

Запорожский государственный  
медицинский университет

# Запорожский Медицинский Журнал



2010 том 12



3

**2010**  
**Том 12, №3**



## Запорожский медицинский журнал

Научно-практический журнал  
Издается с сентября 1999 года  
Периодичность выхода – 1 раз в два месяца

Учредитель и издатель  
**Запорожский государственный  
медицинский университет**

Свидетельство о регистрации  
**КВ №4910 от 02.03.2001 г.**  
Подписной индекс – **90253**  
**АТТЕСТОВАН ВАК Украины**  
в области медицинских наук – в 2001 г.;  
в области фармацевтических наук – в 2003 г.  
**Повторно аттестован**  
Высшей аттестационной комиссией Украины –  
Перечень №37 постановления Президиума  
ВАК Украины от 14.10.2009 г. №1-05/4

**Рекомендован к печати**  
Ученым советом ЗГМУ  
Протокол №9 от 18.05.2010 г.  
Подписан в печать 10.06.2010 г.

Формат 60x84/8. Бумага мелованная.  
Усл. печат. л. 19,53  
Тираж 600 экз. Зак. № 05/10

Оригинал-макет выполнен  
в РИО ЗГМУ,  
отпечатано в типографии  
ООО «Издательский дом «КЕРАМИСТ»  
69057, г. Запорожье, ул. Седова, 16  
тел. (061) 228-10-30

**Адрес редакции:**  
Украина, 69035, г. Запорожье,  
пр. Маяковского, 26  
ЗГМУ, редакция  
«Запорожского медицинского журнала»  
тел./факс: (061) 233-02-34  
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua

Ответственность за достоверность  
приводимых в публикациях фактов,  
дат, названий, имен, фамилий,  
цифровых данных, правильность научной  
терминологии несут авторы статей.

Ответственность за информацию в рекламе  
несут рекламодатели.

При перепечатке материалов ссылка на  
«Запорожский медицинский журнал»  
обязательна.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **Ю.М. КОЛЕСНИК,**  
**В.А. ВИЗИР** (зам. главного редактора),  
**В.В. СЫВОЛАП** (ответственный секретарь),  
**Г.В. БАЛАШОВ, Н.А. ВОЛОШИН,**  
**Е.Г. КНЫШ, Ю.Я. КРУТЬ, И.А. МАЗУР, С.Н. НЕДЕЛЬСКАЯ,**  
**А.С. НИКОНЕНКО, В.В. ПЕТРЕНКО,**  
**Б.А. ПРИЙМЕНКО, А.И. СЕВАЛЬНЕВ,**  
**В.А. ТУМАНСКИЙ, В.И. ФИЛИМОНОВ.**

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**М.А. АНДРЕЙЧИН** (Тернополь), **О.Я. БАБАК** (Харьков),  
**В.И. БАЧУРИН** (Запорожье), **Л.Н. БОЯРСКАЯ** (Запорожье),  
**В.П. БУРЯК** (Запорожье), **В.В. ГЛАДЫШЕВ** (Запорожье),  
**А.В. ГУБКА** (Запорожье), **В.Г. ДЕЙНЕГА** (Запорожье),  
**А.В. ЖАРКИХ** (Запорожье), **В.Н. ЗАПОРОЖАН** (Одесса),  
**В.К. ИВЧЕНКО** (Луганск), **В.Н. КЛИМЕНКО** (Запорожье),  
**В.Н. КОВАЛЕНКО** (Киев), **Л.А. КОВАЛЬЧУК** (Тернополь),  
**А.А. КОЗЕЛКИН** (Запорожье), **А.А. КОРЖ** (Харьков),  
**А.В. КОРКУШКО** (Киев), **П.Г. КОСТЮК** (Киев),  
**О.В. КРАЙДАШЕНКО** (Запорожье), **О.И. ЛАСИЦА** (Киев),  
**В.Н. ЛИСОВОЙ** (Харьков), **Ю.М. НЕРЯНОВ** (Запорожье),  
**В.З. НЕТЯЖЕНКО** (Киев), **Т.А. ПЕРЦЕВА** (Днепропетровск),  
**А.С. СВИНЦИЦКИЙ** (Киев), **Н.А. СЕВАЛЬНЕВА** (Запорожье),  
**Р.С. СИНЯК** (Запорожье), **Э.И. СЛИВКО** (Запорожье),  
**Ю.Н. СИРЕНКО** (Киев), **А.Е. СОЛОВЬЕВ** (Запорожье),  
**В.Д. СЫВОЛАП** (Запорожье), **И.Ф. СЫРБУ** (Запорожье),  
**Н.Д. ТРОНЬКО** (Киев), **В.И. ТРОЯН** (Запорожье),  
**В.Я. ФЕЩЕНКО** (Киев), **А.И. ЧЕМИРИС** (Запорожье),  
**А.С. ШАЛЬМИН** (Запорожье), **И.В. ШИШКА** (Запорожье),  
**А.В. ЯГЕНСКИЙ** (Луцк),  
**RYSZARD ANDRZEJZK** (Вроцлав, Польша),  
**MARIUSZ ZIMMER** (Вроцлав, Польша),  
**MAREK ZIETEK** (Вроцлав, Польша).



