [98].

Другим производным изотиомочевины, обладающим широким спектром действия, является *гутимин* [105, 157]. Более подробно о нем говорится ниже, в разделе 3.2.

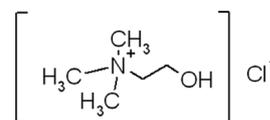
Диметилсульфоксид (ДМСО) и этилендиаминотетраацетат (EDTA) являются мощными антиоксидантами [165]. ДМСО (*димексид*) используется в фармацевтике в качестве растворителя лекарственных субстанций, он облегчает их проникновение через кожные барьеры и клеточные мембраны слизистых оболочек. Димексид оказывает противовоспалительное, анальгетическое, местноанестезирующее и даже противомикробное действие. Его используют также как наружное средство при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Иммуностимулирующую активность проявляют некоторые бисульфидные производные [180]. 2-Гидроксиэтилдисульфид (HEDS) способен стимулировать пролиферацию клеток селезенки, не затрагивая пролиферацию Т-клеток; он стимулирует образование клеток, выделяющих антитела.

*Этилен-2,2'-бис(дитио)бис(этанол)* (ADA 202-718) по действию похож на HEDS, однако он в большей степени способствует продуцированию  $\gamma$ -интерферона и растворимых интерлейкинов 1 и 2, что, в свою очередь, способствует восстановлению соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров.



*Холина хлорид* ((2-гидроксиэтил)триметиламоний хлорид) — предшественник холина, способствует повышению нервно-мышечной проводимости, увеличению мышечной силы, усилению анаболических процессов в организме. Используется при лечении гепатита, атеросклероза, а также алкоголизма.



Холина хлорид

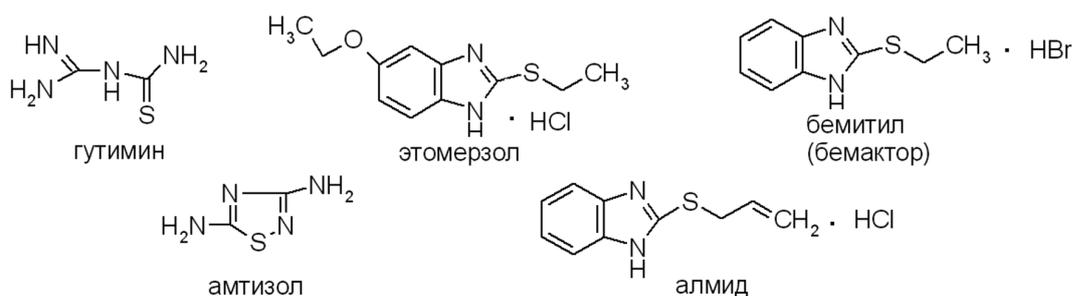
*Поливинилпирролидон* (ПВП) — синтетический сополимер винилпирролидона и винилового эфира с молекулярной массой 6000–10 000. Применяется для пролонгации действия различных лекарственных препаратов и в качестве связующего при таблетировании. ПВП относится к группе дезинтоксикационных средств, поскольку обладает высокой адсорбционной способностью и склонностью к комплексообразованию. Так, он образует комплексы с веществами белкового происхождения, в том числе с бактериальными токсинами [59], связывает лекарственные препараты, органические и неорганические красители.

Полиметалакрилаты — неполные соли серебра, золота или платины полиакриловой кислоты, созданные в Иркутском ИОХ СО РАН и Институте биохимической физики РАН под руководством М. Г. Воронкова, — противоопухолевые средства нового поколения с необычным механизмом канцеростатического действия [45, 187].

Учение об адаптогенах Н. В. Лазарева послужило отправной точкой при разработке ряда современных представлений о ноотропах и психоэнергизаторах, включая концепции актопротекторов, антигипоксантов, антиоксидантов и радиопротекторов. Фармакологические свойства препаратов перечисленных классов рассмотрены ниже, в дополнение к описанным в разделе 3.1. иммуномодулирующим препаратам.

### 3.2. Актопротекторы и антигипоксанты

Антигипоксанты и актопротекторы — новые классы лекарственных препаратов, продукты оригинального направления отечественной фармакологии, активно развивавшегося с начала 1960-х годов на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова научной школой, основанной проф. В. М. Виноградовым. После ухода В. М. Виноградова на пенсию направление возглавил его ученик проф. А. В. Смирнов. Достижения этой школы достаточно полно отражены в ряде обзорных и обобщающих публикаций [15, 21, 26–30, 63, 64, 72, 144, 153, 157, 158]. Поиски антигипоксантов и актопротекторов проводились и другими исследователями [14, 16, 75, 87, 109]. Было установлено, что ве-



щества, проявляющие антигипоксические свойства, могут повышать физическую работоспособность человеческого организма.

К антигипоксантам относятся вещества различного строения, способные корректировать нарушение энергетического обмена, повышать устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию. Первыми эффективными препаратами стали антигипоксантами аминотиолового ряда: *гутимин* — 2-амидинотиомочевина (и его соли с субстратами цикла Кребса), *амтизол* (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол), *этомерзол* (2-этилтио-5-этоксбензимидазол гидрохлорид), *бемитил* (2-этилтиобензимидазол гидробромид), *алмид* (2-аллилтиобензимидазол гидрохлорид) [48, 88, 93–97, 146, 157]. Гутимин и амтизол в виде гидрохлоридов и сукцинатов применяют при разных формах гипоксии. Эти анаболические препараты малотоксичны и имеют широкий спектр терапевтического действия (ожоговый, травматический шок, кровопотеря, ишемическая болезнь сердца, дыхательная недостаточность и др.). В России освоено их промышленное производство [116, 117].

Следует отметить, что на первых этапах экспериментального изучения указанных препаратов основное внимание было сосредоточено на их радиопротекторных свойствах. Позднее была выявлена их выраженная антиоксидантная и актопротекторная активность, способность сохранять физическую выносливость в осложненных условиях (дефицит кислорода, высокая температура среды, интоксикация и т. п.), а также существенно ускорять восстановление дееспособности после предельных нагрузок, в стрессовых ситуациях, после отравления ФОС и т. п. [91, 157].

Представленные антигипоксантами являются активными мембранотропными соединениями, способными менять проводимость натриевых, кальциевых и калиевых ионных каналов, снижая возбудимость клеток и оказывая при этом защитное от перегрузок действие.

Всем алифатическим и циклическим аминотиолам и их аналогам присущи три основных вида активности:

- антигипоксический эффект;
- антиоксидантный эффект;

- способность ускорять репарационный и адаптивный синтез РНК, ферментов, функциональных и структурных белков при различного рода повреждениях — гипоксических, инфекционных, стрессовых, а также в процессе адаптации к осложненным условиям деятельности.

В результате обстоятельных исследований выявлена способность гутимина, амтизола и бемитила повышать резистентность мозга к кислородному голоданию, вызванному нарушением регионального кровообращения, дыхательной недостаточностью, временной остановкой дыхания или разряженной атмосферой [29]. Аминотиоловые антигипоксантами рекомендованы в качестве дополнительных лекарственных средств в медицине катастроф и при определенных клинических ситуациях, где возможна выраженная гипоксия мозга, интоксикация.

Этомерзол, как и бемитил, является антигипоксантом и актопротектором. Он увеличивает синтез РНК и белков ферментов, энергопродукцию. Этомерзол применяют при хронической гипоксии, психической астении, для лечения больных лучевой болезнью и перенесших гепатит.

Амтизол сукцинат (циклическое производное гутимина) наиболее активен в предупреждении гипоксических осложнений (острое падение сердечной деятельности при инфаркте миокарда и после операций на «открытом сердце»).

Аналог бемитила с аллильным радикалом — алмид — стимулирует высшие функции мозга и по некоторым видам активности превышает бемитил. Структурное сходство бемитила и алмида с пуриновыми основаниями объясняет метаболический тип их действия на клетки нервной и мышечной систем.

Всестороннее изучение фармакологических свойств бемитила показало, что препарат усиливает внутриклеточные процессы, увеличивает количество АТФ и способствует утилизации продуктов метаболизма, снижающих работоспособность (молочная кислота, аммиак, продукты перекисного окисления липидов и др.) [21, 64, 146, 157]. Как указывалось выше, препарат обладает ноотропной, регенеративной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью. Механизм действия заключается в усилении синтеза РНК и белков. Происходит активация синтеза ферментов глюконеогенеза, которые обеспечивают утилизацию лактата и ресинтез углево-

дов — источника энергии при интенсивных нагрузках. Имеются данные об иммуностимулирующем действии бемитила [29, 65, 72, 91, 157] и его эффективности в комплексной терапии инфекционных заболеваний [14]. Установлена клиническая эффективность бемитила в комплексной терапии больных хроническими гепатитами за счет специфического иммуностропного эффекта препарата [107].

Бемитил нашел широкое применение в неврологии, психиатрии, кардиологии, при заболеваниях верхних дыхательных путей. Он назначается в качестве лечебно-реабилитационного средства для повышения умственной и физической работоспособности и усиления процессов адаптации в экстремальных условиях [157].

В Санкт-Петербурге фирмой «ICN-Октябрь» и ЗАО «Антивирал» в свое время было освоено производство бемитила под торговыми названиями «Бемактор» и «Метапрот».

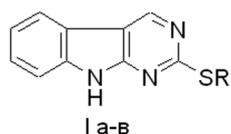
В рамках поиска и изучения новых перспективных антигипоксантов на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии был синтезирован большой ряд производных индола, конденсированных с пиримидином, триазином, имидазолом и тиазолом, и исследована фармакологическая активность синтезированных соединений. Подробная информация о синтезе и фармакологической активности этих соединений с анализом соотношений «структура-активность» представлена в обзоре [91]. Ряд созданных в ходе этого исследования оригинальных препаратов, содержащих фармакофорный изотиомочевинный фрагмент, были защищены авторскими свидетельствами и патентами. Эти препараты обладают широким спектром фармакологического

действия и оказывают влияние на ключевые звенья патогенеза различных заболеваний.

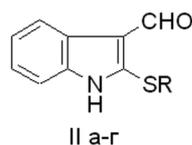
Производные пиримидоиндола (соединения I), формилиндола (соединения II), тиазолиндола (соединения III и IV), N-(3-индолил)тиомочевины (соединение V), триазиноиндола (соединения VI) и 2-арилметил-3-индолинона (соединение VII) тестировали на моделях гипобарической гипоксической гипоксии и токсического отека легких (противоэдематозная активность) [91, 146, 157].

Экспериментальное выявление антигипоксических свойств соединений проводили на модели острой гипоксии, которую вызывали в проточной барокамере, создавая для лабораторных животных условия, имитирующие пребывание на «высоте» (животных «поднимали на высоту» 8000 м, что соответствует барометрическому давлению 34,58 кПа, со скоростью 50 м/с и экспонировали на данной «высоте» 30 мин); при этом возникала гипоксия средней тяжести, при которой гибель животных не наблюдалась. Защитное действие оценивали по его средней продолжительности и по выживаемости животных.

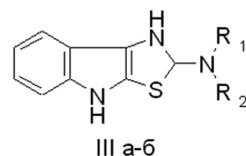
Первичные исследования влияния соединений на работоспособность проводили на мышах, предельную физическую нагрузку определяли по тесту плавания животных с грузом, равным 5% от массы тела, в воде при температуре 25–26 °С. Препараты вводили внутривентально, однократно за 1 час до плавания в дозах 10, 25, 50 мг/кг. Результаты сравнивали с контрольной группой, время плавания которой было принято за 100%. Так, серией опытов было установлено положительное влияние производных тиазоло[5,4-*b*]индола на физическую выносливость, которое составляло от +20 до +80%. Другая серия



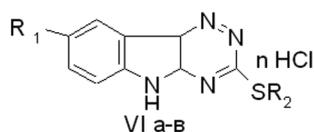
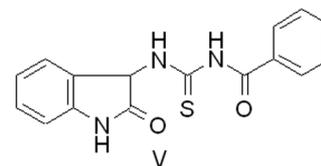
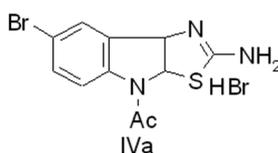
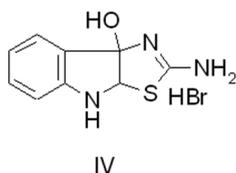
R = CH<sub>3</sub> (a);  
R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (б);  
R = CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (в)



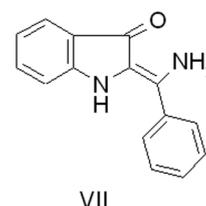
R = CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> (a);  
R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (б);  
R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (в);  
R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (г)



R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H (a);  
R<sub>1</sub> = COCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (б)



R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, n = 1 (a);  
R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = 2-морфолиноэтил, n = 2 (б);  
R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = 2-морфолиноэтил, n = 2, гидрат (в)



экспериментов проводилась на крысах, выполняющих бег «до отказа» на третбане. После физической нагрузки, которая была принята за исходный уровень работоспособности (100%), животные в течение 3 суток отдыхали, затем им вводили препарат в максимальной эффективной дозе, и через 1 и 24 часа после введения они вновь совершали бег на третбане. Контрольные животные получали физиологический раствор. Препаратами сравнения служили актопротектор бемитил (50 мг/кг) и повышающий работоспособность препарат истощающего действия фенамин (1,5 мг/кг) — стимулятор ЦНС. Таким образом были выявлены производные тиазоло[5,4-*b*]индола (ВМ-605, ВМ-607, ВМ-616), повышающие уровень выносливости на 100–130% [126]. Препарат сравнения бемитил повышал выносливость в 1,2 раза. В результате среди производных тиазоло [5,4-*b*]индола были обнаружены новые вещества, проявляющие актопротекторную активность, сопоставимую с бемитилом [91, 157].

