

Київський національний університет  
ім. Тараса Шевченка  
Луганський державний медичний університет

**ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ  
ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ  
І КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ**

Збірник наукових праць  
Випуск 1 (97)

Київ - Луганськ  
2010

УДК 575.8:573.2:612.112.95

**Головний редактор**

д.біол.н., проф. **В.К. Рибальченко** (Київ)

**Заступники головного редактора:**

д.мед.н., проф. **Г.М. Дранник** (Київ)

д.мед.н., проф. **В.М. Фролов** (Луганськ)

д.біол.н., проф. **О.М. Дуган** (Київ)

**Збірник рекомендовано до друку Вченою радою Луганського державного медичного університету (протокол № 6 від 4.02.2010).**

**Кожна робота, що представлена у збірнику, обов'язково рецензуються незалежними експертами - докторами наук, фахівцями у відповідній галузі медицини (біології, імунології, генетики, екології, біохімії, фармації, імунофармакології та інш.).**

**Збірник включений до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук в галузях медицини, біології та фармації, затвердженого постановою президії ВАК України від 14.10.2009 р. № 1-05/4 (Бюлетень ВАК України 2009. - № 11. - с.9)**

Свідоцтво про держреєстрацію КВ №10276 від 12.08.2005 р.

ISBN 966-95259-9-6

© Київський національний університет ім.Тараса Шевченка, 2010

© Луганський державний медичний університет, 2010

**Редакційна колегія**

**з медичних наук:**

д.мед.н., с.н.с. **Г.Р.Акопян** (Львів)

чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,

проф. **О.Я. Бабак** (Харків)

д.мед.н., проф. **Д.А. Базика** (Київ)

чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,

проф. **В.Г. Бебешко** (Київ)

академік АМН України, д.мед.н.,

проф. **Ж.І. Возіанова** (Київ)

д.мед.н., проф. **Ю.Л. Волянський** (Харків)

д.мед.н., проф. **Ю.М. Вовк** (Луганськ)

чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,

проф. **Н.Г. Горovenko** (Київ)

д.мед.н., проф. **Ю.А. Гриневич** (Київ)

академік НАН України д.мед.н.,

проф. **В.І. Грищенко** (Харків)

д.мед.н., проф. **В.Є. Дріянська** (Київ)

чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,

проф. **Г.Д. Жабоедов** (Київ)

чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,

проф. **Г.А. Ігнатенко** (Донецьк)

д.мед.н. **А.І. Курченко** (Київ)

д.мед.н., проф. **І.В. Лоскутова** (Луганськ)

д.мед.н., проф. **В.О. Малижєв** (Київ)

д.мед.н., проф. **А.М. Петруня** (Луганськ)

д.мед.н., проф. **М.А. Пілінська** (Київ)

д.мед.н., проф. **Ю.Г. Пустовий** (Луганськ)

чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,

проф. **М.М. Сергієнко** (Київ)

чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,

проф. **О.В. Сияченко** (Донецьк)

чл.-кор. НАН і АМН України, РАМН,

д.мед.н., проф. **А.Ф. Фролов** (Київ)

чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,

проф. **К.Ф. Чернушенко** (Київ),

д.мед.н., проф. **А.А. Чумак** (Київ)

*з біологічних наук:*

д.біол.н., проф. **С.В. Демідов** (Київ)  
д.біол.н., с.н.с. **Е.А. Дьоміна** (Київ)  
д.біол.н., проф. **М.І. Конопля** (Луганськ)  
д.біол.н., с.н.с. **Ж.М. Мінченко** (Київ)  
д.біол.н., проф. **О.Ф. Протас** (Київ)  
д.біол.н., проф. **Б.П. Романюк** (Луганськ)  
д.біол.н., проф. **С.М. Смірнов** (Луганськ)  
д.біол.н., с.н.с. **М.Я. Співак** (Київ)  
д.біол.н., проф. **М.Ф. Стародуб** (Київ)  
д.біол.н., проф. **С.М. Федченко** (Луганськ)

*з фармацевтичних наук:*

д.хім.н., проф. **Г.С. Григор'єва** (Київ)  
д.фарм.н., проф. **О.П. Гудзенко** (Луганськ)  
д.мед.н., проф. **В.Д. Лук'янчук** (Луганськ)  
д.мед.н., проф. **М.А. Мохорт** (Київ)  
д.мед.н., проф. **Л.В. Савченкова** (Луганськ)  
д.мед.н., проф. **А.І. Соловійов** (Київ)  
д.фарм.н., проф. **В.Й. Трескач** (Луганськ)

Kiev National University named after T. Shevchenko  
Lugansk State Medical University

**PROBLEMS OF ECOLOGICAL  
AND MEDICAL GENETICS  
AND CLINICAL IMMUNOLOGY**

**Volume 97, № 1**

**Kiev-Lugansk  
2010**



сикації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в сполученні з ішемічною хворобою серця.....