### РЕДАКЦИЯ:

Начальник редакционно-издательского отдела **Р.А. ГОЦУЛЯ**  
Литературный редактор **О.С. САВЕЛЕНКО**

Направляемые в журнал статьи рецензируются.  
Электронные копии опубликованных статей передаются  
в **Национальную библиотеку им. Вернадского**  
для открытого доступа в режиме on-Line.  
Рефераты статей публикуются  
в «Українському реферативному журналі», серия «Медицина».

© Запорожский государственный медицинский университет, 2010  
© Чумакова О.И. – дизайн макета, 2010

# Содержание

	<i>В.Д. Сыволап, К.А. Баранов</i> КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЫ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ.....	53
	<i>І.В. Твердохліб, О.І. Макарчук</i> ДИНАМІКА СТАНУ ШКІРИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ РІЗНИХ ВИДІВ ФРОНТЛІФТИНГУ У ПАЦІЄНТОК З ІНВОЛЮТИВНИМИ ЗМІНАМИ ШКІРИ І СТУПЕНЯ.....	58
	<i>А.С. Тугушев, А.И. Белей, И.М. Белей</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ РАН.....	62
	<i>Є.О. Чернов</i> ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ КЕТОРОЛАКУ У ЩУРІВ ТА МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ЦІЄЇ КОМБІНАЦІЇ ЗА УМОВ КАРДІОМІОПАТІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ДОКСОРУБІЦИНОМ (В ЕКСПЕРИМЕНТІ).....	64
	<i>О.В. Шекин, М.В. Артамонова</i> ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ.....	67
 <b>ОБЗОРЫ</b>	<i>Н.В. Авраменко, Д.Е. Барковский</i> АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ.....	71
	<i>А.М. Кричковська, Б.П. Громовик, Т.З. Джула, М.В. Стасевич, О.І. Хоменко, В.П. Новіков</i> АНАЛІЗ ПЕРСПЕКТИВ ЗАЛУЧЕННЯ ПОСЕРЕДНИКІВ У СИСТЕМУ ОБОВ'ЯЗКОВОГО МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ В УКРАЇНІ .....	74
	<i>А.С. Тугушев</i> ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И ТРОМБОЗ.....	78
	<i>И.М. Фуштей, О.А. Андреева</i> ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА.....	84
 <b>ВОПРОСЫ ФАРМАЦИИ</b>	<i>Т.В. Аверіна, М.Є. Березнякова</i> ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ СУПОЗИТОРІЇВ «ЛІПРОПРОСТ» НА МОДЕЛІ СКІПІДАРНОВОГО ПРОСТАТИТУ.....	89
	<i>С.В. Гарна, П.П. Ветров, О.І. Русинов, В.А. Георгіяни</i> ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТРАКЦІЇ ЛІПОФІЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ З ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ. 1. ВИБІР ЕКСТРАГЕНТУ.....	92
	<i>И.В. Гогунская</i> СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ИНЪЕКЦИОННЫМИ ИЛИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АЛЛЕРГЕНАМИ.....	95
	<i>О.В. Горохова, Н.О. Ткаченко</i> КАДРОВИЙ МЕНЕДЖМЕНТ САЛОНІВ КРАСИ.....	98
	<i>О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна, В.В. Вільчинська</i> ПОШУК НОВИХ АНТИМЕТАБОЛІТІВ ПІРИМІДИНОВОГО ОБМІНУ СЕРЕД БІС-ПОХІДНИХ 5(6)-ЗАМІЩЕНИХ УРАЦИЛІВ.....	100
	<i>М.С. Казунин, А.О. Прийменко, Д.А. Васильев, Б.А. Прийменко</i> СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-(ЗМЕТИЛКСАНТИНИЛ-8) ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ И НЕКОТОРЫХ ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ.....	103