Установлено, что соединения I, IV, V (пиримидоиндолы, производное тиазолоиндола, производное N-(3-индолил)тиомочевин) практически не проявляют антигипоксического эффекта. Гидробромид 2-амино-7-бром-4-ацетил-тиазоло[5,4-*b*]индола (IVa), который ранее был рекомендован для защиты печени от отравления окислами азота, запатентован как актопротектор пролонгированного действия, превосходящий фенамин и бемитил [129]. Соединения II (формилиндолы) и III (тиазолоиндолы) обладают умеренной, а два из них (соединения IIб и IIIa) — выраженной антигипоксической активностью.

Из исследованной группы соединений препараты IIб, IIв, IIг, IIIa, IIIб и V позволяют в значительной степени предотвратить, а соединение VII — замедлить формирование токсического отека легких, вызванного фосгеном.

Известно, что при отеке легких, независимо от первичных механизмов возникновения синдрома, формируется состояние нарастающей гипоксии. Данное состояние характеризуется преобладанием анаэробных процессов над аэробными: усиливаются гликолиз и гликогенолиз, липолиз и перекисное окисление липидов, катаболизм аминокислот и выведение азота. Снижается активность реакций цикла Кребса и цепи транспорта электронов, преобладает распад макроэргических соединений над их синтезом. При гипоксии различной длительности в организме нарушается структура и функции биомембран, в частности, в митохондриях стимулируется образование свободнорадикальных дериватов.

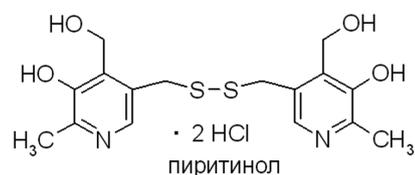
Оказалось, что наиболее выраженным противотечным действием обладали именно те соединения, которые проявляли и наиболее выраженную антигипоксическую активность. Наибольшая активность, превышающая активность эталонного препарата — амтизола, была выявлена у тиазолоиндола IIIa и формилиндола IIб [48, 94, 96, 97]. Их применение

позволяет предотвратить как развитие токсического отека легких, так и уменьшить смертность у отравленных животных.

Важное место по причине экстренности воздействия на фоне развитой тканевой гипоксии занимают субстратные антигипоксиканты. Аминокислоты — глутаминовая, аспарагиновая, цистеин, а также их соли активируют процессы окислительного фосфорилирования [59, 98]. Янтарная кислота обладает уникальным сочетанием свойств адаптогена и актопротектора. Сукцинаты перспективны при поражениях печени различной этиологии, при онкологических, психических заболеваниях, применяются для повышения устойчивости организма человека к действию ионизирующего излучения, алкилирующих ядов и в качестве антистрессового средства [68, 73].

Существенно расширили класс антигипоксикантов некоторые естественные переносчики электронов (цитохром С, убихинон). К регуляторным антигипоксикантам относятся активаторы ферментных и коферментных систем, которые рассмотрены выше [18], а именно:

- витамины группы В (никотинамид, кокарбокксилаза, пиридоксин, соли *p*-аминобензойной и фолиевой кислот) [14, 75];
- тиоловые производные (унитиол, ацетилцистеин, сульфидное производное пиридоксина — пиритиноп (бис-(2-метил-3-гидрокси-4-гидрокси-метилпиридил-5-метил)дисульфида дигидрохлорид) и их комплексные соединения с металлами (Zn, Co и др.), а также производные пиримидина [14, 105].



### 3.3. Антиоксиданты

Перспективным является поиск синтетических и природных антиоксидантов — соединений, которые влияют на физико-химические и биологические свойства мембран, предупреждают активацию свободно-радикальных реакций, а также играют существенную роль в активации эффекторных клеток, опосредующих иммунные реакции. Влияние антиоксидантов на молекулярные, клеточные и медиаторные механизмы регуляции иммунной системы проявляется наличием у них иммуностимулирующих или иммуносупрессивных свойств, что делает возможным использование антиоксидантов для направленного изменения иммунных реакций [33, 58, 106].

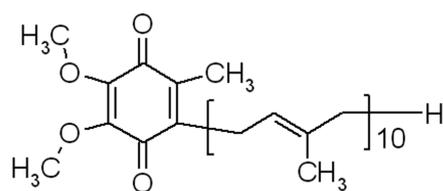
Открытие важной роли активных форм кислорода (АФК) на начальных стадиях стимуляции различных иммунокомпетентных клеток обусловило широкий интерес к изучению влияния антиоксидантов на им-

мунные реакции. В живом организме в результате естественного метаболизма кислорода, а также в процессах окислительно-восстановительных превращений различных эндогенных субстратов и ксенобиотиков постоянно образуются свободные радикалы. Первичные радикалы выполняют важнейшие функции переноса электронов в дыхательной системе, в регуляции кровяного давления. Однако, когда антиоксидантная защита организма ослаблена, свободных радикалов скапливается слишком много, и возникает «синдром липидной перекисидации» с дефектами в клеточных оболочках и ДНК, сопутствующими развитию сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей, гипоксии, сахарного диабета и т. п. [33, 106]. Для антиоксидантов главная мишень — свободные радикалы.

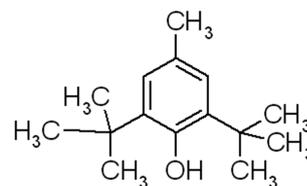
Большое число работ посвящено изучению воздействия природных антиоксидантов (витамины А, С, Е, убихиноны, токоферолы,  $\beta$ -каротин, производные фолиевой кислоты) на иммунные реакции и факторы неспецифической защиты [58, 59, 98]. Витамин Е участвует в пролиферации клеток, клеточном дыхании и других процессах метаболизма в клетках. Включение в диету витамина Е и селена в дозах, превышающих физиологическую потребность, давало выраженный иммуностимулирующий эффект.

Дефицит другого природного антиоксиданта, витамина С, приводит к отчетливому нарушению Т-системы иммунитета, в то время как на систему гуморального иммунитета недостаточность витамина С влияет в меньшей степени. Витамин С активирует как лейкоцитарный, так и макрофагальный фагоцитоз. В этой связи высокие дозы витамина С дают выраженный профилактический и лечебный эффект при вирусных инфекциях.

**Убихиноны** — группа производных 5-метил-2,3-диметоксифинона с остатком изопреновой цепи в положении 2 — играют важную роль в биоэнергетике клеток. Основная функция убихинонов состоит в переносе электронов и протонов от различных субстратов к цитохромам при дыхании и окислительном фосфорилировании. Они обладают защитным действием при гипоксии, некоторые из них обеспечивают полное восстановление функций головного мозга после 15-минутной остановки кровообращения. Убихинон (коэнзим Q<sub>10</sub>) используется также в комплексной терапии больных ишемической болезнью, при инфаркте миокарда [58, 106].



убихинон Co Q<sub>10</sub>



ионол  
(дibuнол)

Убихиноны и флавоноиды усиливали митогенный ответ и синтез иммуноглобулинов в лимфоцитах [140].

Среди других природных антиоксидантов иммуностимулирующее действие выявлено у селена. Селенид натрия ингибирует возникновение опухолей.

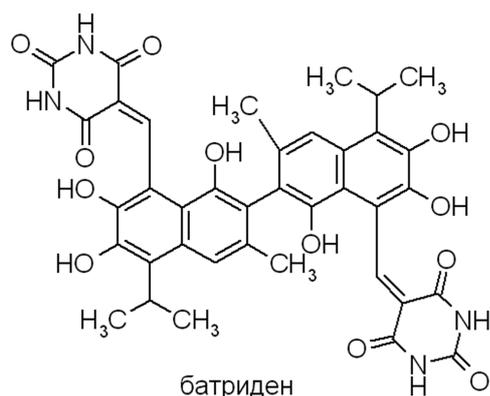
Под влиянием *2-меркаптоэтанола* — препарата, обладающего антиоксидантными, геропротекторными и иммуномодулирующими свойствами, — наблюдалось ускорение пролиферации В-лимфоцитов.

В Институте биохимической физики им. Н. М. Эммануэля РАН синтезированы и детально изучены иммуностропные свойства фенольных соединений ароматического и гетероароматического рядов [164]. Показано, что классический пищевой антиоксидант *ионол* (дibuнол, 2,6-ди(*трет*бутил)-4-метилфенол) проявляет выраженные иммуносупрессивные свойства, положительно влияет на систему кровообращения, повышает устойчивость миокарда к стрессовым нагрузкам, является антиканцерогенным препаратом.

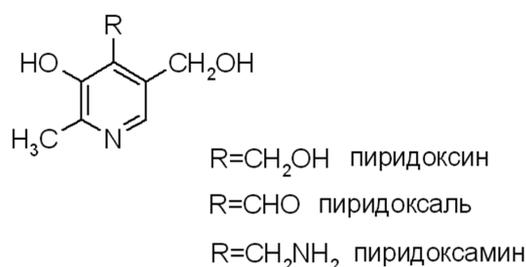
*Олифен* (*гипоксен*) — поли-(2,5-дигидрокси-фенилен)-4-тиосульфат натрия — запатентован в Российской Федерации как эффективный антигипоксант, который положительно влияет на дыхательную систему митохондрий, повышает эффективность тканевого дыхания в клетках с высоким уровнем метаболизма. Олифен применяется в клинике при лечении перитонита, острого панкреатита, при тяжелых травматических поражениях, кровопотере, при неблагоприятных условиях деятельности (недостатке кислорода, переутомлении, повышенных нагрузках) [106]. Аналогичными свойствами обладает *милдронат* (см. раздел 3.1.8), который применяют при операциях на «открытом сердце» и головном мозге.

Выраженные иммуномодулирующие свойства проявляют производные *госсипола* (1,6,7-триокси-3-метил-5-изопропил-8-нафталальдегид). Одно из них — 2,2'-би-{1,6,7-тригидрокси-3-метил-5-(пропан-2-ил)-8-[(2,4,6-триоксо-1,3-дiazинан-5-илиден)метил]нафталин} (*батриден*) — предложено для клинического применения при аллотрансплантации в комплексе иммунодепрессивной терапии.

На основе полифенольных соединений в настоящее время создаются новые эффективные антиканцерогенные препараты и антиоксиданты [164].



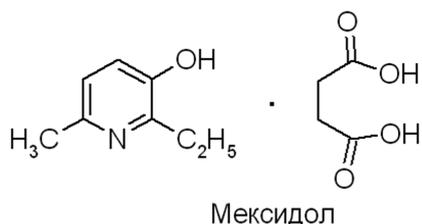
Особое внимание привлекли производные 3-оксипиридина (3-ОП) — структурные аналоги соединений группы витамина В<sub>6</sub> (пиридоксина, пиридоксала и пиридоксамина).



Пиридоксин (см. также раздел 3.1.7) играет большую роль в биохимическом обмене различных аминокислот, улучшает липидный обмен при атеросклерозе. Алкил- и арилзамещенные 3-ОП и их 2- и 6-алкокси(гидрокси)производные обладают выраженной антиоксидантной и антирадикальной активностью. Производные 3-ОП представляют перспективный класс радиопротекторов [104, 140] (см. раздел 3.4.1).

Так, *эпоксидин* — производное 3-оксипиридина — обладает широким спектром биологического действия: ингибирует свободно-радикальное окисление липидов, пептидов, стабилизирует клеточные мембраны, при этом снижает агрегацию тромбоцитов, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках. Применяется при сердечно-сосудистых заболеваниях, нарушениях мозгового кровообращения, защищает сетчатку глаз от повреждающего действия излучения высокой интенсивности (лазерные, ультрафиолетовые и солнечные ожоги).

Другим эффективным препаратом из группы 3-ОП является отечественный препарат *мексидол* (*мексифин*, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина



сукцинат), проявляющий антигипоксантажное, антиоксидантное и нейропротекторное действие и нашедший широкое применение в различных областях клинической медицины [29].

Применяется в терапии острых нарушений кровообращения (при инсульте, инфаркте), для лечения ИБС, при поражениях печени в результате интоксикации, острым панкреатите, для повышения устойчивости организма к воздействию экстремальных факторов [106]. Препарат сочетает антиоксидантные свойства основания 3-ОП и антигипоксическую активность сукцината.

Поиск новых эффективных антиоксидантных средств для защиты организма человека от окислительного стресса в экстремальных ситуациях, а также для лечения патологий, характерных для военной медицины и гражданского здравоохранения, остается актуальной задачей [106].

