



Південноукраїнський
медичний
науковий журнал

ISSN 2306-7772

1
2013

ЗМІСТ

Абрамова Н. О., Пашковська Н. В. ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ ОКИСНЮВАЛЬНО-ВІДНОВНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА ТА ПОКАЗНИКІВ ТИРЕОЇДНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОРГАНІЗМУ.....	6
Агарков В. И., Грищенко С. В., Северин Г. К., Ганенко О. Н., Бугашева Н. В. СОВРЕМЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ДОНБАССА.....	10
Амеліна Т. М. МАРКЕРИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В УМОВАХ СТВОРЕННЯ РЕЄСТРУ МАЛИХ МІСТ УКРАЇНИ.....	13
Антонів А. А. ВПЛИВ ФАКТОРІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ, ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІЗУ НА РОЗВИТОК ТА ПРОГРЕСУВАННЯ СОМАТОФОРМНОЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ.....	15
Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. С. КОРЕКЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЇ – ВАЖЛИВА ЛАНКА ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ.....	18
Бендас В. В. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ІНФЕКЦІЮ HELICOBACTER PYLORI ТА ЇЇ ВПЛИВ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ.....	22
Бербещ А. М. ДОСЛІДЖЕННЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ У РАННІ ТЕРМИНИ ГЕСТАЦІЇ.....	25
Бирчак І. В. ОСОБЛИВОСТІ ТРОМБОЦИТАРНО-СУДИННОГО ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК З ДИСФУНКЦІОНАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ.....	27
Voiko A. V. ANALYSIS OF THE RESULTS IMPLEMENTATION OF THE SYSTEM OF INFORMATION INFLUENCE ON THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF TB PATIENTS WITH LOW ATTACHMENT TO ANTIBIOTIC THERAPY.....	29
Буряк В. В., Візір В. А., Садошов А. С. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ, ПЛАЗМОВОГО РІВНЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ, ВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ І ЕКСТРАКРАНІАЛЬНОГО КРОВОТОКУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	32
Васильєва Н. В., Яремчук О. Б., Білоус І. І., Павлович Л. Б. СТАН ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ АНТИОКСИДАНТІВ.....	35
Welchinska O. V. BIOLOGICAL ACTIVITY OF BACTERIAL LECTINS AND THEIR MOLECULAR ADDUCTS WITH HETEROCYCLIC BIS-ADDUCTS.....	38
Височанська Т. П. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЕКЗЕМИ ТА ПСОРИАЗУ У ХВОРИХ – МЕШКАНЦІВ РІЗНИХ ФІЗИКО-ГЕОГРАФІЧНИХ РАЙОНІВ ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ.....	40
Гошовська А. В., Гошовський В. М. ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА МЕТОДУ КОРЕЛЯЦІЇ ЗНАКІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ДЕЯКИХ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ВАРИКОЗНОЮ ХВОРОБОЮ.....	45
Дудка Т. В. РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО ТА НІТРОЗИТИВНОГО СТРЕСУ, ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІЗУ В ПАТОГЕНЕЗІ ВЗАСМООБТЯЖЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХРОНІЧНОГО НЕКАМЕНЕВОГО ХОЛЕЦИСТИТУ.....	48
Жабоедов Д. Г. СПОСОБ ФИКСАЦИИ ИОЛ SL-907 «CENTRIX DZ» В ОКНЕ КАПСУЛОРЕКСИСА ХРУСТАЛИКОВОЙ СУМКИ.....	53
Заболотная И. И. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МИКРОТВЕРДОСТИ И ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЭМАЛИ ПРИШЕЕЧНОЙ ОБЛАСТИ ЗУБОВ.....	56
Зайченко Г. В., Колос О. М., Коваленко С. М. МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОГО ГОМЕОПАТИЧНОГО ЗАСОБУ З ЦИКЛАМЕНУ СВРОПЕЙСЬКОГО ПРИ АЛЕРГІЙНОМУ РИНИТІ.....	59

3. Яворская В.А. Подходы к исследованию когнитивных функций при цереброваскулярных заболеваниях и других органических поражениях головного мозга: обзор иностранной литературы / В.А.Яворская, Ю.В.Фломин, А.В.Гребенюк // *Международ. неврол. ж.* – 2008. – № 2 (18). – С. 32-40.