О.В. Вельчинська<sup>2</sup>, Н.І. Шарикіна<sup>1</sup>, В.В. Вільчинська<sup>2</sup>

ПОШУК НОВИХ АНТИМЕТАБОЛІТІВ ПІРИМІДИНОВОГО ОБМІНУ  
СЕРЕД БІС-ПОХІДНИХ 5(6)-ЗАМІЩЕНИХ УРАЦИЛІВ

<sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,

<sup>2</sup> Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ

**Ключові слова:** 5-фторурацил, фторотан, пухлини, краун-ефір, каталіз.

**Ключевые слова:** 5-фторурацил, фторотан, опухоли, краун-эфир, катализ.

**Key words:** 5-fluorouracile, fluorotan, cancer, crown-ether, catalyze.

Описано новий препаративний метод синтезу гетероциклічних біс-аддуктів 5(6)-заміщених урацилів з фторотаном при каталізі 18-краун-6-комплексом. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії індивідуальність – методами тонкошарової та газорідної хроматографії. Встановлено, що синтезовані сполуки належать до малотоксичних: LD<sub>50</sub> їх коливає від 515 мг/кг до 125 мг/кг. Виявлено високий протипухлинний ефект біс-аддукту 5-фторурацилу: гальмує ріст пухлини Лімфосаркоми Пліса сягало 75,3%.

Описан новый препаративный метод синтеза гетероциклических бис-аддуктов 5(6)-замещенных урацилов с фторотаном при катализе 18-краун-6-комплексом. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, УФ-, ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии, а индивидуальность – методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии. Установлено, что синтезированные соединения относятся к малотоксичным: LD<sub>50</sub> их колеблется от 515 мг/кг до 125 мг/кг. Высокий противоопухолевый эффект зареєстрован для бис-аддукта 5-фторурацила: торможение роста опухоли Лимфосаркомы Плисса достигало 75,3%.

A new convenient synthesis method of heterocyclic bis-adducts of 5(6)-substituted uraciles with fluorotan with 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, UV-, IR- and NMR<sup>1</sup>H-spectroscopy. The purity has been tested by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. It was discovered that compounds, which were synthesized apply to low toxic preparations: LD<sub>50</sub> makes from 515 mg/kg to 125 mg/kg. High antitumour effect of bis-adduct of 5-fluorouracile has been discovered: growth relaxation of Lymphosarcoma Plissa tumour mass was 75,3%.

Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот та малих активних молекул [1]. Актуальність досліджень підтверджується численними роботами вітчизняної та світової літератури [2,3]. Відомо, що пухлини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Оскільки ван-дер-ваальсові радіуси водню та фтору близькі, можна очікувати, що 5-фторурацил або його похідні будуть виконувати роль субстрату та/або інгібітору ферментів і переважно поглинатися тканинами пухлини.

Молекули 5(6)-фтор(галоген)заміщених урацилів та їх похідних, здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі, тому їх активно використовують для створення оригінальних біологічно активних молекул. Крім того, введення фтор(галоген)вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспортування в організмі [4]. Зазначена увага до фторвмісних фрагментів в нових молекулах викликана також підсиленням антиметаболітичних властивостей цих сполук.

Описано метод введення до аліфатичного ланцюгу або ароматичного кільця фармакофорної групи -CF<sub>2</sub>CHBrCl при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану з метою синтезу біологічно активних сполук [5]. Взаємодія фторотану з основою супроводжується елімуванням фтористого водню та генеруванням проміжного про-

дукту 2-бром-1,1-дифтор-2-хлоретилену, який безпосередньо реагує з молекулами спиртів при каталізі основою. Ця реакція дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективних поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволить вводити в молекулу нових фармакофорних фрагментів

**МЕТА РОБОТИ:** полягає в означенні пріоритетних напрямків піримідинів, їх синтезі, вивченні хімічних та фізико-хімічних характеристик, вивченні їх біологічних властивостей, а також гострої токсичності та протипухлинної дії.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нові гетероциклічні біс-похідні, синтезовані на основі 5(6)-заміщених урацилів та фторотану. Абсолютні розчини одержують наступним способом: ацетонітрил перекристалюють над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, діетиловий ефір – над металевим натрієм, диметилформамід та бензол – у вакуумі. Індивідуальні синтезовані сполуки контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ спектри записують на спектрофотометрі U (виробник «Charles Ceise Hena», Germany).