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН выполнен цикл работ, направленных на поиск и внедрение фармакологических корректоров мутагенеза, а также способов повышения устойчивости человека к мутагенным воздействиям окружающей среды. Полученные данные свидетельствуют о наличии у антигипоксантов, актопротекторов и антиоксидантов — производных 2-меркаптобензимидазола, 3-оксипиридина, флавоноидов, убихинонов — антимутагенных свойств. В частности, актопротекторы бемитил и афобазол могут использоваться для предупреждения мутагенных эффектов антибактериального препарата диоксидина, а *рутин* (витамин Р) — для снижения аномально высокого уровня мутирования при анемии Фанкони [57].

### 3.4. Радиопротекторы и радиосенсибилизаторы

Изучено множество агентов, изменяющих радиочувствительность клеток, как в сторону ее увеличения (радиосенсибилизаторы), так и в сторону уменьшения (радиопротекторы). И те, и другие могут быть названы радиомодифицирующими средствами.

#### 3.4.1. Радиопротекторы

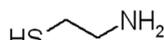
Защита организма человека и животных от действия ионизирующего излучения является одной из самых актуальных проблем радиационной биологии и медицины. Особую важность эта проблема приобрела начиная со второй половины XX века вследствие широкого внедрения атомной энергии, активного использования радиоактивных веществ и лучевых технологий в медицине и различных областях науки и техники, освоения космического пространства и т. д. Чернобыльская катастрофа высветила один из важнейших аспектов указанной проблемы — необходимость наличия в арсенале медицины эффективных профилактических и лечебных средств для борьбы с отдаленными последствиями облучения: раком, гемобластозами, сокращением продолжительности жизни [78, 80, 172].

Радиопротекторы являются средствами противорадиационной терапии. Действие радиопротекторов проявляется, как правило, в том случае, когда они вводятся в организм незадолго, обычно за 10–30 минут, до острого облучения. Вещества этого класса способствуют выведению радионуклидов из организма, повышению его сопротивляемости воздействию ионизирующего излучения, с нормализацией функционирования иммунной, эндокринной и нервной систем в условиях воздействия. Действие радиопротекторов направленно прежде всего на защиту костного мозга и других гемопоэтических тканей [79, 86].

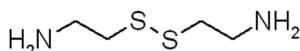
Несмотря на интенсивные исследования по изысканию лекарственных средств защиты от ионизирующего излучения для человека и животных, проводимые в нашей стране и за рубежом, их результаты остаются весьма скромными [25, 172, 185]. Существующие радиопротекторы далеки от совершенства, они малоэффективны при высоких дозах облучения, обладают кратковременным действием. Сложной проблемой является кумуляция токсического действия при многократном введении радиопротекторов в организм.

Наиболее эффективными радиопротекторами являются вещества двух классов [31, 62, 76, 101, 168]:

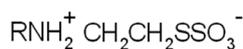
- меркаптоалкиламины и родственные соединения — цистеамин, цистамин, соли Бунте, S-β-аминоэтилизотиуроний, гаммафос (натриевая соль S-2-(3-аминопропилмино)этилового эфира тиофосфорной кислоты), дифетур (диэтилфосфат S-этилизотиурония) — см. раздел 3.1.8.



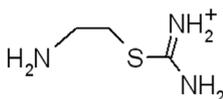
цистеамин



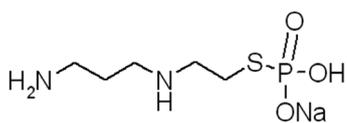
цистамин



соли Бунте

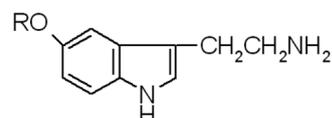


S-β-аминоэтилизотиуроний



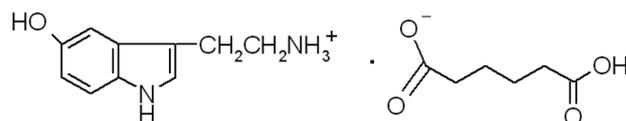
гаммафос

- индолилалкиламины — серотонин (5-гидрокситриптамин), серотонин-адипинат, мексамин (5-метокситриптамин); последний допущен к применению в клинике.



R=H серотонин

R=CH<sub>3</sub> мексамин



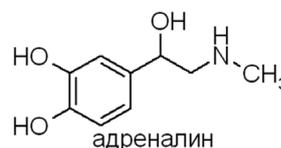
серотонин-адипинат

Механизм противолучевого действия радиопротекторов связывают с их участием в перехвате и инактивации свободных радикалов, а также со снижением концентрации свободного кислорода в тканях с сопутствующим ингибированием радикальных окислительно-восстановительных процессов, в частности, образования первичных перекисей [79].

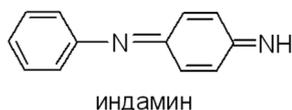
Активность серусодержащих радиопротекторов определяется главным образом наличием в их структуре легко окисляющихся SH-групп, в силу чего они способны инактивировать свободные радикалы, возникающие при облучении.

Меркаптоалкиламины имеют существенные ограничения в их применении. Даже табельный радиопротектор цистамин либо не обладает требуемой противолучевой активностью, либо в рекомендуемых дозах вызывает развитие ряда токсических или серьезных побочных явлений. В большинстве проведенных исследований основной задачей было получение препаратов профилактического (введение до облучения), а не лечебного (введение после облучения) действия, подавляющих развитие острого лучевого синдрома. Исследовано защитное действие комбинаций эффективных радиопротекторов с учетом различий в механизме их радиозащитного действия, обусловленного способностью снижать напряжение кислорода в кровеносных тканях либо выступать в роли перехватчиков свободных радикалов, а также ускорять белково-нуклеиновый обмен и процессы митотического деления.

К препаратам с кислородным эффектом относятся индолилалкиламины (серотонин, мексамин, а также адреналин, клонидин и индамин), вызывающие гипоксию и снижающие острое лучевое поражение [86].



адреналин



Существенное значение для проведения направленного поиска таких средств имеет выявление механизма их радиозащитного действия и его связи с электронной структурой молекулы. Предполагается, что электронодонорный механизм может служить ключом к экспресс-отбору радиопротекторов и их направленному синтезу на основе квантово-химических расчетов молекулярной и электронной структуры соединений [20, 52, 162].

Экспериментальная проверка эффективности радиопротекторов может быть осуществлена на перевиваемых линиях клеток человека (культура клеток *Hela*, выделенных из карциномы шейки матки) из-за высокой чувствительности этого штамма к различным повреждающим факторам. В качестве критерия радиопротекторной активности используют интенсивность клонообразования клетками *Hela* после воздействия  $\gamma$ - и рентгеновского излучения. Эта биотест-система может быть использована для быстрого определения цитотоксических и ростостимулирующих эффектов биологически активных веществ. Методика ее применения отработана на установках РФЯЦ-ВНИИЭФ (г. Саров) [151, 156].

Учитывая полисиндромный характер радиационной патологии (поражение кроветворной, иммунной систем, желудочно-кишечного тракта и других систем и органов), представляет интерес синтез новых радиопротекторов и радиосенсибилизаторов, а также стимуляторов репаративных процессов неспецифической резистентности организма и белково-нуклеинового обмена.

Кроме традиционных направлений разработки радиопротекторов ведется их поиск среди природных соединений и их производных — адаптогенов, способных без побочных эффектов защищать организм человека от хронического радиоактивного облучения. Они рассматриваются как средства длительного повышения радиорезистентности организма [86].

Сбывается сделанное в середине прошлого столетия предсказание Н. В. Лазарева о возможности использования производных пуриновых и пиримидиновых оснований и других природных соединений в качестве основы для создания лекарственных

средств. Действительно, нуклеиновые основания как компоненты нуклеиновых кислот и коферментов играют важную роль в процессах жизнедеятельности. Эти азотистые гетероциклы и их аналоги оказывают разностороннее действие на организм, в том числе они способны стимулировать процессы белково-нуклеинового обмена и митотического деления, которые подавляются под действием радиационного облучения [83].

Для лечения лучевой болезни в клинике используются средства, стимулирующие лейкопоз и эритропоз. Наиболее широко с этой целью применяют *нуклеат натрия*, *пентоксил*, *метилурацил (метацил)* и *этаден*, которые стимулируют образование костным мозгом лейкоцитов. Для лечения анемий применяют комплексные соединения никотиновой кислоты (*ферамид*, *коамид*). Метацил входит в состав препаратов комплексного действия (*левомеколь*, *левосин*, *диоксиколь*) для лечения ожогов, вызванных радиацией (см. раздел 3.1.1) [77, 103].

В ряду *5,6-замещенных урацила*, *цитозина*, *изоцитозина* (заместители — атомы F, Br, I, фенокси-, аминогруппы и др.) найдены малотоксичные индукторы интерферона, по эффективности действия не уступающие полиИ-полиЦ и бропиримину (АВРР) [189, 190, 210–212] (см. раздел 3.1.1). Указанные препараты проявляют широкий спектр фармакологического действия, в частности, они способны оказывать как лечебное, так и профилактическое действие при лучевых повреждениях в комбинации с другими иммуностимуляторами, например, фитопрепаратом *Иммунал* (сок травы эхинацеи пурпурной (*Echinaceae purpureae herbae succus*)).

Среди *алкилированных производных ксантинов* и *меркаптоаденинов* обнаружены соединения, проявляющие ярко выраженные радиозащитные свойства и превосходящие по эффективности цистамин. Эти вещества могут быть использованы для лечения острой лучевой болезни в качестве активных лейко-стимуляторов (препарат *этаден*).

В качестве противоопухолевых препаратов применяют радиосенсибилизатор *ксантобин*, а также *проксифеин* (см. раздел 3.1.2). Эти лекарства легко проникают через гематоэнцефалический барьер и эффективны при лечении злокачественных образований головного мозга [59].

Основные направления поиска радиопротекторов среди гетероциклических соединений освещены в работах [25, 31, 76, 78, 80, 168]. Ряд исследований посвящен изучению механизма радиозащитного действия адениновых соединений, например, производных 2-тио-8-азааденина [54, 86]. Пуриновые нуклеотиды обладают выраженным радиозащитным действием в комбинации с АТФ и серусодержащими радиопротекторами. *S-Аденозилметионин* используется в клинике в качестве радиопротектора

при рентгенотерапии [173]. Высокой радиозащитной активностью обладают соли АМФ, ц-АМФ и АТФ с  $\beta$ -меркаптоэтиламином и цистамином. Профилактический эффект обнаружен у *рибоксина*, который не только существенно увеличивает выживаемость животных, подвергнутых кратковременному, пролонгированному или фракционированному облучению, но и снижает выход хромосомных aberrаций. *Арабинозид цитозина* и *метотрексат* увеличивают радиорезистентность по тесту выживаемости стволовых клеток [162]. Двумя группами исследователей обнаружен высокий уровень радиозащитного эффекта у производных *оротовой* и *тиооротовой кислот*. Так, калий оротат увеличивает содержание лейкоцитов в периферической крови. Оротовая кислота и инозин являются естественными метаболитами — предшественниками пиримидиновых и пуриновых нуклеотидов, участвуют в биосинтезе АТФ и нуклеиновых кислот и таким образом могут способствовать ускорению процессов репарации радиационных повреждений ДНК [59, 98]. Запатентованы радиозащитные составы, содержащие азотистые гетероциклы, в частности производные 2-метил-4-амино-5-аминометилпиримидина и 2-амино-5-гидрокси-4-метилпиримидина, некоторые из которых обладают более высокой цитозащитной активностью, чем циметидин (N-циано-N'-метил-N''-[2-[[[(5-метил-1H-имидазол-4-ил)метил]тио]-этил]гуанидин) [70, 86]. Кроме того, эти соединения малотоксичны, являются ингибиторами 5-липоксигеназы и поэтому обладают противовоспалительной активностью. Необходимо также отметить, что нуклеиновые основания легко подвергаются радиолизу с присоединением гидроксильных радикалов, что приводит к поглощению энергии ионизирующего излучения [53]. Перспективными при радионуклидной терапии онкологических заболеваний являются борсодержащие производные некоторых аминокислот и нуклеозидов [54, 185].

Установлено, что некоторые соединения ряда функционализированных *1,2,3,4-тетра- и гексагидропиримидин-2-тионов* обладают низкой токсичностью и выраженным радиозащитным действием при введении их животным до или после облучения, в том числе в условиях комбинированного воздействия радиационного облучения и травмы опорно-двигательного аппарата (перелома кости) [1–3, 8, 9]. Некоторые из испытанных веществ проявили радиозащитную активность на уровне или выше активности табельного радиопротектора цистамина при существенно более низкой токсичности. Так, например, при использовании двух наиболее активных производных *4-ариламиногексагидропиримидин-2-тиона* выживаемость животных и фактор уменьшения дозы были выше в 1,4–1,7 и 1,5–1,8 раза, соответственно, чем в случае цистамина, а их токсичность была меньше токсичности цистамина более чем в 3 раза. Кроме

того, введение этих соединений купировало течение острой лучевой болезни животных. Было обнаружено также, что некоторые из соединений указанного ряда, в частности производные *4-гидроксигексагидропиримидин-2-тиона* и их комплексы с *Co (III)*, проявляют лечебное действие и при комбинированном воздействии, при этом существенно снижается смертность и увеличивается продолжительность жизни экспериментальных животных, оптимизируются процессы гемопоэза и репаративного остеогенеза.