4. Васильева Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатионової систем крові хворих в різні періоди мозкового інсульту // *Буковинський медичний вісник.* - 1998. - Т.2, № 2. - С. 80-84.

5. Мещишен И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Дис. ... докт.биол.наук. - К, 1991.- 254с

6. Мещишен И.Ф. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония /И.Ф. Мещишен, И.В. Петрова // *Украинский биохим. журнал.* - 1983. - Т.55, №5. - С.571-573.

Welchinska O. V.

Associate professor of department of bioorganic, biological and pharmaceutical chemistry of National Medical University of A. A. Bogomolets Kyiv, Ukraine

BIOLOGICAL ACTIVITY OF BACTERIAL LECTINS AND THEIR MOLECULAR ADDUCTS WITH HETEROCYCLIC BIS-ADDUCTS

Summary: A new convenient method for the preparation of heterocyclic bis-adducts of imidazole, benzimidazole, uracil with 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-chloroethane is described. The reactions are catalysed by the 18-crown-6-complex. The critical toxicity and antitumour activity of saprophytic strains *Bacillus* genus (*B. subtilis* 668 IMV and *B. polymyxa* 102 KGU) extracellular lectins were studied. It was discovered that these substances apply to a few toxic preparations and have an expression antitumour action on the tumours: Carcinosarcoma Walker 256, Lymphosarcoma Plissa and Sarcoma 45. The new molecular adducts were created with bacterial lectins and some heterocyclic bis-adducts. A strongly antitumour effect of these adducts has been registered: of growth relaxation of the Lymphosarcoma Plissa tumour mass was 62,5-82,01%.

Анотація: Описано новий препаративний метод отримання гетероциклічних біс-аддуктів: імідазолу, бензімідазолу, урацилів та 1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлоретану при міжфазному каталізі 18-краун-6-комплексом. Вивчено гостру токсичність та протипухлинну активність позаклітинних лектинів сапрофітних штамів бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis* 668 IMB та *B. polymyxa* 102 КДУ). Встановлено, що ці речовини відносяться до малотоксичних препаратів та мають виражену протипухлинну дію у відношенні пухлин: Карциносаркоми Уокера 256, Лімфосаркоми Плісса та Саркоми 45. Створено нові молекулярні адукти бактерійних лектинів з деякими гетероциклічними біс-аддуктами. Зареєстровано високий протипухлинний ефект цих адуктів: гальмування росту Лімфосаркоми Плісса було 62,5-82,01%.

Аннотация: Описан новый препаративный метод получения гетероциклических биc-аддуктов: имидазола, бензи-мидазола, урацилов и 1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлорэтана при межфазном катализе 18-краун-6-комплексом. Изучена острая токсичность и противоопухолевая активность внеклеточных лектинов сапрофитных штаммов бактерий рода *Bacillus* (*B. subtilis* 668 ИМВ и *B. polymyxa* 102 КГУ). Установлено, что эти вещества относятся к малотоксичным препаратам и обладают выраженным противоопухолевым действием в отношении опухолей: Карциносаркомы Уокера 256, Лимфосаркомы Плисса и Саркомы 45. Созданы новые молекулярные аддукты бактериальных лектинов с некоторыми гетероциклическими биc-аддуктами. Зарегистрирован сильный противоопухолевый эффект этих аддуктов: торможение роста Лимфосаркомы Плисса составляло 62,5-82,01%.

The ability for lectin secretion of saprophytic strains of sporeform bacteria of the *Bacillus* genus has been elegantly shown by us early [1]. These lectins have a specific to sialic acid; they are inductors of γ -interferon and antitumour agents also [1, 2]. It is known that the heterocyclic systems such as: uraciles, benzimidazole and imidazole are main components of antitumour drugs, anxiolytic agents or bactericides [3-6].

The construction the principle new medical preparations on the basis of the saprophytic strains bacterial lectins and heterocyclic bis-adducts it is very perceptively.

In this paper we report the synthesis and characterization of heterocyclic bis-adducts, the toxicity and antitumour activity of bacterial lectins from *Bacillus* saprophytic strains and antitumour activity of new molecular complexes bacterial lectins with same heterocyclic bis-adducts.

