

The background is a dark green color. On the left side, there is a vertical red bar. Overlaid on the green background are stylized outlines of medical equipment. A prominent red outline shows a stethoscope with its chest piece and earbuds. Another red outline shows a syringe. There are also some grey outlines of what appear to be tubes or wires. The overall aesthetic is clean and professional, typical of a medical journal cover.

Південноукраїнський
медичний
науковий журнал

ISSN 2306-7772

4
2013



**ПІВДЕННОУКРАЇНСЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ**

Науковий журнал

4 (04) липень 2013

Одеса
2013

ЗМІСТ

Авдосєв Ю. В. ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АБДОМИНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ.....	5
Андрійчук В. М. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОПЕРЕЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ІОНАКІВ-КУРСАНТІВ В УМОВАХ ПЕДАГОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ.....	12
Білогорцева О. І., Сіваченко О. Є., Доценко Я. І., Садловська М. В. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТУ І СТРУКТУРА КЛІНІЧНИХ ФОРМ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-НЕГАТИВНИХ ДІТЕЙ. НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ МАТЕРЯМИ.....	15
Вельчинська О. В. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ N-ЗАМІЩЕНИХ ФОСФОРОВМІСНИХ СУКЦИНІМІДІВ.....	18
Гараніна Т. С., Житарюк Л. В., Краснюк І. П. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЖУВАЛЬНОЇ ГУМКИ ORBIT В КОМПЛЕКСНІЙ ГІГІЄНІ ПОРОЖНИНИ РОТА.....	21
Дельцова О. І., Чайковський Ю. Б., Геращенко С. Б. СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ЯЄЧНИКА.....	24
Душка А. Л. ЗМІНИ СИСТЕМИ СВІДОМОСТІ, ПОВ'ЯЗАНІ З АКЦЕНТУАЦІЄЮ В РОЗВИТКУ РІВНЯ ЕМОЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ.....	28
Ильницький Р. И. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА В ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ.....	33
Кльомін В. А., Вольваков В. В. ОСОБЛИВОСТІ ВІДТВОРЕННЯ ОКЛЮЗІЙНОЇ ПОВЕРХНІ ЗНІМНИХ ТА НЕЗНІМНИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ.....	38
Корнієнко О. М., Грушковаєска Д. Т. ОСОБЛИВОСТІ ОПОДАТКУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ (ЮРИДИЧНИХ І ФІЗИЧНИХ ОСІБ).....	42
Кузьміна А. П. АКТИВНІСТЬ ЦИТОКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОІДНИЙ АРТРИТ З АНЕМІЄЮ.....	47
Третьякевич З. М., Левчин А. М. ОСОБЛИВОСТІ ОКИСНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ ІЗ РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЯКІ ВІДВІДУЮТЬ ОРГАНІЗОВАНІ ДИТЯЧІ КОЛЕКТИВИ.....	51
Черкасов В. Г., Дзевульська І. В., Маліков О. В. СТРУКТУРНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ НИРКИ ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ПІСЛЯ ОПІКУ.....	55
Павлюкович Н. Д., Чимпой К. А., Павлюкович О. В., Ходоровський В. М. ГЛЮКОКОРТИКОЇДНА ФУНКЦІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СУПУТНОЇ ПАТОЛОГІЇ: ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ТЕЛМІСАРТАНУ.....	60
Мосійчук Л. М., Єгорова С. Ю., Парамонова К. В., Кушніренко І. В., Татарчук О. М., Васильєва І. О., Ярош В. М., Белова Л. І. КАНДИДОЗНА ІНФЕКЦІЯ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: ІМУНОЛОГІЧНА ТА БІОХІМІЧНА СКЛАДОВА.....	64
Жабоедов Г. Д., Петренко О. В. КЛАСИФІКАЦІЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ГЛАЗА.....	69
Петрушанко Т. О., Іленко Н. В. УРАЖЕНІСТЬ ПАРОДОНТА ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХ ТИПОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК.....	72

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ N-ЗАМІЩЕНИХ ФОСФОРОВМІСНИХ СУКЦИНІМІДІВ

Анотація: За модифікованим методом синтезу, взаємодією N-заміщених малейнімідів з 5-(2-амінотіадиазоліл)-дифенілфосфіном синтезовано нові сукциніміди. Визначення одного з головних фармакологічних індексів нових сукцинімідів – гострої токсичності показало, що сполуки відносяться до малотоксичних речовин: їх значення LD_{50} коливається від 750 мг/кг до 560 мг/кг. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР¹H-спектрів. Контроль чистоти сполук здійснювався методами тонкошарової та газорідної хроматографії. Встановлено, що синтезовані сполуки потенційно судомну дію коразолу. Однак, нові N-заміщені фосфоровмісні сукциніміди можуть бути перспективними як потенційно біологічно активні для подальшого вивчення їх фізіологічних властивостей.