В ряду производных (конденсированных) *полигидрокси(тио)пиримидинов*, их тиа- и оксааналогов найдены новые иммуномодуляторы, антиоксиданты и радиопротекторы, биологические эффекты которых сравнимы или превышают активность известных препаратов, используемых в медицинской практике. Показано, что малотоксичные микробные *полисахариды* способны сами проявлять радиозащитное и иммуномодуляторное действие, усиливающееся при иммобилизации на них гетероазинов [67].

Значительный интерес в качестве радиопротекторов представляют *S-гетерилзамещенные меркаптоалкиламины* с фрагментами *серусодержащих пиримидинов, пуринов, имидазолов*, а также *тиазолидинов и тиазинов* [25, 54, 101]. Эффективные радиопротекторы найдены также среди других гетероциклических соединений — производных *тиазолина* (например, 2-амино-2-тиазолина), *тиазина* (например, 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазина) [54], 2-замещенных *тиазолидин-4-карбоновых кислот* [197] и производных *3-оксипиримидина*. В качестве радиопротектора, более эффективного, чем цистамин, запатентован 2,4-диметил-6-амино-3,5-дйтиазин, причем при его использовании в радиозащитной дозе отсутствуют побочные эффекты [11].

Такие соединения, как гетероциклические производные *тилорон, левамизол, дибазол* (раздел 3.1.3), а также *протатраны* (*трекрезан*) (раздел 3.1.6), стимулирующие кроветворение и обладающие иммуностимулирующими свойствами, мобилизуют общую устойчивость организма к заболеваниям, вызванным, в том числе, лучевыми поражениями [86, 167].

Как отмечено выше, традиционные радиопротекторы с их кратковременным действием и высокой токсичностью оказались мало пригодны при хроническом облучении. Учитывая, что радиационные поражения протекают на фоне снижения активности иммунной системы, перспективным представляется поиск радиозащитных препаратов среди эффективных иммуномодуляторов и их производных с учетом возможности использования таких препаратов в сочетанной терапии с эффективными радиопротекторами. Как показали многочисленные исследования, с этой целью наиболее целесообразно использовать биологически ак-

тивные вещества природного происхождения и их синтетические аналоги. Благодаря низкой токсичности и хорошей переносимости они повышают общую неспецифическую устойчивость организма, стимулируют защитные антиокислительные резервы организма. К таким защитным веществам относятся природные адаптогены: полинуклеотиды (дезоксинат, нуклеинат натрия), фитопрепараты, алкалоиды, полисахариды (*леван* — полифруктозный полисахарид микробного происхождения, в структуре которого остатки фруктозы соединены гликозидными связями, а число моносахаридных звеньев равно 8; гепарин, зимозан) (см. раздел 2).

В этом отношении следует особо отметить некоторые эффективные иммуномодуляторы клеточного и гуморального иммунитета среди высокомолекулярных поли- и липополисахаридов, полинуклеотидов — продиgiaзон, полиИ-полиЦ; низкомолекулярных соединений — производные пиримидина, пурина и других гетероциклических соединений (комплексы инозина, 8-бромгуанозин и 8-меркаптогуанозин) (см. раздел 3.1).

В последнее время значительно возрос интерес радиобиологов к цитокинам — полипептидам, регулирующим рост, дифференцировку, функциональную активность клеток и их радиорезистентность (интерфероны, интерлейкины, рекомбинантные  $\alpha$ -интерфероны (реаферон, лаферон)). Противолучевое действие цитокинов определяется их гемо- и иммуностимулирующей активностью, способностью сохранять повышенную радиорезистентность длительное время. Наиболее эффективным является интерлейкин-1- $\beta$ , который может быть использован для экстренной противолучевой терапии. Этот генно-инженерный продукт естественного стимулятора иммуногемопоэза малотоксичен и уже применяется в клинике [78].

Для ускоренного выведения радионуклидов из организма могут быть использованы *ферроцин-1* (калий-железо гексацианоферрат (II)), компонент

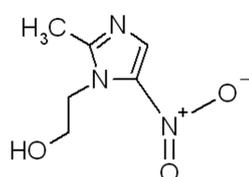
берлинской лазури) и полисурьмин, поглощающие соответственно цезий и стронций. Кроме того, в отдельных случаях используется активированный уголь и другие сорбенты, альгинаты (полисахариды водорослей), пектины, йодистый калий. Принцип йодной профилактики основан на том, что радиоактивный йод концентрируется в щитовидной железе и способен вызывать серьезные нарушения в организме; стабильный изотоп йода необходим организму в качестве микроэлемента для синтеза гормонов щитовидной железы. Суточное потребление стабильного йода в виде йодида калия в дозе 3 мг вызывает насыщение им щитовидной железы, которая теряет при этом способность поглощать новые порции йода [32].

В НПЦ «Фармзащита» освоено производство специализированных аптек, в состав которых входят различные препараты: кровоостанавливающее средство (антифибринолитик) амбен; гемостатическое средство динатон (серотонина адипинат); противорвотное средство латран; средство профилактики накопления и ускорения выведения радиоизотопов цезия и рубидия (антидот) ферроцин; средство профилактики накопления радиоактивного йода (радиопротектор) йодид калия; антидот пентацин (кальция тринатрия пентетат) — для выведения из тканей продуктов деления урана, изотопов тяжелых металлов; *радиопротектор Б-190* [74]. Эти средства используются при выполнении срочных ремонтных работ в условиях повышенной радиации или на загрязненной радионуклидами территории, при космических полетах, а также в клинике при лучевой терапии.

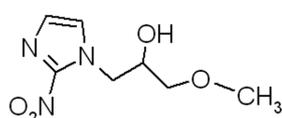
### 3.4.2. Радиосенсибилизаторы

Радиопротекторы нашли свое применение при лучевой терапии рака. В России для клинического применения при радиотерапии разрешены цистамин и мексамин. Эти препараты используются в сочетании с радиосенсибилизаторами, усиливающими чувствительность самой опухоли к облучению, что позволяет стерилизовать раковую опухоль, уменьшив долю ионизирующей радиации.

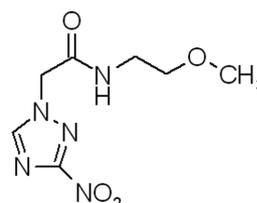
К существенным химическим факторам, модифицирующим действие ионизирующего излучения, относится концентрация кислорода в тканях



метронидазол



мисонидазол



саназол

организма млекопитающих, поэтому наиболее универсальным радиосенсибилизатором является кислород. Практическое применение получили лишь несколько радиосенсибилизаторов и методов радиосенсибилизации, к их числу относится использование гипоксической гипоксии, т. е. гипоксии, создаваемой вдыханием газовой смеси с пониженным, по сравнению с воздухом, содержанием кислорода. Дифференцирующее действие газовой гипоксии заключается в том, что здоровые ткани обедняются кислородом в большей степени, чем опухолевые [78, 167].

Начиная с 1960-х годов в качестве радиосенсибилизаторов были предложены различные нитроимидазолы (метронидазол, мисонидазол) и нитротриазолы (саназол), а также производные тиазола и пиридина — электроно-акцепторные соединения [198]. Среди них наиболее эффективным оказался препарат *саназол* (N-(2'-метоксиэтил)-2-[3''-нитро-1''-триазолил]ацетамид).

Установлено, что саназол обладает не только радиосенсибилизирующим, но и химиосенсибилизирующим, противоопухолевым, антимиастатическим и иммуномодулирующим действием. Он усиливает действие целого ряда цитостатических препаратов (адриамицин (доксорубицин), винкристин, циклофосфан и др.) [155].

Существуют возможности радиосенсибилизации опухолевых клеток с помощью агентов, механизм действия которых непосредственно не связан с кислородным эффектом. Например, изучаются соединения различных классов (например, йодацетамид, метилгидразин), которые снижают количество реакционноспособных сульфгидрильных групп в клетке, поскольку последние могут рассматриваться как эндогенные радиопротекторы. Ведется интенсивный поиск средств, усиливающих процесс появления первичных повреждения ДНК — основной мишени ионизирующего излучения, радиационное поражение которой приводит к гибели клеток. С этой целью используют антимиастолиты, являющиеся структурными аналогами биосинтетических предшественников ДНК — 5-фторурацил, йоддезоксифуридин и др. Включаясь в молекулу ДНК вместо тимидина, они изменяют ее структуру, повышая при этом радиочувствительность клетки. Степень радиосенсибилизации определяется интенсивностью включения и концентрацией галогенированных аналогов азотистых оснований в модифицированной молекуле ДНК [78].

В качестве радиосенсибилизаторов используют также ингибиторы синтеза ДНК, например оксимочевину, а также специфические ингибиторы синтеза белка, например актиномицин D, тормозящие пострадиационное восстановление клеток.

До клинических испытаний в комбинации с аскорбиновой кислотой дошел препарат *терафтал-лио* (натриевая соль окта-4,5-карбокситфалоцианина

кобальта), который является эффективным радио-, химио- и термомодификатором [90].

Одним из перспективных направлений является создание новых радиобиологических препаратов на основе порфиринов, растительных пигментов (хлорофиллов) и их металлокомплексов [12, 17]. На основе хлорофилла был получен медный комплекс хлорина еб на полимерном носителе — поливинилпирролидоне, обладающий фотосенсибилизирующими свойствами. В качестве эффективных радиосенсибилизаторов созданы и запатентованы [127] галогенированные производные борированных порфиринов. Они нашли применение для лечения злокачественных опухолей головного мозга, головы и шеи.

Радиосенсибилизирующий эффект могут проявлять и некоторые производные пиридина, что позволяет преодолеть резистентность опухолей к ионизирующему облучению или к действию химиотерапевтических препаратов [13, 143].

В онкологии используется селективное управление радиочувствительностью опухолевой ткани с помощью различных радиомодифицирующих агентов с применением методов гипо- и гипертермии [61].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематизация и анализ литературных данных позволили определить основные результаты и перспективные направления поиска адаптогенов и препаратов родственных фармакологических классов, обладающих общей способностью стимулировать и повышать ресурсы человеческого организма в процессах его адаптации к неблагоприятным внешним и внутренним воздействиям. Выявлено, что соединения с иммуномодулирующей активностью найдены в самых разных рядах и классах химических соединений: алифатическом, ароматическом, гетероциклическом; среди аминокислот, пептидов и белков, синтетических полимеров, кремнийорганических и других соединений. При этом особый интерес в последние годы вызывают синтетические пептиды — аналоги природных иммунозащитных пептидов.

При поиске эффективных актопротекторов и антигипоксантов наибольшее внимание уделяется азот- и серусодержащим гетероциклическим соединениям, главным образом — производным имидазола, тиазола и пиридина, а также их конденсированным системам (индолы, пурины, тиазолиндолы и т. п.). Для придания требуемых фармацевтических и фармакокинетических свойств гетероциклические системы модифицируют аминокислотными, углеводными и адамантильными остатками, а также получают их соли с фармацевтически приемлемыми кислотами и основаниями, комплексы с поливинилпирролидоном и другими нетоксичными полимерами.

При анализе соотношений структура-активность отчетливые связи между строением и фармакологическими свойствами в рядах адаптогенов и родственных препаратов не просматриваются, что не позволяет выделить ответственные за активность фармакофорные фрагменты. Рациональный дизайн молекул с адаптогенной и родственной активностью, не имеющих конкретных макромолекулярных биомишеней (в виде белковых молекул рецепторов, ферментов, молекул РНК и ДНК), по видимому, в настоящее время не возможен. По существу весь поиск новых иммуномодуляторов, актопротекторов и антигипоксантов сосредоточен вокруг нескольких выдающихся по активности структур нуклеинового типа, производных бензимидазола (дибазол, бемитил, этомерзол), а также единичных структур иного строения (таких, например, как аналоги иммунозащитных пептидов, атраны и бромантан).