**Соцька Я.А., Фролов В.М., Гарник Т.П., Санжаревська І.В.** Ефективність комбінованого фітозасобу бонджигару та його вплив на показники ліпопероксидації у хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності, поєднаний з хронічним безкам'яним холециститом.....

**Труфанов С.Ю.** Динаміка показників ліпопероксидації у хворих на хронічний пародонтит, сполучений з хронічною патологією гепатобіліарної системи, при застосуванні поліоксидонію..

**Фадєєнко Г.Д., Камєнир В.М.** Взаємозв'язь стабільних метаболитов оксида азота и мелатонина у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких.....

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

**Бикова-Труедссон Н.І.** Вплив комбінації артіхолу та ліволіну форте на концентрацію "середніх молекул" у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі цукрового діабету 2-го типу.....

**Вельчинська О.В., Ніженковська І.В., Ягупова А.С.** Оригінальні похідні урацилів з потенційною протипухлинною активністю.....

**Гнатко Е.П., Димасси Хабиб Бен Абделуахєб, Коцюруба А.В.** Влияние патогенетической терапии на окислительный метаболизм аргинина (синтез NO) у беременных с истмико-

цервикальной недостаточностью и вагинальными инфекциями..... 291

21 **Добра О.О., Самура Б.А.** Дослідження анальгетичної активності рослинних зборів з ерициками звичайними..... 303

**Дьяченко Т.В., Гарник Т.П.** Эффективность применения антигомотоксических препаратов у детей, часто болеющих ЛОР-заболеваниями..... 311

22 **Загайко А.Л., Вороніна Л.М., Кравченко Г.Б., Волощенко М.В.** Вплив поліфенолів винограду на зміни вмісту сечової кислоти за тривалого введення адреналіну..... 325

24 **Дупанець І.А., Семенов А.М., Ісаєв С.Г., Павлій О.І.** Аналіз залежності "структура-дія" в ряду похідних етилових ефірів R N оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти та їх 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей, потенційних коректорів запальних захворювань міокарда..... 333

25 **Игнатенко Г.А., Такташов Г.С.** Влияние липофильных препаратов на физико-химические свойства конденсата влаги выдыхаемого воздуха у больных с ревматическими митральными пороками сердца на фоне хронического обструктивного заболевания легких..... 344

26 **Козира С.А., Сєрбін А.Г., Кулагіна М.А.** Одержання екстрактів з трави і кореневища гравілату міського (Geit ugbanit L.) та вивчення їх імуноактивуючої дії..... 349

28 **Компанієць К.М.** Застосування сучасного препарату поліоксидонію в лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця в сполученні з хронічним некалькульозним холециститом на фоні свідкобактеріозу..... 357

**Круглова О.В., Перєсадін М.О., Хомутянська Н.І., Декалюк І.В.** Вплив сучасного комбінованого



Было изучено влияние комбинации артихола и ливолина форте на концентрацию "средних молекул" (СМ) у больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа. Установлено, что применение артихола и ливолина форте способствует нормализации концентрации СМ, что свидетельствует о ликвидации клинико-биохимического синдрома "метаболической" интоксикации. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным включение артихола и ливолина форте в комплекс лечения больных ХНХ на фоне СД 2-го типа.

**Ключевые слова:** хронический некалькулезный холецистит, сахарный диабет, "средние молекулы", синдром "метаболической" интоксикации, артихол, ливолин форте.