Materials and methods. The bis-adducts 3a-f of unsubstituted benzimidazole, imidazole, and substituted uraciles with 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-chloroethane are obtained under phase-transfer conditions in alkaline medium. The reactions are

catalyzed by the 18-crown-6-complex. The method reported for the synthesis of bis-adducts 3a-f is based on the reactions which involve elimination of fluoride ion, formation of the intermediate 1,1-difluoro-2-bromo-2-chloroethane which react with nucleophilic molecules [7]. The majority of the organic solvents (benzene, DMFA, hexane, ethyl ether) employed in the present studies were distilled before use. Organic solvents were dried over anhydrous magnesium sulfate or metallic sodium.

IR spectra were recorded in a UR-20 spectrometer ("Charles Ceise Hena" Germany). The PMR spectra were recorded in DMCO-d6 (DMSO-D6) on a 200 MHz Bruker WP-200 ("Bruker" Switzerland) or Varian T-60 spectrometer ("Varian", USA).

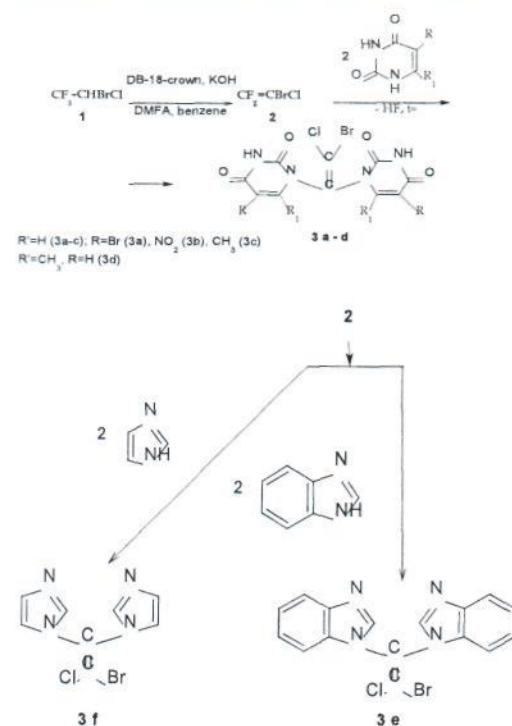
The lectin preparations were obtained by treatment of culture liquid of two saprophytic strains *Bacillus* from Ukrainian Collection of Microorganisms of Institute of Microbiology and Virology (IMV): *B. subtilis* 668 IMV and *B. polymyxa* 102 KSU (Kiev State University); in future: lectin 668 and lectin 102)

clarified by treatment with ammonium sulfate (70% concentration of a saturated solution); the precipitate containing the lectin was dissolved in water, dialyzed against water and freeze dried as described elsewhere [1, 8]. The express-method of definition of LD50 by Prozorovsky V.B. et al. was used [9].

The investigation of the critical toxicity of bacterial lectins 668 and 102 was conducted on the white imbredical mice with mass $20,0 \pm 2,0$ g and rats with mass $150,0 \pm 20,0$ g with standard food-ration. There were four ways of introduction by physiological solutions of bacterial lectins: in muscle, under skin, in peritoneum and in vein. The white imbredical mice and rats (300 animals) and the experimental models of tumour growth (Carcinosarcoma Walker256, Lymphosarcoma Plissa and Sarcoma 45) were used following published procedures [10–12]. The mixture of lectin 102 with heterocyclic bis-adducts 3c and 3e was introduced. The efficiency parameter: % of growth braking of the mass of these tumours was 50 % [9–11]. There were 6 introductions of the physiological solutions of bacterial lectins and molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins (1:1) every other day. The dosage of the preparations are corresponded to 1/4 - 1/6 of LD50. The quantity of animals in group is six. The results were assessed by standard methods statistical analysis [13].

Results and Discussion.

Chemistry. The general synthetic procedures used for their preparation are illustrated in Scheme 1.