Наряду с традиционными направлениями поиска радиопротекторов в рядах меркаптоалкиламинов, гетероциклических соединений и серотонинергических средств в последние годы проявилась новая тенденция — поиск радиопротекторов преимущественно среди природных адаптогенов и их производных, способных без побочных эффектов защищать организм человека от хронического радиоактивного облучения. Большое внимание уделяется выведению радионуклидов из организма, а также лечению онкологических заболеваний с применением иммунотропных лекарственных препаратов и радиосенсибилизаторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. с. СССР № 657718. МКИ С07D239/04, А61К31/505. Производные 4-оксигексагидропиримидинтиона-2, проявляющие радиозащитные свойства / Ильиченок Т. Ю., Шадурский К. С., Фригидова Л. М., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. // 21.12.1978.
2. А. с. СССР № 1067804. МКИ С07D239/10, С07F15/06, А61К31/295. Хлоро-бис-диметилглиоксимато-(4-окси-3,6-диметилгексагидропиримидинтион-2) кобальт (III), проявляющий радиозащитное действие / Шадурский К. С., Ильиченок Т. Ю., Ролевич И. В., Старовойтов В. И., Гусева Н. Н., Игнатова Л. А., Унковский Б. В., Кривиниченко А. И., Иванова Н. С. // 14.01.1983.
3. А. с. СССР № 1466212. МКИ С07D239/10, А61К31/505. 4-Ариламино-6-метилгексагидропиримидин-2-тионы, проявляющие радиозащитные свойства / Ролевич И. В., Бруцкий И. П., Старовойтов В. И., Хоменко А. И., Пагаев М. Т., Шуталев А. Д., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. // 15.11.1988.
4. А. с. СССР № 1510535. Кормовая добавка для птиц / Катруш К. М., Барышок В. П., Воронков М. Г., Почечунина Н. П., Кочкина Н. Б. // Б. И. — 1989. — № 35. — С. 289.
5. А. с. СССР № 1674532. N-Этилаид аденинил-9-метоксиуксусной кислоты, блокирующий действие агонистов А-рецепторов и повышающий холодоустойчивость организма / Лидак М. Ю., Цалман Л. В., Ольховский И. А. // Бюлл. Изобр. — 1991. — № 32. — С. 263.
6. А. с. СССР № 1826906. Иммуностимулирующее средство бромантан / Морозов И. С., Арцилсович Н. Г., Фадеева Т. А. и др. // Бюлл. Изобр. — 1993. — № 25. — С. 10.
7. А. с. СССР № 757162. Агент для лечения и предотвращения гастрита и язвы желудка / Гершанович М. Л., Лабковский Б. М., Ивин Б. А. // Откр., изобр. — 1980. — № 31. — С. 10.
8. А. с. СССР № 841288. МКИ С07D239/10, С07F15/06. 4-оксигексагидропиримидинтионовые комплексы бис-(диметилглиоксимато)-кобальта (III), проявляющие радиозащитные свойства / Ильиченок Т. Ю., Шадурский К. С., Фригидова Л. М., Гусева Н. Н., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. // 1981.
9. А. с. СССР № 869268. МКИ С07D157/05. 1-н-Бутил-3-(3-оксобутил)-тиомочевина, проявляющая радиозащитные свойства / Ильиченок Т. Ю., Шадурский К. С., Гусева Н. Н., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. // 13.05.1981.
10. А. с. СССР № 1372902. С 07 D 239/47. 2-Метил-амино-4-окси-6-фторпиримидин, обладающий противоопухолевой, иммуномодулирующей и интерферогенной активностью / Ушморев А. Г., Студенцов Е. П., Александров В. А. и др. (СССР) // Заявл. 20.03.1985, опублик. 08.10.1987.
11. А. с. СССР № 782337, МКИ С07D285/00, А61 К 31/54. 2Н,4Н-2,4-диметил-6-аминодитазин, обладающий радиозащитным действием / Трофимов Б. А., Ильиченок Т. Ю. // Заявл. 19.06.79, опублик. 07.06.88. БИ № 21.
12. Авласевич Ю. Д., Агеева Т. А., Бачило С. М. и др. Успехи химии порфиринов / Под ред. О. А. Голубчикова. — СПб.: ВВМ, 2004. — Т. 4. — 85 с.
13. Алехин Е. К., Лазарева Д. Н., Сибиряк С. В. Иммунотропные свойства лекарственных препаратов. — Уфа: Изд. БГМИ, 1993. — 208 с.
14. Антигипоксанты / Под ред. Л. Д. Лукьяновой // Итоги науки и техники. Сер. Фармакология. Химиотерапевтические средства. — М.: ВИНТИ, 1991. — Т. 27. — 196 с.
15. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы / Под ред. А. В. Смирнова. — СПб.: ВМедА, 1994. — Вып. 1–4. — 326 с.
16. Арбузов С. А., Пастушенков Л. В. Фармакологические средства, повышающие устойчивость к гипоксии // Фармакол. и токсикол. — 1969. — Т. 32, № 1. — С. 115–120.
17. Аскарков К. А., Березин Б. Д., Евстигнеева Р. П. и др. Порфирины: структура, свойства, синтез. — М.: Наука, 1985. — 333 с.
18. Бакибаев А. А., Горшкова В. К., Саратиков А. С. Антигипоксические свойства органических соединений (обзор) // Хим.-фарм. журн. — 1997. — Т. 31, № 2. — С. 3–16.
19. Балткэйс Я. Я., Воронков М. Г., Зелчан Г. И. Атраны. Краткая фармакологическая характеристика силатранов // Изв. АН Латв. ССР. — 1964. — № 2. — С. 102–106.
20. Белик А. В., Белоусов Д. В., Тужилкова Т. Н. Новый подход к теоретической оценке перспективных радиопротекторов // Хим.-фарм. журн. — 1993. — Т. 27, № 8. — С. 4–6.
21. Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Катков В. Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. — Л.: Медицина, 1984. — 208 с.
22. Брехман И. И. Человек и биологически активные вещества. — Л.: Наука, 1976. — 112 с.
23. Брехман И. И. Элеутерококк. — Л.: Наука, 1968. — 168 с.
24. Буланов Ю. Б. Анаболические средства. — Тверь: Посредник, 1993. — 33 с.

25. *Васин М. В.* Средства профилактики и лечения лучевых поражений. — М.: ВУМК «Защита», 2001. — 312 с.
26. *Виноградов В. М.* Биохимические предпосылки к изысканию противогипоксических средств // Фармакол. и токсикол. — 1966. — Т. 29, № 5. — С. 637.
27. *Виноградов В. М.* Кислородный гомеостаз и кислородная недостаточность: сб. науч. работ. — Киев: Наукова думка, 1978. — С. 183–192.
28. *Виноградов В. М., Акимов Г. А., Александрова А. Е.* и др. Восстановительный период после оживления. — М.: Медгиз, 1970. — 186 с.
29. *Виноградов В. М., Криворучко Б. И.* Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркол. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 27–37.
30. *Виноградов В. М., Смирнов А. В.* Антигипоксанты — важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена // Антигипоксанты и актопротекторы. Итоги и перспективы. Мат. Рос. научн. конф. — СПб.: ВМедА, 1994. — Вып. 1. — С. 23.
31. *Владимиров В. Г., Красильников И. И., Арапов А. А.* Радиопротекторы: структура и функции. — Киев: Наукова думка, 1989. — 264 с.
32. Военно-полевая терапия: Учебник / Под ред. Е. В. Гембицкого, Г. И. Алексеева. — Л.: Военно-медицинская академия, 1987. — 342 с.
33. *Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М.* Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека. Тр. нац. науч.-практ. конф. — Смоленск, 2001. — С. 191–193.
34. *Воронков М. Г., Албанов А. И., Аксаментова Т. Н., Адамович С. Н., Чипанина Н. Н., Мирсков Р. Г., Кочина Т. А., Вражнов Д. В., Литвинов М. Ю.* Соли трис-(2-гидроксипропан)аммония — 2,8,9-тригидропротатраны // ЖОХ. — 2009. — Т. 79, № 11. — С. 1817–1823.
35. *Воронков М. Г., Барышок В. П.* Атраны — новое поколение биологически активных веществ // Вест. РАН — 2010. — Т. 80, № 11. — С. 985–992.
36. *Воронков М. Г., Барышок В. П.* Противоопухолевая активность силатранов // Хим.-фарм. журн. — 2004. — Т. 38, № 1. — С. 5–10.
37. *Воронков М. Г., Барышок В. П.* Силатраны в медицине и сельском хозяйстве. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2005. — 255 с.
38. *Воронков М. Г., Беляева В. В., Абзаева К. А.* Основность силатранов // Хим. гетероцикл. соед. — 2011. — № 11. — С. 1606–1616.
39. *Воронков М. Г., Григалинович Г. А., Зелчан Г. И.* Ингибирующее действие некоторых соединений кремния на рост клеток злокачественных опухолей // Докл. АН СССР. — 1971. — Т. 200, № 4. — С. 967–969.
40. *Воронков М. Г., Дыбан А. П., Дьяков В. М., Симбирцев Н. Л.* Применение трекрезана для повышения репродуктивной способности млекопитающих и жизнеспособности их потомства // Докл. РАН. — 1999. — Т. 364, № 5. — С. 703–707.
41. *Воронков М. Г., Дьяков В. М.* Силатраны. — Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1978. — 206 с.
42. *Воронков М. Г., Зелчан Г. И., Миронов В. Ф., Блейделис Я. Я., Кемме А. А.* Атраны. 14. 1-Органилгерматраны // Хим. гетероцикл. соед. — 1968. — № 2. — С. 227–229.
43. *Воронков М. Г., Колесникова О. П., Расулов М. М., Мирскова А. Н.* Фармакологические свойства и клинические эффекты трекрезана // Хим.-фарм. журн. — 2007. — Т. 41, № 5. — С. 13–17.
44. *Воронков М. Г., Мухитдинова Х. Н., Нурбеков М. К., Расулов М. М.* Эффективность добавки трекрезана в рацион цыплят // Докл. РАСХН. — 2003. — № 2. — С. 39–42.
45. *Воронков М. Г., Островская Л. А., Корман Д. Н.* Противоопухолевая активность полиакрилатов природных металлов в эксперименте // Рос. биотерапевтич. журн. — 2010. — Т. 9, № 2. — С. 67.
46. *Воронков М. Г., Расулов М. М.* Трекрезан — родоначальник нового класса адаптогенов и иммуномодуляторов (обзор) // Хим.-фарм. журн. — 2007. — Т. 41, № 1. — С. 3–7.
47. *Воронков М. Г., Софронов Г. А., Старченко Д. А., Адамович С. Н., Мирскова А. Н.* Защитные свойства хлоркрезацина от неблагоприятного воздействия электромагнитных излучений // Докл. РАН. — 2009. — Т. 428, № 1. — С. 125–129.
48. *Гаврев А. И.* Фармакологическая характеристика новых производных тиазоло[5,4-*b*]индола: дис... канд. мед. наук: 14.00.25 / Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. — СПб., 2009. — 95 с.
49. *Ганапольский В. П.* Разработка и изучение новых метеoadаптогенов: дис... д-ра мед. наук: 14.00.25; 03.00.13 / Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, СПб., 2008. — 257 с.
50. *Ганапольский В. П., Елистратов А. А., Шабанов П. Д.* и др. Метеoadаптогенные свойства ноотропных препаратов // Вестник Рос. Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. — 2008. — Т. 29, № 4. — С. 61–66.
51. *Гарабаджиу А. В., Воронков М. Г., Няникова Г. Г., Самохин Г. С., Вражнов Д. В., Кочина Т. А.* Влияние силатранов, герматранов, протатранов и триэтанолamina на жизнедеятельность микроорганизмов // Докл. РАН. — 2011. — Т. 439, № 6. — С. 1–3.
52. *Гиршик Г. В., Изможеров Н. А., Кароян А. А.* Оценка противолучевых свойств в ряду производных оротовой кислоты по лимфоцитарной модели // Некоторые теоретические аспекты противолучевой химической защиты. — М.: Наука, 1980. — С. 92–102.
53. *Грачев С. А., Кропачев Е. В., Литвякова Г. И.* Синтез 5-S-цистеамин-6-гидрокситимина и доказательство его образования при  $\gamma$ -радиолизе водных растворов тимина и цистеамин // Изв. АН СССР, сер. хим. — 1983. — Т. 22, № 8. — С. 1762–1768.
54. *Гугушвили Б. С., Джондзгавелия И. М.* Радиопротекторы: справочник. — Тбилиси: Мецниереба, 1989. — 472 с.
55. *Денисенко П. П.* Проблема фармакологической защиты организма при действии экстремальных факторов // Физиология экстремальных состояний и индивидуальная защита человека. Тез. докл. II Всесоюз. конф. — М., 1986. — С. 330.
56. *Добрица В. П., Добрица Е. В.* Современные иммуномодуляторы для клинического применения: руководство для врачей. — СПб: Политехника, 2001. — С. 164–165.
57. *Дурнев А. Д., Жанатаев А. К., Шредер О. В., Середенин С. Б.* Антимутагенные и антитератогенные свойства афобазола // Эксперим. и клин. фармакол. — 2009. — Т. 72, № 1. — С. 46–51.
58. *Дюмаев К. М., Воронина Т. А., Смирнов Л. Д.* Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. — М.: Медицина, 1995. — 272 с.
59. *Елинов И. П., Громова Э. Г., Синов Д. Н.* Справочник по лекарственным препаратам с рецептурой. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 768 с.
60. *Ершов Ф. И.* Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 238 с.
61. *Жавриц Э. А., Осинский С. П., Фрадкин Э. С.* Гипертермия и гипергликемия в онкологии. — Киев: Наукова думка, 1987. — 256 с.
62. *Жеребченко П. Г.* Противолучевые свойства индолилалкиламинов. — М.: Атомиздат, 1971. — 135 с.
63. *Зарубина И. В.* Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами — быстродействующими корректорами метаболизма // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 19–28.
64. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2004. — 368 с.