Аннотация: С помощью модифицированного метода синтеза, взаимодействием N-замещенных малейнимидов с 5-(2-аминотиадиазолил)-дифенилфосфином синтезированы новые сукцинимиды. Определение одного из основных фармакологических индексов новых сукцинимидов – острой токсичности показало, что соединения относятся к малотоксичным веществам: их значения LD_{50} колеблются от 750 мг/кг до 560 мг/кг. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР¹H-спектров. Контроль чистоты соединений осуществлялся методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии. Установлено, что синтезированные соединения потенцируют судорожное действие коразола. Однако, новые N-замещенные фосфоросодержащие сукцинимиды могут быть перспективными как потенциальные биологически активные для дальнейшего изучения их физиологической активности.

Summary: By modifications of method of synthesis between N-substituted maleinimides with 5-(2-aminothiadiazolil)-diphenylphosphine a new succinimides were synthesized. The main pharmacological index of new succinimides – toxicity was obtained. These investigations shown that these compounds have a little level of toxicity – it's meaning LD_{50} from 750 mg/kg up to 560 mg/kg. The structure of synthesized compounds has been confirmed by data of element analysis, IR- and NMR¹H-spectra. The purity has been controlled by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. The increasing of the convulsing action of the corazole were fixed. But new N-substituted phosphor containing succinimides can be perspective as potential biological active for future investigations of it's physiological properties.

Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малейніміду [1-6]. Було синтезовано похідні малейніміду з анксиолітичним типом дії, які впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та з іншими типами дії. Давно відомими і найбільш перспективними є похідні малейнімідів, що мають протисудомну активність такі лікарські засоби, як етосуксимід, фенсуксимід, морсуксимід, метсуксимід, пуфемід, які застосовуються при лікуванні малих приступів епілепсії, при атипичних загальних приступах при вторинній епілепсії, тяжких комплексних приступах. Сполуки із ряду заміщених малейнімідів у порівнянні з похідними барбітурової кислоти, гідатоїна та оксазолідин 2,4-діону у меншому ступені проявляють побічну та токсичну дію, а також їх можна отримувати за допомогою відносно простих методів синтезу. З літературних джерел відомо, що N-фенілмалейнімід

реагує з трифенілфосфіном з утворенням фосфорану. Реакція триметил-, триетилфосфітів з малейнімідом, N-фенілмалейнімідом або п-хлорфенілмалейнімідом у присутності оцтової кислоти проходить по подвійному зв'язку з утворенням 2-діалкоксифосфінілсукцинімідів. Авторами роботи [7] шляхом C-фосфорилування N,N-диалкіл-N'-гетарил-формаміднів отримано нову сполуку 5-(2-амінотіадиазоліл)дифенілфосфін, яка аналогічно може реагувати з малейнімідами шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку. Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малейнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [8].

Мета даної роботи полягає в означенні біологічно активних сукцинімідів, їх синтезі, вивченні їх фізико-хімічних характеристик та біологічних властивостей, а саме: гострої токсичності.

Матеріали та методи. Сполуки (I-V) синтезовано на кафедрі біоорганічної, біологічної та

фармацевтичної хімії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Сполуки (I-V) синтезовано шляхом взаємодії N-заміщених малеїнімідів (N-*o*-хлорфенілмалеїнімід, N-*p*-хлорфенілмалеїнімід, N-*o*-бромфенілмалеїнімід, N-*n*-бромфенілмалеїнімід, N-бензилмалеїнімід) з 5-(2-амінотіадиазоліл)дифенілфосфіном за участю атому водню аміногрупи молекули 5-(2-амінотіадиазоліл)дифенілфосфіну та подвійного зв'язку N-заміщених малеїнімідів у молярному співвідношенні 1:1. Індивідуальність синтезованих сполук (I-V) контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу. ТШХ виконували на пластинах Silufol-254. ГРХ визначали на газорідному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», Germany). ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Hena», Germany). Спектри ЯМРІН синтезованих сполук (I-V) записували на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Switzerland), «Varian T-60» (виробник «Varian», USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчинів ДМСО- D_6 та $CDCl_3$ (внутрішні стандарти ТМС та ГМДС). Хроматограми, ІЧ-, ЯМРІН-спектри кінцевих продуктів ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ЯМРІН-спектрами вихідних сполук. Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованих сполук (I-V) відповідають обчисленим значенням. Дослідження параметрів гострої токсичності сполук (I, V) проводилися на базі Інституту фармакології та токсикології АМН України. Експерименти щодо дослідження токсичності та протисудомної активності сполук (I, V) проведені на білих нелінійних мишах-самцях з масою тіла 17.0 ± 2.0 г. Результати досліду обраховувалися у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистична обробка проходила по В.Б. Прозоровському та ін. [9]. Сполуки (I, V) розчиняли у фізіологічному розчині, вводили одноразово, шлях введення – внутрішньочеревний. Критерієм оцінки токсичності вважався % загибелі лабораторних тварин. Доза введеної речовини для кожної із сполук (I, V) становила від 560 до 750 мг/кг. Коразол вводився у дозах 80 мг/кг та 100 мг/кг, шлях введення – внутрішньочеревний. При введенні цієї дози впродовж першої хвилини після введення коразолу в 100% випадків розвивалися клоніко-тонічні судоми. Розчини сполук (I, V) вводилися за 30 хвилин до введення коразолу.