Scheme1. The synthetic procedures used for bis-adducts preparation

General procedure the preparation of 1,1'-(2"-bromo-2"chloroethenyl)-bis-(5-bromouracile) 3a. A mixture of potassium hydroxide (3g, 0,054 mol) and dibenzo-18-crown-6-ether (0,3g, 0,054 mol) in 40 ml of dry benzene was heated under reflux at 60-800C for 15 minutes. The cooled solution was mixed with 1,1,1 -trifluoro-2-bromo-2-chloroethane (4,68g, 0,024 mol) in dry ethyl ether. A solution N1 of 1,1,1 -trifluoro-2-bromo-2-chloroethane and potassium complex of dibenzo-18-crown-6-ether was heated under reflux at 60-800C for 15 minutes. After that cooled solution N1 was mixed with solution N2 (5-bromouracile (5,5 g, 0,0288 mol in 40 ml of dry DMFA) and the heat under reflux at 60-800C for 12 h. The heated solution was filtered. The precipitate was washed with 30 ml of aqueous methyl alcohol, 10 ml of ethyl ether, and the solvent removed under reduced pressure. The adduct 3a is a cream-colored solid (30%); v_{max}^{max} (KBr), $cm-1$: 1750, 1710, 695, 550; δH 7.66 (2 x C(6)H), 4.048 (2 x N(3)H in H₂O). 1,1'-(2"-bromo-2"-chloroethenyl)-bis-(5-nitrouracile) 3b. The adduct was prepared according to the general procedure. The adduct 3b is a yellow solid (56,5%); v_{max}^{max} (KBr), $cm-1$: 1750, 1710, 1580, 690, 550; δH 10.32(2 x N(3)H), 8.98 (2 x C(6)H). 1,1'-(2"-bromo-2"-chloroethenyl)-bis-[5(or 6)-methyluracile] 3c, 3d. The adducts were prepared according to the general procedure. There are white solids (26-30%). The precipitates were washed with 25-30 ml of hexane, and the solvent removed under reduced pressure. For the adduct of 5-methyluracile, 3c: v_{max}^{max} (KBr), $cm-1$: 3000, 2800, 1750, 1710, 615, 515; δH 11.0 (2 x N(3)H), 7.25 (2 x C(6)H), 1.73 (2 x Me). For the adduct of 6-methyluracile, 3d: v_{max}^{max} (KBr), $cm-1$: 3000, 2800, 1750, 1710, 615, 598, 515; δH 10.83 (2 x N(3)H), 5.31 (2 x C(5)H), 2.01 (2 x Me).

1-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)-benzimidazole 3e and 1-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)-imidazole 3f. The adducts were prepared according to the general procedure. However, the solution II of heterocyclic compounds in dry benzene was prepared.

The precipitate was washed with 30 ml of hot acetonitrile.

The cooled solution was filtered. The precipitate was washed with 10 ml of cold water, 10 ml of acetonitrile, and the solvent removed under reduced pressure. The adducts 3e, 3f are yellow solids (48-53%); v_{max}^{max} (KBr), $cm-1$: 3100, 3025, 1250, 1170; δH 8.91, 7.29 (2 x Ph) (for adduct 3e); v_{max}^{max} (KBr), $cm-1$: 3080, 3065, 690, 550; δH 8.914, 7.282 (2 x Ph), 7.27 (2 x H in (BrClCH-)) (for adduct 3f).

Biology. The determination one of the main pharmacological indexes of medical preparations – the critical toxicity on two species of animals on different ways of introduction was shown that investigating lectins concern to a low toxic substances (table 1).

Table 1.
The middle-mortal doses (LD50) of bacterial lectins

Animals	The way of introduction	LD50, mkg/kg	
		Lectin 668	Lectin 102
Mices	in muscle	68 (46-101)	294 (210-318)
	under skin	71 (59-84)	248 (195-301)
	in peritoneum	89 (75 - 106)	200(154-246)
Rats	in peritoneum	71 (62-80)	60 (52-68)

We found that lectin 668 is more toxic (LD50 by different ways of introduction was 37-89 mkg/kg) than lectin 102 (LD50 of this lectin was 200-294 mkg/kg). The receiving parameters of the toxicity of bacterial lectins show that LD50 on the different ways of introduction have the similar

sizes. This is evidence about the lectins capability to perforate through the histohaematic barriers quickly.

A strongly antitumour effect has been discovered for lectins 668 and 102 on Carcinosarcoma Walker 256: % of growth braking of the tumour was 52,3% and 50,0%, accordingly. Lectin 102 is more active on Lymphosarcoma Plissa then lectin 668: growth braking of this tumour was as the efficiency parameter (50,0%). The antitumour effect of lectin 668 on Sarcoma 45 was a few below (42,9%). % of primary recovery and destruction is "0". The molecular adducts of lectin 102 with bis-adducts 3e and 3c were tested on Lymphosarcoma Plissa. A strongly antitumour effect has been discovered for these complexes: growth braking of the tumour was 62,6% and 82,01%, according. Adduct of compound 3e with lectin 102 is non-toxic and more activese on this tumour.