#### Summary

**Bykova-Troedsson N.I.** *The influence of artihol and livolin forte on concentration of "average molecules" at the blood of the patients with patients with chronic uncalculosis cholecystitis, combined with diabetes mellitus, Type II.*

The influence of artihol and livolin forte on the concentration of "average molecules" (AV) at the blood of the patients with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC), combined with diabetes mellitus (DM), Type II was studied. It is set that using artihol and livolin forte is instrumental in achievement of normalization of AV concentration that dated liquidations clinical-biochemical "metabolic" intoxication syndrome. Based of this data it is possible to deem artihol and livolin forte plugging in the complex of treatment the patients with CUC, combined with DM, Type II.

**Key words:** chronic uncalculosis cholecystitis, diabetes mellitus, "average molecules", "metabolic" intoxication syndrome, artihol, livolin forte.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. Г.А. Ігнатенко

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

### ОРИГІНАЛЬНІ ПОХІДНІ УРАЦИЛІВ З ПОТЕНЦІЙНОЮ ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ

**О.В. Вельчинська, І.В. Ніженковська, А.С. Ягупова**  
*Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця  
(Київ)*

#### Вступ

Чисельні роботи вітчизняної та світової наукової літератури присвячені перспективним шляхам пошуку нових засобів лікування пухлинної хвороби [1-4]. Одним з таких шляхів залишається створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот, завдяки синтезу оригінальних біологічно активних сполук. Раніше нами описано метод введення до аліфатичного ланцюгу та ароматичного кільця фармакофорної групи -CF<sub>2</sub>CHBrCl при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану [5]. Дана реакція дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних та біологічно активних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

**Мета** даної роботи полягає в означенні преформованих піримідинів, їх синтезі, вивченні фізико-хімічних властивостей та гострої токсичності, а саме: після конструювання потенційно біологічно активних структур нами розроблено новий препаративний метод синтезу оригінальних монопохідних урацилів з використанням в синтезі відомого інгаляційного анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану), які є перспективними для подальшого дослідження їх протипухлинної активності, оскільки близькі за хімічною будовою до протипухлинного препарату 5-фторурацилу та малотоксичні.

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали монопохідні урацилів, які були синтезовані на основі урацилів та фторотану. Абсолютні роз-



чинники одержують наступним способом: ацетонітрил переганяють над  $P_2O_5$ , діетиловий ефір - над металевим натрієм, диметилформамід та бензол - у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ГРХ проводять на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). ІЧ спектри записують на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). Спектри ЯМР1Н записують на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у DMSO-d6 з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Для визначення середньотоксичної дози  $LD_{50}$  синтезованих сполук використовують експрес-метод В.Б. Прозоровського [6]. Дослідження проводять на білих нелінійних мишах-самцях вагою  $22,0 \pm 2,0$  г; шлях введення - підшкірний.

Монопохідні урацилів I-XII отримують наступним чином: N(1)-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'- хлоретил)-урацил (I), N(1)-(2'-бром-1'-гідрокси-2'- хлоретеніл)-урацил (VII). Приготування розчину № 1. 0,5 г гідроксиду калію (0,0089 моль), 0,05 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактору білого полімерного нальоту - калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,76 г (0,94 мл, 0,0089 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру. Приготування розчину № 2. 1,0 г (0,0089 моль) урацилу розчиняють в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60-80 °С 1 годину (реакційна суміш помутніла та набувала червоно-коричневе забарвлення), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють розчинники. Залишок - осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір - гексан (1 : 1), сушать у вакуумі водоструменного насосу. Кристалічний осад кремowego забарвлення (I).