Результати та їх обговорення. За модифікованим методом синтезу шляхом взаємодії N-заміщених малеїнімідів (N-*o*-хлорфенілмалеїнімід, N-*n*-хлорфенілмалеїнімід, N-*o*-бромфенілмалеїнімід, N-*n*-бромфенілмалеїнімід, N-бензилмалеїнімід) з 5-(2-амінотіа-

диазоліл)дифенілфосфіном за участю атому водню аміногрупи молекули 5-(2-амінотіадиазоліл)дифенілфосфіну та подвійного зв'язку N-заміщених малеїнімідів синтезовано нові сукциніміди (I-V). Реакції проводилися у системі розчинників (безводний бензен – безводний піридин) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші від 4-х до 6 годин (схема 1).

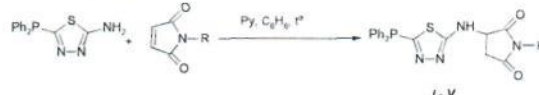


Схема 1. Синтез нових сукцинімідів (I-V)

де R = -*o*-ClPh (I), -*n*-ClPh (II), -*o*-BrPh (III), -*n*-BrPh (IV), -CH₂Ph (V)

Синтезовані сполуки (I-V) – це кристалічні порошки від темно-жовтого до рожевого забарвлення, кристалізуються із водного етанолу. ІЧ-спектри синтезованих сполук (I-V) характеризуються відсутністю сигналів групи -NH₂ вихідної молекули 5-(2-амінотіадиазоліл)дифенілфосфіну при 3280, 3360 см⁻¹. Валентні коливання груп C=O проявляються високо інтенсивним максимумом в області 1630–1750 см⁻¹ та є найбільш характеристичними, оскільки інші сигнали в цій області практично відсутні. Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ЯМРІН-спектрах синтезованих сполук (I-V) підтверджує відсутність протонів первинної групи NH₂ при 6.14 м.д. фрагменту молекули дифенілфосфіну, спостерігаються сигнали у вигляді синглету при 5.642-5.743 м.д. протонів вторинної групи NH, що утворилася після реакції. Спектри ЯМРІН сполук (I-V) містять сигнали у вигляді мультиплету при 7.268-7.888 м.д., що відповідає, згідно до співвідношення інтегральних інтенсивностей, протонам трьох ароматичних кілець кожної молекули із синтезованих сполук (I-V) (табл.1). Експерименти показали, що сполуки (I, V) відносяться до малотоксичних сполук, ЛД₅₀ для них становить 650 мг/кг (560-750). При вивченні клінічної картини впливу сполук в токсичних дозах на організм тварин відмічається поява тонічних і клонічних судом та блювота, кровотечі.

Як показали досліди, сполуки (I, V) не мають протисудомної дії, більш того, вони потенціюють судомну дію коразолу, але їх вплив супроводжувався зниженням частоти та часу судомних нападів та зменшенням відсотку тварин, що загинуло. При введенні їх розчину до організму піддослідних тварин до введення коразолу % тварин із синдромом судомів зменшувалася зі 100% до 80%, знижувався % тварин, що загинуло з 33% (при дії коразолу) до 17%. Результати дослідів наведено в таблиці 2.