ГРХ проводять на газорідному хроматографі «PerkinElmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», Germany). Спектри ЯМР записують на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Switzerland), «Varian T-60» (виробник «Varian», з робочою частотою 200-132 МГц у DMSO-d<sub>6</sub> з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

*N*<sub>(1)'</sub>*N*<sub>(1)''</sub>-(2)-бром-2-хлоретилен-біс-(6-метилурацил)  
Приготування розчину № 1. 0,25 г гідроксиду калію (С<sub>1</sub> моль), 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухої золу перемішують при температурі 60°C біля 15 хвилин



утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру.

**Приготування розчину №2.** 1,11 г (0,0088 моль) 6-метилурацилу розчиняють в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділілну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 60–80°C 1 годину (реакційна суміш мутніє та при нагріванні стає червоно-коричневою), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок – осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір – гексан (1:1) та сушать у вакуумі водострумного насосу.

Сполука **I** – кристалічний порошок жовтого забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,85 г (43%). Т топл. 286–287°C. Знайдено, %: С 38,80; Н 3,2; N 14,8.  $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ . Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 515, 550, 690, 850 (C-Cl, C-Br); 960–970 (trans-C=C-); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР: 2.004 (6H, с., 2CH<sub>3</sub>), 5.313 (2H, с., 2C<sub>(5)</sub>-H), 10,832 (2H, д., 2N<sub>(3)</sub>H, J<sub>NH</sub> = 9.6 Гц).

Аналогічно синтезують сполуки:  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2)-бром-2-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) (**II**) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу,  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2)-бром-2-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (**III**) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,15 г (0,0088 моль) 5-фторурацилу,  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2)-бром-2-хлоретеніл)-біс-(5-бромурцил) (**IV**) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,67 г (0,0088 моль) 5-бромурцилу,  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2)-бром-2-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) (**V**) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,38 г (0,0088 моль) 5-нітроурацилу.

Сполука **II** – кристалічний порошок кремового забарвлення, кристалізується з суміші розчинників етанол-гексан (1:1). Вихід 1,58 г (36,8%). Т топл. з осмоленням 265–268°C. Знайдено, %: С 37,60; Н 3,08; N 14,53.  $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ . Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 515, 615 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O), 2800–3000 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР: 1,712 (6H, д., J<sub>NH</sub> = 5 Гц, 2CH<sub>3</sub>), 7,229 (2H, д., J<sub>NH</sub> = 5 Гц, 2C<sub>(6)</sub>H), 10,7 (2H, уш. с., 2N<sub>(3)</sub>H).

Сполука **III** – кристалічний порошок кремового забарвлення. Вихід 1,75 г (50%). Т топл. 238–240 °C. Знайдено, %: С 30,08; Н 1,15; N 13,78.  $C_{10}H_4BrF_2ClN_4O_4$ . Обчислено, %: С 30,21; Н 1,13; N 14,09. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 510, 550, 690 (C-Cl, C-Br); 1150, 1210 (C-F); 1735, 1750 (C=O). <sup>1</sup>H ЯМР: 4,532 (2H, уш. с., 2N<sub>(3)</sub>H), 7,447 (2H, д., 2C<sub>(6)</sub>-H).

Сполука **IV** – кристалічний порошок кремового забарвлення. Вихід 1,36 г (30%). Т топл. з осмоленням 270–275°C. Знайдено, %: С 22,8; Н 1,02; N 11,01; Br 45,96.  $C_{10}H_4Br_3ClN_4O_4$ . Обчислено, %: С 23,13; Н 0,77; N 10,78; Br 46,1. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–695 (C-Br), 1710, 1750 (C=O). <sup>1</sup>H ЯМР: 4,048 (2H, с., 2N<sub>(3)</sub>H in H<sub>2</sub>O), 7,66 (2H, с., 2C<sub>(6)</sub>-H).