Вихід 0,64 г (25 %). Т топл. 288-290 °С. Знайдено, %: С 25,0; Н 1,21; N 9,73;  $C_6H_4BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 24,89; Н 1,39; N 9,67. Охолоджений фільтрат залишають стояти ніч, відганяють розчинники. Залишок - масло кристалізують із суміші діетиловий ефір - гексан (1 : 1). Осад, що випав, сушать на повітрі (VII). Вихід 0,47 г (20 %). Т топл. 280-283 °С. Знайдено, %: С 27,0; Н 1,6; N 10,5;  $C_6H_4BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 26,9; Н 1,5; N 10,5. Аналогічно синтезують сполуки: N(1)-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'- хлоретил)-5-метилурацил (II), N(1)-(2'-бром-1'-гідрокси-2'- хлоретеніл)-5-метилурацил (VIII) із 1,54 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу; N(1)-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил (III), N(1)-(2'-бром-1'-гідрокси- 2'- хлоретеніл)-6-метилурацил (IX) із 1,57 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 6-метилурацилу; N(1)-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил (IV), N(1)-(2'-бром-1'-гідрокси-2'- хлоретеніл)-5-фторурацил (X) із 1,57 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану та 1,03 г (0,0079 моль) 5-фторурацилу; N(1)-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'- хлоретил)-5-бромуррацил (V), N(1)-(2'-бром-1'-гідрокси-2'- хлоретеніл)-5-бромуррацил (XI) із 1,57 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану та 1,51 г (0,0079 моль) 5-бромуррацилу; N(1)-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'- хлоретил)-5-нітроурацил (VI), N(1)-(2'-бром-1'-гідрокси-2'- хлоретеніл)-5-нітроурацил (XII) із 1,57 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану та 1,24 г (0,0079 моль) 5-нітроурацилу. Сполука II - кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 0,76 г (32 %). Т топл. 277-280 °С. Знайдено, %: С 26,9; Н 1,88; N 9,19; Br 26,21.  $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. Сполука VIII - кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 0,27 г (25 %). Т топл. 272-276 °С. Знайдено, %: С 30,0; Н 2,2; N 9,9.  $C_7H_6BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0. Сполука III - кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 0,73 г (31 %). Т топл. 280-283 °С. Знайдено, %: С 27,5; Н 1,9; N 9,3; Br 26,25.  $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. Сполука IX - кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 0,16 г (15 %). Т топл. 274-277 °С. Знайде-



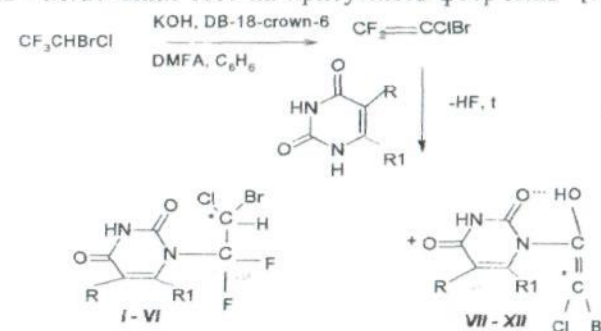
но, %: С 30,12; Н 2,08; N 9,87.  $C_7H_6BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0. Сполука **IV** - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,04 г (43 %). Т топл. 278-281 °С. Знайдено, %: С 23,2; Н 0,89; N 9,08; Br 26,0.  $C_6H_3BrClF_3N_2O_2$ . Обчислено, %: С 23,4; Н 0,98; N 9,10; Br 25,99. Сполука **X** - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,17 г (7,5 %). Т топл. 275-276 °С. Знайдено, %: С 25,15; Н 1,1; N 9,77.  $C_6H_3BrClFN_2O_3$ . Обчислено, %: С 25,24; Н 1,05; N 9,81. Сполука **V** - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,22 г (42 %). Т топл. 282-285 °С. Знайдено, %: С 19,24; Н 0,80; N 7,48.  $C_6H_3Br_2ClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 19,56; Н 0,82; N 7,60. Сполука **XI** - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,28 г (10,5 %). (2.11). Т топл. 274-277 °С. Знайдено, %: С 20,33; Н 0,89; N 7,88.  $C_6H_3Br_2ClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 20,80; Н 0,87; N 8,08. Сполука **VI** - кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 1,26 г (48 %). Т топл. 269-271 °С. Знайдено, %: С 21,43; Н 0,88; N 12,34.  $C_6H_3BrClF_2N_3O_4$ . Обчислено, %: С 21,55; Н 0,90; N 12,55. Сполука **XII** - кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 0,29 г (12 %). Т топл. 264-268 °С. Знайдено, %: С 22,84; Н 0,86; N 13,38.  $C_6H_3BrClN_3O_5$ . Обчислено, %: С 23,09; Н 0,96; N 13,46.

#### Отримані результати та їх обговорення

За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану у якості фторвмісного синтону та урацилів у молярному співвідношенні 1:1, в системі розчинників (бензол - диметилформамід - діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі або в іншому варіанті - в ДМСО при застосуванні прожарюваного поташу, синтезовано нові монопохідні урацилів **I-XII** з фармакофорними групами:  $-(HO)C=CBBrCl$ ,  $-CF_2-CNBBrCl$  (схема 1).