65. Зарубина И. В., Юнусов И. А., Шабанов П. Д. Эффективность антигипоксантов при травматическом токсикозе // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвыч. ситуациях. — 2009, № 2. — С. 68–72.
66. Ивин Б. А., Студенцов Е. П., Филов В. А. Иммуномодулирующее и интерферогенное действие некоторых противоопухолевых фторпиримидинов // Тез. докл. Всес. симпозиума по актуальным вопросам иммунологии опухолей. — Юрмала, 1988. — Ч. 1. — С. 121–122.
67. Ивин Б. А. Новые превращения гетероазинон как путь создания биологически активных азолов и азидов // Азотистые гетероциклы и алколоиды/Под ред. В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова. — М.: Иридиум-пресс, 2001. С. 85–95.
68. Ивницкий Ю. Ю., Головки А. И., Софронов Г. А. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. — СПб.: Лань, 1998. — 82 с.
69. Индукторы интерферона / Под ред. В. М. Жданова. Сб. науч. тр. — М.: АМН СССР, Ин-т вирусологии им. Д. И. Ивановского, 1982. — 287 с.
70. Камиллов Ф. Х., Лазарева Д. Н., Плечев В. В. Пиримидины и их применение в медицине. — Уфа: Башк. гос. мед. ин-т, 1992. — 156 с.
71. Климова Н. В., Лаврова Л. Н., Морозов И. С. и др. Гидроксиадамантоны и их биологическая активность // Хим.-фарм. журн. — 1986. — Т. 20, № 7. — С. 810–814.
72. Клиническая эффективность бемитила при остром инфаркте миокарда / Виноградова Т. В., Шабров А. В., Сорочкин Л. А. и др. // Человек и лекарство. Тез. докл. 8-го Российского нац. конгресса. — М., 2001. — С. 17–18.
73. Коваленко М. В., Пастухов В. В. Влияние аскорбиновой кислоты на повышение устойчивости к холоду // Воен.-мед. журн. — 1982. — № 2. — С. 42–43.
74. Комплекс средств профилактики и лечения лучевой болезни // НПЦ Фармзащита: сайт научно-производственного центра «Фармзащита» ФМБА России. URL: <http://www.atompharm.ru/radiology.html> (дата обращения 26.06.2013).
75. Кораблев М. В., Лукиенко П. И. Противогипоксические средства. — Минск: Беларусь, 1972. — 128 с.
76. Красильников И. И. Некоторые перспективы совершенствования фармакологических средств противолучевой защиты // Воен.-мед. журн. — 2001. — Т. 322, № 7. — С. 56–61.
77. Кривоногов В. П., Толстиков Г. А., Муринов Ю. И. и др. Синтез и иммунотропная активность производных пиримидинов. Сообщения 1 и 2 // Хим.-фарм. журн. — 1993. — Т. 27, № 2. — С. 38–44.
78. Кудряшов Ю. Б. Химическая защита от лучевого поражения // Соросовский образоват. журн. — 2000. — Т. 6, № 9. — С. 21–26.
79. Кудряшов Ю. Б., Гончаренко Е. Н. // Радиационная биология. — 1999. — Т. 39, № 2–3. — С. 197–211.
80. Кудряшов Ю. Б., Гончаренко Ю. Б. Химическая защита от лучевого поражения. — М.: Изд-во МГУ, 1985. — 147 с.
81. Кузнецов И. Г., Расулов М. М., Слуцкий Л. И., Воронков М. Г. Биохимический анализ возможного механизма ульцеростатического действия атранов // Известия АН СССР, сер. Биол. — 1991. — № 3. — С. 342–351.
82. Лазарев Н. В. Лекарства и резистентность организма к неблагоприятным воздействиям среды. Тез. докл. по проблеме приспособительных реакций и методам повышения сопротивляемости организма к неблагоприятным воздействиям. — Л.: Медицина, 1958. — С. 50–52.
83. Лазарев Н. В. Проблемы изыскания лекарственных средств среди производных пурина и пиримидина // Труды Военно-медицинской академии — Л.: ВМедА, 1950. — С. 274–279.
84. Лазарев Н. В., Розин М. А. Дибазол при заболеваниях нервной системы // Сов. мед. — 1951. — № 4. — С. 24–26.
85. Лазарева Д. Н., Алехин Е. К. Стимуляторы иммунитета. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
86. Легеза В. И., Гребенюк А. Н., Бутомо Н. В. и др. Медицинские средства противорадиационной защиты. — СПб.: Лань, 2001. — 95 с.
87. Лесиовская Е. Е. Антигипоксанты — препараты XXI в. // ФармEXPRESS. — 1999. — № 11. — С. 2–11.
88. Лукк М. В., Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Антиоксидантные свойства аминотиоловых и триазининдоловых антигипоксантов // Психофармакол. и биол. наркол. — 2008. — Т. 8, Выпуск 1–2, часть 1. — С. 2255–2263.
89. Лукк М. В., Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Сопоставление антигипоксических и антиоксидантных свойств производных аминотиола и триазининдола // Эксперим. и клин. фармакология — 2009. — Т. 72, № 4. — С. 36–42.
90. Луценко С. В., Фельдман Г. В., Финакова Г. В. и др. Направленная доставка к клеткам-мишеням и цитотоксическая противоопухолевая активность терафтала // Вопр. биол., мед. и фармакол. химии. — 1988. — Т. 1, № 1. — С. 4–7.
91. Марышева В. В. Антигипоксанты аминотиолового ряда // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 17–27.
92. Марышева В. В. Разработка и изучение биологической активности новых антигипоксантов в рядах конденсированных индолов / Дис... д-ра биол. наук: 14.00.25 / Ин-т токсикологии ФМБА России. СПб., 2006. — 302 с.
93. Марышева В. В., Гаврев А. И., Порошин С. Н., Шабанов П. Д. Защитные свойства антигипоксантов тиазолиндольного ряда от поражающих химических факторов // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвыч. ситуациях. — 2008. — № 3. — С. 37–40.
94. Марышева В. В., Гаврев А. И., Торкунов П. А., Григорьев С. Г., Шабанов П. Д. Синтез и фармакологическая активность производных тиазоло[5,4-*b*]индола // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2007. — Т. 5, № 2. — С. 2–19.
95. Марышева В. В., Гаврев А. И., Шабанов П. Д. Гепатопротекторное действие производных тиазоло[5,4-*b*]индола // Психофармакол. и биол. наркол. — 2006. — Т. 6, № 4. — С. 1351–1354.
96. Марышева В. В., Торкунов П. А., Шабанов П. Д. Защитное действие производных тиазоло[5,4-*b*]индола при токсическом отеке легких // Бюллетень эксперим. биологии и медицины — 2006. — Т. 6, № 4. — С. 418–421.
97. Марышева В. В., Шабанов П. Д. Фармакологическая активность производных 2-меркаптопиримидо[4,5-*b*]индола и 2-меркапто-3-формилиндола // Хим.-фарм. журн. — 2006. — Т. 40, № 5. — С. 17–19.
98. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., исправл. и дополн. М.: РИА «Новая волна», 2010. — 1216 с.
99. Методические материалы по экспериментальному (фармакологическому) и клиническому испытанию иммуномодулирующего действия фармакологических средств. — М.: Медицина, 1984. — 37 с.
100. Мирскова А. Н., Левковская Г. Г., Ступина А. Г. и др. Влияние трис-(2-гидроксиэтил)аммоний ароксин, арилтио- и арилсульфонилacetатов на жизнедеятельность бифидобактерий // Докл. РАН. — 2003. — Т. 390, № 2. — С. 280–282.
101. Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. — М.: Атомиздат, 1979. — 430 с.

102. Морозов И. С., Иванова И. А., Лукичева Т. А. Актопротекторные и адаптогенные свойства производных адамантана (обзор) // Хим.-фарм. журн. — 2001. — Т. 35, № 5. — С. 3–5.
103. Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака / Под ред. А. И. Сереброва, И. Ф. Грефа. — Л.: Медицина, 1966. — 205 с.
104. Новиков В. Е., Ковалева Л. А., Лосенкова С. О., Климина Е. И. Фармакология антиоксидантов на основе 3-оксипиридина. Смоленская государственная медицинская академия. URL: [http://www.mexifin.ru/nauka\\_st\\_9.php](http://www.mexifin.ru/nauka_st_9.php) (дата обращения 16.06.2013).
105. Новиков В. Е., Пономарева Н. С., Шабанов П. Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке головного мозга // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 3–56.
106. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антиоксидантов // «ФАРМиндекс-Практик». — 2003. — № 5. — С. 85–111.
107. Оковитый С. В., Шуленин С. Н. Особенности иммунотропного эффекта бемитила при хронических гепатитах // Мед. иммунология. — 2005. — № 7. — С. 93–99.
108. Ольховский И. А., Лидак М. Ю., Цалман Л. В. Противогипоксические и радиопротекторные свойства селективных агонистов аденозиновых рецепторов // Эксперим. и клин. фармакол. — 1992. — Т. 55, № 3. — С. 72–73.
109. Пастушенков Л. В., Лесиовская Е. Е. Перспективы поиска антигипоксантов и актопротекторов/Антигипоксанты и актопротекторы. Итоги и перспективы // Мат. Рос. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1994. — Вып. 1. С. 96.
110. Патент РФ № 1804325. Коррекция эмоционального стресса и пролонгирование секс-конфликтной ситуации/Воронков М. Г., Кузнецов И. Г., Расулов М. М. // Б. И. — 1993. — № 11. — С. 177.
111. Патент РФ № 2024514. Комплекс 1-этилимидазола с аскорбатом цинка, повышающий устойчивость организма к действию диоксида азота и обладающий цитопротекторным и антигипоксическим действием / Скушников А. И., Домнина Е. С., Воронков М. Г., Павлова А. Л., Морозов Л. А., Тиунов Л. А., Баринов В. А., Чумаков В. В., Земляной А. В., Каунельсон Б. А., Кислицина Н. С. // Иркутский ин-т орг. химии СО РАН, дата публикации 15.12.1994.
112. Патент РФ № 2035455. С 07 D 239/60, А61 К31/505. 5-Гидрокси-3,6-диметилаурацил, проявляющий иммунотропную активность / Кривоногов В. П., Толстиков Г. А., Муринов Ю. И. и др. // Заявл. 11.03.1991, опубл. 20.05.1995.
113. Патент РФ № 2038079. Антидот окиси углерода / Домнина Е. С., Скушников А. К., Воронков М. Г., Урюпов О. Ю., Тиунов Л. А., Рукавенков Э. Д., Чумаков В. В., Арутюнов С. И., Соколовская Т. М., Серов В. А., Жилеев В. П. // Иркутский ин-т орг. химии СО РАН, опубл. 27.06.1995.
114. Патент РФ № 2039559. С1 А 61 К 31/505. Способ лечения бронхолегочных заболеваний / Лазарева Д. Н., Алехин Е. К., Мышкин В. А. // Заявл. 22.05.1992, опубл. 20.07.1995.
115. Патент РФ № 2063749. А 61 К 31/185. Лекарственное средство, обладающее адаптогенным действием / Воронков М. Г., Каплан Е. Я., Дьяков В. М. и др. // Заявл. 24.02.1994, опубл. 20.07.1996. Б. И. — 1996. — № 20. — С. 162.
116. Патент РФ № 2088572. С 07 С 335/28. Способ получения 2-амидино-тиомочевины / Томчин А. Б., Марышева В. В., Легостаева Е. К. и др. // Заявл. 18.01.1993, опубл. 27.08.1997.
117. Патент РФ № 2096043. А 61 К 47/02. Антигипоксическое средство и способ его получения / Томчин А. Б., Этингова Н. Н., Смирнов А. В., Марышева В. В. и др. // Заявл. 23.04.1993, опубл. 20.11.1997.
118. Патент РФ № 2142796. А 61 К 31/17. Лекарственное протившоковое средство / Мизрах Л. И., Гикавый В. И., Знаменский В. В. и др. // Заявл. 26.09.1996, опубл. 20.12.1999.
119. Патент РФ № 214322. А 61 К 31/505, С07D239/54. Иммуностимулятор с антимикробактериальной активностью «Изофон», способ его получения и применения / Голощапов Н. М., Голощапова Е. Н., Филипских Т. П. и др. // Заявл. 12.08.1997, опубл. 20.11.1999.
120. Патент РФ № 2194502. С 2 А 61 К 31/195, 31/375. Иммуномодулятор — метаболит — детоксикант — адаптоген — радиопротектор / Наровлянский А. Н., Пронин А. В., Санин А. В. // Заявл. 27.12.2000, опубл. 20.12.2002.
121. Патент РФ № 2196575. А 61 К 31/015. Вещество, обладающее психостимулирующим и антиастеническим действием / Середин С. Б., Морозов И. С., Незнамов Г. Г. и др. // Заявл. 30.07.1999, опубл. 20.01.2003.
122. Патент РФ № 2198657. А 61 К 31/198. Средство для лечения острого мышьяковистого периодонтита / Кукушкин В. Л., Кузнецов И. А., Войтенко М. В. и др. // Заявл. 12.02.2001, опубл. 20.02.2003.
123. Патент РФ № 2211220. С 07 Н 5/04, А 61 Р 43/00. N-аллил-D-глюкозамин в качестве адаптогена / Сливкин А. И., Николаевский В. А., Арзамасцев А. П. и др. // Заявл. 29.06.2001, опубл. 27.08.2003.
124. Патент РФ № 2260427. С 1 А 61 К 31/4146. Применение ацизола в качестве гепатопротектора / Бабаниязов Х. Х., Ничипоренко С. П., Трофимов Б. А. и др. // Заявл. 16.03.2004, опубл. 20.09.2005.
125. Патент РФ № 2279877. С2 А61 К 31/4178. Адаптоген / Бабаниязов Х. Х. // Заявл. 04.11.2004, опубл. 20.07.2006.
126. Патент РФ № 2281096. А 61 К 31/429. Влияние производных тиазоло[5,4-*b*]индолов на физическую выносливость / Марышева В. В., Гаврев А. И., Шабанов П. Д. // Заявл. 05.12.2003, опубл. 10.08.2006.
127. Патент РФ № 2310447. С02, А61, К31/409, С07D487/22. Новые металлопорфирины и их применение в качестве радиосенсибилизаторов в лучевой терапии / Миура М., Слаткин Д. Н. // Заявл. 05.06.2002, опубл. 12.12.2002.
128. Патент РФ № 2330025. С 07 D 239/60, А61 К31/513. Комплексное соединение 1,3-бис(2-гидроксиэтил)-5-гидрокси-6-метилурацила с фумаровой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения / Кривоногов В. П., Мышкин В. А., Ибатуллина Р. Б. и др. // Заявл. 20.11.2007, опубл. 27.07.2008.
129. Патент РФ № 2339378. А 61 К 31/429. Применение гидробромида 2-амино-7-бром-4-ацетилтиазоло-[5,4-*b*]индола для повышения работоспособности / Марышева В. В., Гаврев А. И., Шабанов П. Д. // Заявл. 16.02.2007, опубл. 27.11.2008.
130. Патент РФ № 2373202. С 2, С 07 D 413/12, А 61 К 53/77. Замещенные 2-[2-(3-оксоморфолин-4-ил)-этилтиобензимидазола, обладающие анксиолитической активностью / Середин С. В., Можяева Т. Я., Виглинская А. О. и др. // Опубл. 20.11.2009.
131. Патент РФ № 2397175. С1 С 07 F 3/06. Производные 1-алкенилимидазола / Трофимов Б. А., Самойлов Н. Н., Бабаниязов Х. Х. и др. // Заявл. 25.12.2008, опубл. 20.08.2010.
132. Патент Украины № 75943. С2 С 07 D 295/084. Применение 1-адамантилэтилокси-3-диалкиламино-2-пропанола как актопротекторов / Степанюк Г. И., Короткий Ю. В., Драчук О. П. и др. // Заявл. 18.02.2004, опубл. 15.06.2006.
133. Пинегин Б. В., Некрасов А. В., Хаитов Р. М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 41–47.
134. Порай-Кошиц Б. А., Гинзбург О. Ф., Эфрос Л. С. Исследования в области производных имидазола. I. О механизме образования производных бензимидазола и роли соляной кислоты в этой реакции // ЖОХ. — 1947. — Т. 17, № 10. — С. 1768–1773.
135. Препарат глутоксим // Холдинг Pharma VAM: сайт холдинга Pharma VAM. URL: <http://pharmavam.ru/>