Сполука **V** – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 2,24 г (56,5 %). Т топл. з осмоленням 290–295°C. Знайдено, %: С 26,67; Н 1,02; N 17,79.  $C_{10}H_4BrClN_4O_8$ . Обчислено, %: С 26,59; Н 0,89; N 18,60. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O). <sup>1</sup>H ЯМР: 8,861 (2H, с., 2 x C<sub>(6)</sub>

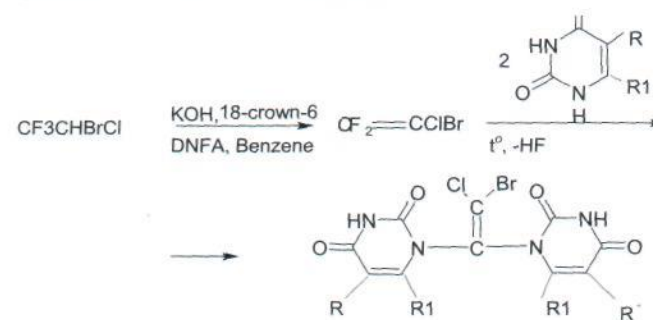
H), 10,226 (2H, с., 2 N<sub>(3)</sub>H).

Для визначення середньотоксичної дози ЛД<sub>50</sub> синтезованих сполук використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [6]. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях вагою 22,0±2,0 г; шлях введення – підшкірний.

Вивчення протипухлинної активності здійснювали згідно рекомендацій Фармакологічного центру МОЗ України на моделях експериментального пухлинного росту різного генезу. Препарати вводили в дозах, які відповідали 1/4–1/6 ЛД<sub>50</sub>. Одержані результати оброблено статистично [7].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану у якості фторвмісного синтону та урацилів у молярному співвідношенні 1:2, в системі розчинників (бензол – диметилформамід – діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі синтезовано нові біс-похідні урацилів з фармакофорною групою =C=CBrCl, (**I–V**) (схема 1).



де, R = H, R1 = CH<sub>3</sub> (**I**); R = CH<sub>3</sub>, R1 = H (**II**); R = F, R1 = H (**III**); R = Br, R1 = H (**IV**); R = NO<sub>2</sub>, R1 = H (**V**)

Схема 1. Біс-похідні урацилів.

В ІЧ спектрах сполук (**I–V**) ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 510–1210  $cm^{-1}$  інтенсивні сигнали карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1735, 1750  $cm^{-1}$ , сигнали CH<sub>3</sub>-груп для сполук (**I, II**) при 2800–3000  $cm^{-1}$ . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ЯМР<sup>1</sup>H спектрах сполук (**I–V**) підтверджує відсутність протону при атомі N<sub>(1)</sub>, які спостерігаються в молекулах вихідних урацилів при 11,00–11,25 м.д., а також наявність протонів в положеннях C<sub>(5)</sub>H (**I**) та C<sub>(6)</sub>H (**II–V**) гетероциклічних ядер при 5,313 м.д. та 7,229 – 8,861 м.д. відповідно, протонів в положенні N<sub>(3)</sub>H гетероциклічних ядер при 4,048–10,832 м.д., які частково дейтеруються.

5-фторурацил з його властивостями в процесі метаболізму утворювати інтермедіати, що включаються до структури ДНК, РНК, гальмують активність тимідилатсинтетази, яка забезпечує синтез ДНК та РНК його попередниками, стоїть в центрі уваги пошуку нових сполук із зазначеною спрямованістю дії. Для подальших досліджень біологічних властивостей відібрано біс-похідні 5-метилурацилу (сполука **II**), 5-фторурацилу (сполука **III**) та 5-бромурцилу (сполука **IV**), які за хімічною будовою та наявністю фармакофорних груп є найбільш близькими до відомого лікарського засобу – 5-фторурацилу. Практичний інтерес до

Таблица 1

Параметры острой токсичности гетероциклических бис-похидных

№ п/п	Бис-похидне	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
1.	Сполука II	515
2.	Сполука III	125
3.	Сполука IV	415
4.	5-фторурацил (контроль)	375

потенційних лікарських засобів зумовлений їх постійною дією на макроорганізм. Дослідження глибоких перетворень чутливих клітин під впливом цих речовин є важливим аспектом фармакології. Визначення одного з головних фармакологічних індексів гетероциклических бис-похидних – гострої токсичності показало, що сполуки II та IV належать до малотоксичних: ЛД<sub>50</sub> їх дорівнює 515 мг/кг та 415 мг/кг, відповідно (табл. 1). Сполука III належить також до малотоксичних сполук, ЛД<sub>50</sub> її становить 125 мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 4,12 та 3,32 рази, відповідно. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. Препарат порівняння належить до малотоксичних сполук і має середньотоксичну дозу 375 мг/кг. При введенні вищевказаних хімічних речовин у дослідних тварин спостерігалися тонічні та клоніко-тонічні судоми впродовж 1–2 годин, блювота і після 3–5 годин – тремор.