За допомогою методу ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії встановлено, що реакція проходить по атому водню при N<sub>(1)</sub> та утворюються два типи продуктів: N<sub>(1)</sub>-фтор(галоген)заміщені урацили **I-VI** та продукти їх гідролізу з подільшим, можливо, дегідрофторуванням, гідроксипохідні **VII-XII**, для кожного з яких характерна діастереотопність в результаті наявності в молекулах асимет-

ричного атому вуглецю. Сполуки **I-XII** дають позитивний тест при гідролізі на присутність хлор- та бром-іонів - реакцію з нітратом срібла. Сполуки **I-VI** дають позитивний, а сполуки **VII-XII** - негативний тест на присутність фтор-іонів [7].



#### Схема 1.

Примітки: R = R1 = H (**I, VII**); R =  $CH_3$ , R1 = H (**II, VIII**); R = H, R1 =  $CH_3$  (**III, IX**); R = F, R1 = H (**IV, X**); R = Br, R1 = H (**V, XI**); R =  $NO_2$ , R1 = H (**VI, XII**)

В ІЧ спектрах сполук **VII-XII** спостерігається інтенсивна смуга в області 3200-3400  $cm^{-1}$ , яка відповідає валентному коливанню  $\nu_{OH}$ , а в ЯМР<sup>1</sup>H спектрах цих сполук спостерігається синглет при 10,970 -11,03 м.д., який відноситься до протону гідроксильної групи і зникає при розчиненні сполук в  $D_2O$  [8]. В ІЧ спектрах синтезованих сполук **I-XII** ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 550-690  $cm^{-1}$ , інтенсивні сигнали карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750  $cm^{-1}$ . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ЯМР<sup>1</sup>H спектрах синтезованих сполук **I-XII** підтверджує відсутність протону при атомі N<sub>(1)</sub> молекули урацилу при 11,00-11,25 м.д., а також наявність протонів в положеннях C<sub>(5)</sub>H та C<sub>(6)</sub>H гетероциклічного ядра при 5,460 м.д. та 7,219 - 7,365 м.д. відповідно, а також протонів в положенні N<sub>(1)</sub>H гетероциклічного ядра при 10,562 -10,810 м.д. Сигнал протону групи  $-CF_2CHBrCl$  в молекулах сполук **I-VI**, який теоретично повинен проявлятися у виді квартету дублетів при



5,801-5,885 м.д. ( $J_{\text{HF}}^3$  5,4 Гц,  $J_{\text{H,Cl}}^2$  (Br) 0,8 Гц), не спостерігається, оскільки заміщується на дейтерій. Дані елементного аналізу на С, Н, N, Br синтезованих сполук **I-XII** відповідають обчисленим значенням. Віднесення сигналів в ІЧ та ЯМР<sup>1</sup>Н спектрах сполук **I-XII** наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики сполук **I-XII**

Сполука	ІЧ спектр (KBr), см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> Н (DMSO-d <sub>6</sub> TMC), δ, м.д. (J, Гц)
<b>I</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	5,460 (H, д., $J_{\text{H,H}}^3$ 7,3 Гц, C <sub>(5)</sub> H); 7,365 (H, д., $J_{\text{H,H}}^3$ 7,3 Гц, C <sub>(6)</sub> H); 10,803 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H)
<b>II</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH <sub>3</sub> -)	1,714 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,219 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,580 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H)
<b>III</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH <sub>3</sub> -)	1,74 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,26 (H, с., C <sub>(5)</sub> H); 10,620 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H)
<b>IV</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	7,229 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,582 (H, с., N <sub>(3)</sub> H)
<b>V</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	7,228 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,562 (H, с., N <sub>(3)</sub> H)
<b>VI</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 1370-1390 ( $\gamma^{\text{NO}_2}$ ); 1550-1580 ( $\gamma^{\text{NO}_2}$ )	7,238 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,569 (H, с., N <sub>(3)</sub> H)
<b>VII</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200-3400 (OH)	5,460 (H, д., $J_{\text{H,H}}^3$ 7,3 Гц, C <sub>(5)</sub> H); 7,365 (H, д., $J_{\text{H,H}}^3$ 7,3 Гц, C <sub>(6)</sub> H); 10,81 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H); 10,994 (H, с., OH)
<b>VIII</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH <sub>3</sub> -); 3200-3400 (OH)	1,74 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,26 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,62 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H); 11,03 (H, с., OH)
<b>IX</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH <sub>3</sub> -); 3200-3400 (OH)	1,74 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,26 (H, с., C <sub>(5)</sub> H); 10,620 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H); 11,03 (H, с., OH)
<b>X</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200-3400 (OH)	7,229 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,582 (H, с., N <sub>(3)</sub> H); 10,976 (H, с., OH)
<b>XI</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200-3400 (OH)	7,228 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,562 (H, с., N <sub>(3)</sub> H); 10,970 (H, с., OH)
<b>XII</b>	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200-3400 (OH); 1370-1390 ( $\gamma^{\text{NO}_2}$ ); 1550-1580 ( $\gamma^{\text{NO}_2}$ )	7,238 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,569 (H, с., N <sub>(3)</sub> H); 10,977 (H, с., OH)