Finally, we wish to stress that these primary investigations are very perspective. These results may be used for creation of new antitumour drugs.

References:

1. Podgorsky V.S., Kovalenko E.A., Simonenko L.A. Bacterial lectins / V.S. Podgorsky, E.A. Kovalenko, L.A. Simonenko // Kyiv: Naukova dumka, 1992. – 203 p. (In Russian).
2. Bhagyeshree J. Purification and characterization of a lectin from *Xanthomonas campestris* NCIM 5028 / J. Bhagyeshree, K.M. Jayant, S. Hephzabah, K.M. Islam // Can. J. Microbiol. – 1996. – Vol. 42, № 6. – P. 609-612.
3. Styriak I. Lectin-like binding of lactobacilli considered for their use in probiotal preparations for animal use / I. Styriak, R. Nemcová // Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. – 2003. – Vol. 116, № 3-4. – P. 96-101.
4. Bruce E. M., Winston H., McCosly D.F. et al. Potential anxiolytic agents. Pyrido [1, 2-a] benzimidazoles. A new structural class of ligands for the benzodiazepine binding site on GABA-a receptors / E. M. Bruce, H. Winston, D. F. McCosly et al. // J. Med. Chem. – 1995. – V. 38. – P. 16-20.
5. Mndzoyan A.L., Ter-Zacharyan G.Z., Paronikyan G.M. et al. Biological properties of chemical compounds/ A.L. Mndzoyan, G.Z. Ter-Zacharyan, G.M. Paronikyan et al. // Yerevan, 1962. – P. 235-246. (In Russian).
6. Welchinskaya Hel., Kuzmenko I., Ilchenko A. Heterocyclic compounds with pharmacophore halogensubstituted group / Hel. Welchinskaya, I. Kuzmenko, A. Ilchenko // J. Heterocycl. Chem. – 1997. – N 7. – P. 967-971. (In Russian).
7. Gerus I., Kolicheva M., Yagupolsky G., Kukchar V.P. Alkoxy (aryloxy)-1,1-difluoro-2-chloro-2-bromoethanes / I. Gerus, M. Kolicheva, G. Yagupolsky, V.P. Kukchar // J. Org. Chem. – 1989. – V.25, N 9. –P.2020-2021. (In Russian).
8. Kovalenko E.A. Extracellular bacterial lectins / E.A. Kovalenko //Microbiol. Zhurn. – 1990. – V. 5, N 3. – P. 92-99. (In Russian).
9. Prozorovsky V.B., Prozorovskaya V.P. Express-method of middle effective dose determination and its mistake / V.B. Prozorovsky, V.P. Prozorovskaya // Pharm. and toxicol. – 1978. – N 4. – P.473-502. (In Russian).
10. Bloknin N.N., Perevodchikova N.I. Chemotherapy of cancerous diseases/ N.N. Bloknin, N.I. Perevodchikova // Moscow: Medicine, 1984. – 304 p. (In Russian).
11. The experimental value of the antitumour drugs in USSR and USA/ By edit. Z.P. Sophinoy, A.B. Sophina (USSR), A. Goldina, A. Kraina (USA). // Moscow: Medicine, 1979. – 286 p. (In Russian).
12. Larionoff L.F. Chemotherapy of cancer / L.F. Larionoff // Moscow: Medgiz, 1962. – 464 p. (In Russian).
13. Sepetyaev D. The statistical methods in scientific investigations/ D. Sepetyaev// Moscow: Medicine, 1971. – 419 p. (In Russian).

Височанська Т. П.

асистент

кафедри дерматовенерології

Буковинського державного медичного університету

м. Чернівці, Україна

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЕКЗЕМИ ТА ПСОРИАЗУ У ХВОРИХ – МЕШКАНЦІВ РІЗНИХ ФІЗИКО-ГЕОГРАФІЧНИХ РАЙОНІВ ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ

Анотація: У цій роботі проаналізовано клінічний перебіг та встановлено клінічні відмінності хронічно-рецидивуючих дерматозів (екземи, псоріазу) у хворих залежно від місця проживання на території різних фізико-географічних (рівнинних, передгірних, гірських) районів Чернівецької області (Північної Буковини).