- preparaty/informaciya\_dlya\_vrachej/glutoxim1 (дата обращения 04.10.2013).
136. *Рамш С. М.* Дибазол: вчера, сегодня, завтра // Изв. СПбГТИ (ТУ). — 2011. — № 11 (37). — С. 37–48.
  137. *Расулов М. М., Кузнецов И. Г., Евстафьева Е. Н., Розанцев Э. Г., Воронков М. Г.* Изопропоксигерматран — ингибитор развития экспериментального атеросклероза // Докл. АН СССР. — 1989. — Т. 305, № 2. — С. 487–490.
  138. *Розинова Л. Г., Кузнецова Э. Э., Коган В. Г., Григорьев Е. Г.* Метропол — новый препарат пролонгированного действия для лечения анаэробных инфекций / Хим.-фарм. журн. — 2002. — Т. 36, № 2. — С. 54–56.
  139. *Рубцов М. В., Байчиков А. Г.* Синтетические химико-фармацевтические препараты (справочник). — М.: Медицина, 1971. — 327 с.
  140. *Самойлов Н. Н.* Фармакологическая коррекция физической работоспособности. — М.: Зеркало, 2002. — 120 с.
  141. *Селье Г.* Стресс без дистресса. — М.: Прогресс, 1982. — 124 с.
  142. *Сибиряк С. В., Строкин Ю. В., Садыков Р. Ф., Дианов В. М.* Иммунотропная активность производных азолов и их конденсированных систем // Хим.-фарм. журн. — 1990. — Т. 24, № 11. — С. 19–24.
  143. Синтез нуклеозидов 5-гидрокси-6-метилурацила / Балтина Л. А., Шарипова Ф. В., Муринов Ю. И., Толстикова Г. А. // 3 Всес. конф. «Биоантиоксидант», 27–29 июня 1989 г.: Тез. докл. Т. 1. — М., 1989. — С. 240.
  144. *Смирнов Л. Д., Сускова В. С.* Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизмов их действия // Хим.-фарм. журн. — 1989. — Т. 23, № 7. — С. 773–784.
  145. *Софьина З. П., Воронков М. Г., Дьяков В. М.* и др. Трис-(2-оксиэтил)аммониевые соли некоторых фитогормонов и их противоопухолевая активность // Хим.-фарм. журн. — 1978. — Т. 12, № 4. С. 74–77.
  146. *Спасов А. А., Иежица Н. Н., Бугаева Л. И., Анисимова В. А.* Производные бензимидазола: спектр фармакологической активности, токсичность (обзор) // Хим.-фарм. журн. 1999. — Т. 33, № 5. — С. 6–17.
  147. Справочное руководство по психофармакологическим и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России / Под ред. С. Н. Мосолова. — М.: «Издательство БИНОМ», 2004. — 304 с.
  148. *Старова Г. Л., Франк-Каменецкая О. В., Фундаментский В. С., Семенова Н. В., Воронков М. Г.* Молекулярная и кристаллическая структура крезацина — трис-(2-оксиэтил)аммоний-2-метилфеноксиацетата // Докл. АН СССР. — 1981. — Т. 260, № 4. — С. 888–892.
  149. *Студенцов Е. П., Ивин Б. А., Яковлева В. Д.* и др. Новые производные 6-фторпиримидинов. Препарат СЭАФТ // Химиотерапия опухолей в СССР. — 1982. — Вып. 37. — С. 184.
  150. Терапевтическое действие янтарной кислоты // под ред. Кондрашовой М. Н. — Пущино: Институт биофизики АН СССР. — 1976. — 234 с.
  151. *Терехов С. М.* Усовершенствованный метод клонирования диплоидных фибробластов человека // Цитология. — 1981. — Т. 23, № 6. — С. 717–718.
  152. *Ушморов А. Г., Студенцов Е. П., Яковлева В. Д.* и др. Взаимосвязь токсического, противоопухолевого и иммуномодулирующего действия 6-фторпиримидинов / Химиотерапия опухолей в СССР. — 1987. Вып. 49. — С. 82–88.
  153. Фармакологические средства повышения работоспособности / Под ред. А. В. Смирнова. — Л.: ВМедА, 1989. — 44 с.
  154. *Фещенко Ю. И., Ищук С. Г., Матвиенко Ю. А.* Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии // Український пульмонологічний журнал. — 2012. — № 3. — С. 50–54.
  155. *Механизмы терапевтического действия саназола // Сибир. онкологич. журн. — 2003. — № 4. — С. 36–43.*
  156. *Черников В. Г., Терехов С. М., Крохина Т. Б.* и др. Биотест-система, использующая панель клеточных культур для быстрого определения цитотоксических и ростстимулирующих эффектов биологически активных веществ (БАВ) // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2001. — Т. 131, № 6. — С. 680–682.
  157. *Шабанов П. Д.* Адаптогены и антигипоксанты // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2003. — Т. 2. — № 3. — С. 50–81.
  158. *Шабанов П. Д.* Гипоксия и антигипоксанты // Вестн. Рос. военно-мед. акад. им. С. М. Кирова. — 2003. — Т. 24, № 1 — С. 111–121.
  159. *Шабанов П. Д.* Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры // Психофармакол. и биол. наркол. — 2008. — Т. 8, № 3–4. — С. 2469–2475.
  160. *Шабанов П. Д., Ганопольский В. П., Зарубина И. В., Жумашева А. Б., Елистратов А. А.* Метаболический активатор трекрезан: изучение адаптогенных и иммуномодулирующих свойств // Нейронауки. — 2006. — Т. 2, № 3. С. 43–48.
  161. *Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Болехан А. В., Рылеев А. Ю., Жумашева А. Б., Цыган В. Н.* Иммуномодулятор трекрезан: профиль общей иммунотропной активности // Рус. мед. журн. — 2005, № 12. — С. 33–34.
  162. *Шайтан К. В., Васильев С. С.* Динамические свойства, электронное строение и функциональная активность радиопротекторов // Биофизика. — 1999. — Т. 44, № 4. — 668–675 с.
  163. *Шкловер В. Е., Гридунова Т. В., Стручков Ю. Т., Воронков М. Г., Крюкова Ю. И., Мирскова А. Н.* Кристаллическая и молекулярная структура 4-хлорфенилтиоацетата трис-(2-гидроксиэтил)аммония // Докл. АН СССР. — 1983. — Т. 270, № 4. — С. 888–890.
  164. *Эмануэль Н. М.* Фенольные соединения и их биологические функции. — М.: Наука, 1968. — 348 с.
  165. *Яковлев Г. М., Свистов А. С., Миронова М. И.* Диметилсульфоксид в экспериментальной и клинической медицине. Достижения и перспективы // Эксперим. и клин. фармакол. — 1992. — № 4. — С. 74–76.
  166. *Яременко К. В.* Адаптогены как средства профилактической медицины. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1990. — 90 с.
  167. *Ярмоленко С. П.* Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. школа, 1988. — 424 с.
  168. *Яшунский В. Г., Ковтун В. Ю.* Новые химические средства защиты от ионизирующей радиации // Усп. химии. — 1985. — Т. 54, № 1. — С. 126–161.
  169. *Asai K.* Miracle Cure: Organic Germanium. — Tokyo: Japan Publications, 1980. — 171 p.
  170. *Asai K.* Organic Germanium: A Medical Godsend / Ed. L. Kagakusha. — Tokyo: Japan Publications, 1977. — 154 p.
  171. *Asotshakov E., Olkchovski I., Tsalman L.* Screening of A-Adenosine antagonistic activity of some derivatives of adenine-9-methoxyacetic acid // 8th Conference of young scientists on organic and bioorganic chemistry: Abstracts. — Riga, 1991. — P. 184.
  172. *Back Z. M.* Chemical Protection Against Ionizing Radiation. — Springfield, Illinois: Ch. C. Thomas Publ. Comp., 1965. — 328 p.
  173. *Bottiglieri T., Carney M., Edeh J.* S-Adenosylhomocysteine in animal tissues // In: Biological Methylation and Drug Design/Ed. Borchardt R. T., Creveling C. R., Ueland P. M. Clifton, New Jersey: Humana Press, 1986. — P. 327–338.
  174. British Patent N 1452340. C1. C2C; Int Cl2 C07C 91/10. Process for the manufacture of tris(2-hydroxyethyl)ammonium-ortho-cresoxyacetate / Voronkov M. G., Semenova N. V., Stetskeno N. A., Prokhoda E. F., Platonova A. T., Simbirtsev N. L. // Filed 02.07.74, N 29206/74. Data of sealing 02.09.76, N 1452340. Official J. — 1976, N 4568. — P. 3057.
  175. *Byerley W. F., Judd L. L., Reimherr F. W.* 5-Hydroxytryptophan: a review of its antidepressant efficacy and adverse effects // J. Clin. Psychopharmacol. — 1987. — Vol. 7, N 3. — P. 127–137.