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 з зазначеною спрямованістю дії [9,10]. Для подальших досліджень біологічних властивостей нами

відібрано монопохідні 5-метилурацилу (сполука **II**), 6-метилурацилу (сполука **III**), 5-фторурацилу (сполука **IV**), які за хімічною будовою та наявністю фармакофорних груп є найбільш близькими до відомого лікарського засобу - 5-фторурацилу.

Визначення одного з головних фармакологічних індексів гетероциклічних похідних урацилів (**II-IV**) - гострої токсичності показало, що вказані сполуки відносяться до малотоксичних: ЛД<sub>50</sub> їх становить 485 мг/кг, 480 мг/кг та 120 мг/кг, відповідно. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. Препарат порівняння відноситься до малотоксичних сполук і має середньотоксичну дозу 375 мг/кг. При введенні підшкірно вищевказаних хімічних речовин у дослідних тварин спостерігалися тонічні та клоніко-тонічні судоми впродовж 1-2 годин, блювота і після 3-5 годин - тремор, (табл. 2).

Таблиця 2

Параметри токсичності сполук **II, III, IV** у порівнянні з 5-фторурацилом

Сполука, препарат порівняння	Шлях введення	ЛД <sub>50</sub> (милі, мг/кг)
N <sub>(1)</sub> -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил ( <b>II</b> )	Підшкірний	485
N <sub>(1)</sub> -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил ( <b>III</b> )	Підшкірний	480
N <sub>(1)</sub> -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил ( <b>IV</b> )	Підшкірний	120
5-фторурацил		375

Таким чином, синтезовані фармакофорвмісні гетероциклічні монопохідні урацилів, які за хімічною будовою є близькими до відомого лікарського засобу - 5-фторурацилу та малотоксичними, можна розглядати як потенційні лікарські протипухлинні засоби, що відкриває нові перспективи для подальших робіт в цьому напрямку онкофармакології.



**Висновки**

1. За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану з урацилами (молярне співвідношення 1:1) в системі розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі синтезовано нові фармакофорвнісні гетероциклічні монопохідні урацилів.

2. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії, а індивідуальність - методами тонкошарової та газорідної хроматографії.

3. Встановлено, що деякі з синтезованих сполук, які є найближчими за хімічною будовою до препарату порівняння - 5-фторурацилу, відносяться до малотоксичних: значення ЛД<sub>50</sub> їх знаходяться в інтервалі від 485 мг/кг до 120 мг/кг.

4. Подібність хімічної будови синтезованих сполук до будови протипухлинного препарату 5-фторурацилу, значення параметрів їхньої токсичності дозволяють розглядати їх як потенційні лікарські протипухлинні засоби.

**Література**

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals of oncol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 1025-1032.

2. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // *Clin. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 48. - P. 265-277.

3. Longley D.B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D.B. Longley, D.P. Harkin // *Nature Rev. Cancer.* - 2004. - Vol. 4. - P. 230-238.

4. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М. Ягупольский. - Киев: Наукова думка, 1988. - С. 90-105.

5. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / [Hel.V. Welchinska,

V. Piecuszak, E.A. Kovalenko e. a.] // *Мікробіол. журн.* - 2003. - Т. 65, № 6. - С. 20-25.

6. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // *Фармакол. и токсикол.* - 1978. - Т. 41, № 4. - С. 407-509.

7. Вайбель С. Идентификация органических соединений / С. Вайбель. - М.: Изд-во иностр. лит., 1957. - С. 120-269.