Оцінка протипухлинної активності бис-похидних проводилася за показниками % гальмування росту пухлин на двох типах пухлинної хвороби: Лімфосаркоми Пліса та Саркоми 45. В якості контролю використовували, як і в досліді токсичності, 5-фторурацил, який виявляє активність при іноперабельній та рецидивній пухлині шлунку, товстої та прямої кишки, пухлин молочної та підшлункової залоз, яєчників [8]. Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило похідне загального анестетика фторотану та 5-фторурацилу (III). Згідно зауваженням клініцистів, фторотан є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих. Саме ця сполука N<sub>(1)</sub>,N<sub>(1')</sub>-(2»-бром-2»-хлоретеніл)-бис-(5-фторурацил) (III) була вивчена в онкофармакологічних експериментах. Для синтезованої сполуки III відмічено значну протипухлинну дію відносно Ліфосаркоми Пліса (75,3 %) та відсутність протипухлинної дії ефекту на Саркомі 45 (16,9 %). Одержані дані представлені в табл. 2.

Таким чином, висока протипухлинна активність синтезованих гетероциклических бис-похидних дозволяє розглядати ці сполуки як потенційні лікарські протипухлинні засоби і відкриває нові перспективи для подальших робіт в цьому напрямку онкофармакології.

#### ВИСНОВКИ

За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією

#### Відомості про авторів:

Вельчинська О.В., к. хім. н., доцент каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ Шарикіна Н.І., д.мед.н., професор, зав. відділу онкофармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України. Вельчинська В.В., студентка 5 курсу фармацевтичного факультету НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України.

#### Адрес для переписки:

Вельчинська Олена Василівна. Україна, м. Київ, 02068, вул. Анни Ахматової, 16 «Г», 14.  
E-mail: elena\_wvu@ukr.net. Тел.: 585-52-81, 234-80-11, 050 501-12-87

Табл. 2

Протипухлинна активність сполуки III

Препарат	Доза, мг/кг	Середня маса пухлини, г		Гальмування росту пухлини, <sup>1</sup>
		контроль	дослід	
Лімфосаркома Пліса				
Сполука III	50,0	27,66	6,83	75,3*
5-фторурацил (контроль)				55,0**
Саркома 45				
Сполука III	30,0	62,7	52,12	16,9
5-фторурацил (контроль)				18,4**

Примітка: \* – загибель однієї тварини у дослідній групі; \*\* –

фторотану у якості фторвмісного синтону та урацилів лярному співвідношенні 1:2, в системі розчинників (ε – диметилформамід – діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному серед синтезовано нові бис-похидні урацилів з фармакофоруною =C=CBtCl.

Встановлено, що сполуки II та IV належать до малотоксичних: ЛД<sub>50</sub> їх дорівнює 515 мг/кг та 415 мг/кг відповідно. Сполука III відноситься також до малотоксичних сполук, ЛД<sub>50</sub> її становить 125 мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 4,12 та 3,32 рази відповідно.

Для похідного загального анестетика фторотану та 5-фторурацилу (III) відмічено значну протипухлинну дію відносно Ліфосаркоми Пліса (75,3 %) та відсутність протипухлинної дії ефекту на Саркомі 45 (16,9 %).

#### ЛІТЕРАТУРА

- Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // Annals. of oncol. – Vol. 15. – P. 1025-1032.
- Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer // Clin. Pharmacol. – 1999. – Vol. 48. – P. 265-277.
- Longley D.B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D.E. Harkin // Nature Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4. – P. 2.
- Ягульський Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М. Ягульський – Киев: Наукова думка, 1988. – С. 90-105.
- Welchinska Hel.V. Biological activity of bacterial le their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Welchinska, V. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharyk // Мікробіол. журн. – 2003. – Т.65, №6. – С. 20-25.
- Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.М. Демченко // Фармакол. и токсикол. – Т. 41, № 4. – С. 407-509.
- Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / [под ред. З.П. Софьиной, А.Б. С. Голдина, А. Кляйна]. – М.: Медицина, 1979. – 296 с.
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / ред. Н.И. Переводчиковой, 2-ое изд. доп.]. – М.: Промедгиз, 2005. – 704 с.