176. *De Clercq E.* Synthetic Interferon Inducers // Topic in Curr. Chem. — 1974. — Vol. 52. — P. 173–208.
177. *Di Fiore P.P., Grieco M., Pinto A.* Inhibition of dimethyl sulfoxide-induced differentiation of Friend erythroleukemic cells by 5'-methylthioadenosine // Cancer Res. — 1984. — Vol. 44, N 9. — P. 4096–4103.
178. *Dosch H.M., Osunda V., Lam Ph.* Activation of human B lymphocytes by 8-substituted guanosine derivatives // Immunol. Lett. — 1988. — Vol. 17, N 2. — P. 125–131.
179. French Patent N 2235682. C1. A61K 31/205; C07C 59/26; 91/26. Tris(2-hydroxyethyl)ammonium-ortho-cresoxyacetate et son procede de preparation / Voronkov M.G., Semenova N.V., Stetsenko N.A., Prokhoda E.F., Platonova A.T., Simbirtsev N.L. // Date de depot 27.06.74, N 7422519. Date de publication 07.03.75, N 2235682. Bull. Off. Prop. Ind. — 1975, N 10. P. 2938.
180. *Georgiev V.* New synthetic immunomodulating agents // Trends Pharm. Sci. — 1988. — Vol. 9, N 12. — P. 446–451.
181. *Gumireddy K., Li A., Cao L.* et al. NOV-002, A Glutathione Disulfide Mimetic, Suppresses Tumor Cell Invasion and Metastasis // J. Carcinogene Mutagene. — 2013. — S7:002. DOI:10.4172/2157-2518.S7-002.
182. *Hirota K., Kazaoka K., Sajiki H.* Synthesis and biological evaluation of 2,8-disubstituted 9-benzyladenines: discovery of 8-mercaptoadenines as potent interferon-inducers // Bioorg. Med. Ch. — 2003. — Vol. 11, N 13. — P. 2715–2722.
183. *Lukevics E., Germane S., Ignatovich L.* Comparative study of the biological activity of organosilicon and organogermanium compounds // Appl. Organomet. Chem. — 1992. Vol. 6, N 7. — P. 543–564.
184. *Lukevics E., Ignatovich L.* Biological activity of organogermanium compounds/In: The Chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds // Ed. by Z. Rappoport. — Chichester: J. Wiley and Sons, Ltd. — 2002. — P. 1653–1683.
185. *Maisin G.R.* Chemical protection against ionizing radiation // Adv. Space Res. — 1989. — Vol. 9, N 10. — P. 205–212.
186. *Nichol F.R., Weed S.D., Underwood G.E.* Underwood G.E. Stimulation of murine interferon by a substituted pyrimidine // Antimicrob. Ag. Chemother. — 1976. — Vol. 9. — P. 433–439.
187. *Ostrovskaya L.A., Voronkov M.G., Korman D.B.* Experimental study of the antitumor activity of polymetalacrylates gainst animal transplantable tumors // J. Cancer Ther. — 2010. — Vol. 1, N 2. — P. 59–65.
188. Pat. USA N 4495349 C 07 D 265/10 A 61 K 31/535. 6-Aryl-uracils / Skulnick H. et al. // 22.01.85.
189. Pat. USA N 4507302. A 61 K 31/505. Method for treating arthritis with 6-aryl pyrimidine compounds / Fast P.E. et al. // 26.03.85.
190. Pat. USA N 4543248. A 61 K 31/505. Method for immunoregulation with 6-arylpurimidine compounds / Stringfellow D. et al. // 24.09.85.
191. Pat. USA N 4593096 C 07 D 239/47. Novel compounds and process for treating hypertension / Wierenga W. et al. // 03.06.86.
192. Pat. USA N 4619933 A 61 K 31/505. 6-Aryl pyrimidines for treating aplastic anemia / Wierenga W. et al. // 28.10.86.
193. Pat. USA N 4665077 A 61 K 31/505. Method for treating rejection of organ or skin grafts with 6-aryl pyrimidine compounds / Stringfellow D // 12.05.87.
194. *Pini E., Rossi E., Stradi R.* Synthesis of new cytosine and thymine derivatives of potential immunomodulatory activity // Synthetic communications. — 1998. — Vol. 28, N 5. — P. 779–794.
195. *Prasad R.N., Bariana D.S., Fung A.* Modification of the 5'-position of purine nucleosides // J. Med. Chem. — 1980. — V. 23, N 3. — P. 313–319.
196. *Ribić R., Tomić S.* Priprava I imunomodulacijska svojstva modificiranih peptidoglikanskih fragmenata // Kem. Ind. — 2013. — Vol. 62, N 1–2. — P. 19–31.
197. *Riemschneider R., Hoyer G.-A.* Mitt. III. Zerfallgleichgewichte und Zerfallgeschwindigkeiten von 2-substituirten Thiazolidin-4-carbonsaure // Z. Naturforschung. — 1963. — Bd. 18B. — S. 25–30.
198. *Shibamoto Y., Sakano K., Kimyra R.* et al. Radiosensitization in vitro and in vivo by 3-nitrotriazoles // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1986. — Vol. 12, N 7. — P. 1063–1066.
199. *Steinstrasser L., Kraneburg U., Jacobsen F.* et al. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality // Immunobiology. — 2011. — Vol. 216, N 3. — P. 322–333.
200. *Stringfellow D.A.* Comparative interferon inducing and antiviral properties of 2-amino-5-bromo-6-methyl-4-pyrimidinone, polyI-polyC and tilorone HCl // Antimicrob. Ag. Chemother. — 1977. — Vol. 11. — P. 984–992.
201. *Stringfellow D.A.* Interferon inducers: theory and experimental application // Interferon and interferon inducers: clinical applications. — N.-Y.: Dekker, 1979. — P. 145–164.
202. Swiss Patent N 599918. Cl2 C07C 59/26 C07C; 91/06. Verfahren zur dessen Herstellung von Tris (2-hydroxyäthyl) ammonium-ortho-cresoxyazetat / Voronkov M.G., Diakov V.M., Semenova N.V., Stetsenko N.A., Prokhoda E.F., Platonova A.T., Simbirtsev N.L. // Anmeldungsdatum 04.07.74, N 9151/74. Veröffentlicht: 15.06.78, N 599918. Schweizerisches Patentblatt. — 1978, N 24. — S. 1348.
203. *Taylor J.L., Grossberg S.F.* Chemical induction of interferon: Carboxymethylacridanone and other low molecular weight chemicals // Texas Rep. Biol. Med. — 1981–1982. — Vol. 41. — P. 158–163.
204. *Van Dijk H., Voermans G.A.* Immunostimulating properties of the cytostatic drug 6-thioguanine // Immunology. — 1978. — Vol. 121, N 3. — P. 1077–1081.
205. *Voronkov M.G.* Activity of Silatranes // Top. Curr. Chem. — 1979. — Vol. 84. — P. 77–135.
206. *Voronkov M.G.* Silatranes: intra-complex heterocyclic compounds of pentacoordinated silicon // Pure Appl. Chem. — 1966. Vol. 13, N 1. P. 35–59.
207. *Voronkov M.G.* Special lectures presented at the International symposium on organosilicon chemistry // Organosilicon chemistry. — London: Butterworths, 1966. — P. 35–59.
208. *Voronkov M.G., D'yakov V.M., Kirpichenko S.V.* Silatranes // J. Organomet. Chem. — 1982. — Vol. 233, N 1. — P. 1–147.
209. *Voronkov M.G., Mirskova A.N., Rasulov M.M.* Tris(2-Hydroxyethyl)Ammonium salts of Aryl Heteroacetic Acids — New Class of Drugs and Biologically Active Compounds // Adv. in Synth., Combinat. Med. Chem. — Moscow, 2004. — P. 210.
210. *Wierenga W.* Antiviral and other bioactivity of pyrimidines // Pharmac. Ther. — 1985. — Vol. 30, N 1. — P. 67–90.
211. *Wierenga W., Skulnik H.I., Stringfellow D.A.* 5-Substituted 2-amino-6-phenyl-4-(3H)-pyrimidinones. Antiviral and interferon-inducing agents // J. Med. Chem. — 1980. — Vol. 23, N 3. — P. 327–329.
212. *Wierenga W., Skulnik H.I., Stringfellow D.A.* Antiviral and interferon inducing structure-activity relationship profile of 6-arylpurimidines // Curr. Chemother. Infect. Deas., Proc. 11th Int. Congr. Chemother. — 1982. — Vol. 2. — P. 1402–1404.

**ADAPTOGENS AND RELATED GROUPS OF DRUGS — 50 YEARS OF SEARCHING**

*Studentsov E. P., Ramsh S. M., Kazurova N. G., Neporozhneva O. V., Garabadzhiu A. V., Kochina T. A., Voronkov M. G., Kuznetsov V. A., Krivorotov D. V.*

◆ **Summary:** This review takes an indepth look at adaptogens (compounds that increase the body's protective resources) and related pharmacological groups of drugs: immunomodulators, actoprotectors, antihypoxants, anti-oxidants, radioprotective and radiosensitizer compounds.

The mechanisms and biochemical characteristics of drug action of these medical substances are discussed in relation to their structure. Bibliography: 212 references.

◆ **Key words:** adaptogens; immunomodulators; actoprotectors; antihypoxants; antioxidants; radioprotective agents; radiosensitizers; mechanisms of action.

◆ Информация об авторах

*Студенцов Евгений Павлович* — к.х.н., доцент, ведущий научный сотрудник кафедры химии и технологии синтетических биологически активных веществ. ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26. E-mail: dens36@mail.ru.

*Studentsov Yevgeniy Pavlovich* — PhD (Chemistry), Senior Researcher, Laboratory of Chemistry and Technology of Synthetic Biologically Active Compounds. Saint Petersburg State Technology Institute (Technical University). 190013, St. Petersburg, Moskovsky Pr., 26, Russia. E-mail: dens36@mail.ru.

*Рамш Станислав Михайлович* — д.х.н., профессор, заведующий кафедрой химической технологии органических красителей и фототропных соединений. ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26. E-mail: sramsh@technolog.edu.ru.

*Ramsh Stanislav Mikhaylovich* — Dr. Chem. Sci., Professor, Head, Dept. of Chemical Technology of Organic Colors and Phototropic Compounds. Saint Petersburg State Technology Institute (Technical University). 190013, St. Petersburg, Moskovsky Pr., 26, Russia. E-mail: sramsh@technolog.edu.ru.

*Казурова Наталия Григорьевна* — инженер кафедры химии и технологии синтетических биологически активных веществ. ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26. E-mail: dens36@mail.ru.

*Kazurova Nataliya Grigoryevna* — Engeneer, Dept. of Chemistry and Technology of Synthetic Biologically Active Compounds. Saint Petersburg State Technology Institute (Technical University). 190013, St. Petersburg, Moskovsky Pr., 26, Russia. E-mail: dens36@mail.ru.

*Непорожнева Ольга Владимировна* — младший научный сотрудник кафедры химии и технологии синтетических биологически активных веществ. ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26. E-mail: dens36@mail.ru.

*Neporozhneva Olga Vladimirovna* — Junior Researcher, Dept. of Chemistry and Technology of Synthetic Biologically Active Compounds. Saint Petersburg State Technology Institute (Technical University). 190013, St. Petersburg, Moskovsky Pr., 26, Russia. E-mail: dens36@mail.ru.

*Гарабаджиу Александр Васильевич* — д.х.н., профессор, проректор по научной работе. ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26. E-mail: gar-54@mail.ru.

*Garabadzhiu Aleksandr Vasilyevich* — Dr. Chem. Sci., Professor, Deputy Rector. Saint Petersburg State Technology Institute (Technical University). 190013, St. Petersburg, Moskovsky Pr., 26, Russia. E-mail: gar-54@mail.ru.

*Кочина Татьяна Александровна* — д.х.н., заведующая лабораторией кремнийорганических соединений и материалов. ФГБУН «Ордена Трудового Красного Знамени Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук». 199034, Санкт-Петербург, наб. Адмирала Макарова, д. 2. E-mail: t-kochina@mail.ru.

*Kochina Tatyana Aleksandrovna* — Dr. Chem. Sci., Head, Dept. of Cremeniumorganic compounds and Materials. Institute of Silicate Chemistry of the Russian Academy of Sciences. 199034, St. Petersburg, naberezhnaya Makarova, 2, Russia. E-mail: t-kochina@mail.ru.

*Воронков Михаил Григорьевич* — д.х.н., академик РАН, профессор, советник РАН, руководитель группы элементоорганических соединений при советнике РАН. ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук». 664033, Иркутск, ул. Фаворского, д. 1. E-mail: voronkov@isc.nw.ru.

*Voronkov Mikhail Grigoryevich* — academician, Dr. Chem. Sci., Professor, Head, Group of Elementorganic Compounds. A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. 664033, Irkutsk, Favorsky St., 1, Russia. E-mail: voronkov@isc.nw.ru.

*Кузнецов Виктор Анатольевич* — к.х.н., заведующий лабораторией химического моделирования. ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства. 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмолловский. E-mail: Kuznetsov\_VA@front.ru.

*Kuznetsov Viktor Anatolyevich* — PhD (Chemistry), Head, Laboratory of hemical Design. Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency. 188663, p/o Kuz'molovsky, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kuznetsov\_VA@front.ru.

*Криворотов Денис Викторович* — к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории химического моделирования. ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства. 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмолловский. E-mail: Kuznetsov\_VA@front.ru.

*Krivorotov Denis Viktorovich* — PhD (Chemistry), Senior Researcher, Laboratory of Chemical Design. Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency. 188663, p/o Kuz'molovsky, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kuznetsov\_VA@front.ru.