8. Миронов В.А. Спектроскопия в органической химии / В.А. Миронов, С.А. Янковский. - Л.: Химия, 1985. - 232 с.

9. Longey D.B. 5-fluorouracil -mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews* / D.B. Longey, D.P. Harkin, P.G. Jonson // *Cancer.* - 2003. - Vol. 3. - P. 330-338.

10. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / [под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна]. - М.: Медицина, 1979. - 296 с.

**Резюме**

**Вельчинська О.В., Ніженковська І.В., Ягупова А.С.** Оригінальні похідні урацилів з потенційною протипухлинною активністю.

Описано новий препаративний метод синтезу гетероциклічних монопохідних на основі урацилів та фторотану при каталізі 18-краун-6-комплексом. Будову і склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії. Встановлено, що деякі із синтезованих сполук відносяться до малотоксичних: значення ЛД<sub>50</sub> їх знаходяться в інтервалі від 485 мг/кг до 120 мг/кг. Близкість хімічної будови синтезованих сполук до будови протипухлинного препарату 5-фторурацилу, значення параметрів їх токсичності дозволяють розглядати вказані сполуки як потенційні лікарські протипухлинні засоби.

**Ключові слова:** урацил, фторотан, катализ, пухлина.

**Резюме**

**Вельчинская Е.В., Ниженковская И.В., Ягупова А.С.** Оригинальные производные урацилов с потенциальной противоопухолевой активностью.

Описан новый препаративный метод синтеза гетероциклических монопроизводных на основе урацилов и фторотана при катализе 18-



краун-6-комплексом. Строение и состав синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМРН-спектроскопии. Установлено, что некоторые из синтезированных соединений относятся к малотоксичным: значения  $LD_{50}$  их находятся в интервале от 485 мг/кг до 120 мг/кг. Близость химического строения синтезированных соединений к строению противоопухолевого препарата 5-фторурацила, значения параметров их токсичности позволяют рассматривать данные соединения как потенциальные лекарственные противоопухолевые средства.

**Ключевые слова:** урацил, фторотан, катализ, опухоль.

#### Summary

**Welchinska O.V., Nizenkovska I.V., Yagupova A.S.** *Original derivatives of uraciles with potential antitumour activity.*

A new convenient method for the preparation of heterocyclic monoderivatives on the base of uraciles and ftorotan with 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure and composition of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and NMRH-spectra. It was discovered that some of compounds, which synthesized applies to a little toxic preparations: value of their  $LD_{50}$  are from 485 mg/kg to 120 mg/kg. Image of chemical structure of the compounds, which synthesized to stricture of antitumour drug 5-fluorouracile, value of toxically parameters permits to examine these compounds as potential medical antitumour facilities.

**Key words:** uracile, ftorotan, catalyses, tumour.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.В.Д.Лук'янчук

УДК 618.146-008.64+618.15-022.7]- 055.26-77.121.7:577.112.385.2

### ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ АРГИНИНА (СИНТЕЗ NO) У БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО- ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ВАГИНАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

**Е.П.Гнатко, Хабиб Бен Абделуахед Димасси,  
А.В. Коцюруба**

*Национальный медицинский университет  
им.А.А. Богомольца (Киев)*

#### Введение

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности [1,2]. Одной из частых причин прерывания беременности во втором триместре является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) [1,3]. Роль истмико-цервикальной недостаточности в спонтанном прерывании беременности до конца не выяснена. На основании многочисленных исследований было установлено, что механизм прерывания беременности при ИЦН, независимо от ее характера, связан со структурными изменениями шейки матки [4,5]. Процессы ее структурных изменений, обозначающих созревание, представляют собой активный метаболический процесс, который затрагивает компоненты внеклеточного матрикса шейечной ткани и характеризуется снижением общего количества коллагена, увеличением скорости его деградации и повышением активности коллагенолитических ферментов в шейке матки [6,7].

Известно, что цитокины, различные металлопротеиназы, простагландины и NO являются воспалительными медиаторами. Обширная инфильтрация цервикальной стромы такими иммунными клетками, как лейкоциты, макрофаги и нейтрофилы индуцирует провоспалительные цитокины и коллагеназы, которые стимулируют и ускоряют деградацию внеклеточного матрикса. Действие простагландинов и оксида азота активизи-