Спектральні характеристики синтезованих сполук (I-V)

№ сполуки	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} , γ	Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-D ₆ , CDCl ₃), δ , м.д. (J, Гц)
I	550-850 (C-Cl), 650-900 (Ph), 1630-1750 (C=O), 3310, 3350 (-NH -)	1.690 (2H, т., -CH ₂ -maleinimides), 5.642 (1H, с., -N-H), 7.268-7.888 (15H, м., 3Ph)
II	550-850 (C-Cl), 650-900 (Ph), 1630-1750 (C=O), 3310, 3350 (-NH -)	1.687 (2H, т., -CH ₂ -maleinimides), 5.644 (1H, с., -N-H), 7.269-7.878 (15H, м., 3Ph)
III	515-690 (C-Br), 650-900 (Ph), 1630-1750 (C=O), 3310, 3350 (-NH -)	1.694 (2H, т., -CH ₂ -maleinimides), 5.740 (1H, с., -N-H), 7.268-7.877 (15H, м., 3Ph)
IV	515-690 (C-Br), 650-900 (Ph), 1630-1750 (C=O), 3310, 3350 (-NH -)	1.687 (2H, т., -CH ₂ -maleinimides), 5.733 (1H, с., -N-H), 7.269-7.658 (15H, м., 3Ph)
V	650-900 (Ph), 1630-1750 (C=O), 3310, 3350 (-NH -)	1.690 (2H, т., -CH ₂ -maleinimides), 4.635 (2H, с., -CH ₂ Ph), 5.743 (1H, с., -N-H), 7.270-7.885 (15H, м., 3Ph)

Таблиця 2
Результати дослідження антикорозолової дії сполук (I, V) на білих мишах

Умови дослідю, сполука	Кількість тварин*	% тварин із синдромом судомів	% тварин, що загинуло
Коразол, 80 мг/кг (контроль)	6/6	100	33
I, 200 мг/кг	5/6	80	17
V, 200 мг/кг	5/6	80	17

* – кількість тварин з судомами/кількість тварин у досліді.

Висновки і перспективи подальших розробок. За результатами фармакологічних до-

сліджень виявлено, що деякі з синтезованих сполук відносяться до малотоксичних сполук (ЛД₅₀ 650 (560-750) мг/кг). Вони потенціюють судомну дію коразолу. Однак, при введенні їх розчину до організму піддослідних тварин до введення коразолу % тварин із синдромом судомів зменшувався зі 100% до 80%; знижувався % тварин, що загинуло з 33% (при дії коразолу) до 17%. Таким чином, близька хімічна будова синтезованих фосфоромісних сукцинімідів та відомих протисудомних препаратів дозволяє розглядати ці сполуки як потенційні лікарські протисудомні засоби і відкриває нові перспективи для подальших робіт в напрямку нейрофармакології.

Література:

- Агбальян С.Г., Хачикян Р.Д., Лулукиан К.К. Реакции нуклеофильного присоединения производных индола к имидам малеиновой кислоты / С.Г. Агбальян, Р.Д. Хачикян, К.К. Лулукиан // Арм. хим. журн. – 1976. – Т. 29, № 4. – С. 362-364.
- Amagat P. Thermal cycloaddition of maleimides to bicyclic reagents / P. Amagat // Traite de Chem. Organique. – 1941. – Vol. 13. – P. 502-521.
- Бабальян Л.О. Медикаментозное лечение эпилепсии / Л.О. Бабальян, П.А. Темин, М.Ю. Никаноров // Клин. мед. – 1990. – № 1. – С. 10-15.
- Золотухина М.М. Производные дифосфоновых кислот: синтез и биологическая активность / М.М. Золотухина, В.И. Крутиков, Л.Н. Лаврентьев // Ліки. – 2006. – Ч. II, № 5. – С. 38-45.
- Лулукиан К.К. О влиянии N-заместителей в малеимидах на направление реакции с енаминами / К.К. Лулукиан, Р.Т. Григорян, С.Г. Агбальян / Арм. хим. журн. – 1982. – Т. 35, № 12. – С. 780-785.
- Magid Abou – Gharbia. Polycyclic aryl- and heteroaryl piperazine imides as 5-HT_{1A} receptor ligands and potential anxiolytic agents: synthesis and structure-activity relationship studies / Abou – Gharbia Magid, R.P. Usha et al. // J. Med. Chem. – 1988. – Vol. 31, № 7. – P. 1382-1385.
- Ошовский Г.В. Тиadiaзолилфосфины с азотсодержащими заместителями / Г.В. Ошовский, Ф.Ф. Толмачев, А.С. Меркулов, А.М. Пинчук // Хим. гетероцикл. соед. – 1997. – № 10. – С. 1422-1424.
- Пат.13339 Україна. МПК С07D239/553, А61К33/16, С07С21/00. Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід/ Вельчинська О.В. (Україна); Заявл.09.11.05; Опубл.15.03.06, Бюл. № 3. – 4 с.
- 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.