

2010 ВИПУСК XXII №2



ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ І МЕДИЧНОЇ НАУКИ ТА ПРАКТИКИ



2010 ВИПУСК XXII



2

Зміст



<i>О.В. Вельчинська, Н.І. Шаркіна, І.В. Ніженковська, Е.О. Коваленко</i> Хімія 5-заміщених урацилів та їх протипухлинна активність	4
<i>О.Ю. Владимиров, С.В. Гарна</i> Отримання і проведення фармако-технологічних випробувань сухих екстрактів, що входять до складу добавки дієтичної «Капілярол Форте»	9
<i>С.В. Гарна, А.І. Русинов, В.А. Георгіянци, Н.Ф. Маслова, С.В. Лукашов</i> Обґрунтування складу лікарського засобу седативної дії	13
<i>В.І. Гриценко, О.А. Рубан</i> Актуальність створення лікарських препаратів для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози	17
<i>І.М. Грубник, Н.О. Ніколайчук</i> Технологічні властивості гелів на основі карагінанів	20
<i>Р.С. Коритнюк, В.С. Гульпа, Л.Л. Давтян, А.О. Дроздова, О.Я. Коритнюк, В.В. Руденко</i> Інфузійні розчини на ринку України	22
<i>О.С. Кошелєв</i> Зміни нейрофізіологічних показників функціонального стану фронтального неокортексу та гіпокампа на фоні дії похідних аргінін-вазопресину	27
<i>О.І. Панасенко, В.П. Буряк, І.О. Юрченко, І.В. Мельник, Т.С. Винокурова, А.А. Волошина, О.В. Коротіна</i> Використання УФ-спектрофотометричного методу при дослідженні якості багатокомпонентної мазі «Фастин-1»	30
<i>А.О. Приймєнко, К.И. Кандыбей, Б.А. Приймєнко, А.В. Просяник</i> Синтез, физико-химические, биологические свойства и масс-спектрометрическое изучение некоторых производных тиазоло[3,2-f]-ксантина	34
<i>Тлиг Мабрук, В.В. Гладышев, В.П. Соловьева, И.А. Бирюк</i> Разработка технологии производства геля с натрия гипохлоритом для наружного применения	42
<i>М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Т.А. Грошовий, С.В. Сур, В.Я. Шалата</i> Вибір допоміжних речовин для отримання твердої лікарської форми урелсану	46



<i>Аллуш Ахмед Бен Аллела</i> Удосконалення нейропротекторної терапії оперізуючого лишая	51
<i>А.С. Блохіна</i> Імуномодуюча терапія при кандидозах шкіри, ускладнених левуридами	54
<i>В.А. Бочаров, О.Д. Грицай, В.В. Бочарова, О.В. Волинська, А.В. Хорунжа</i> Роль структур позаклітинного матриксу дерми в розвитку косметологічних дефектів шкіри	57
<i>В.А. Бочаров, Г.И. Макурина, Д.В. Чешенко</i> Эпильюминесцентная компьютерная дерматоскопия в диагностике пигментных образований кожи	59
<i>Д.В. Бочаров</i> Напрямки хронотерапії екземи	62
<i>Г.В. Бочарова-Мараховська, І.В. Свистунов, О.М. Онищенко, О.В. Іваченкова, Н.А. Петрашкевич</i> Дисморфобії в косметологічній практиці	65
<i>В.В. Бочарова</i> Синхронізуюча терапія атопічного дерматиту	69
<i>В.Є. Гладчук</i> Ступінь алергенних властивостей різних видів грибів – вплив на характер клінічних проявів мікоалергії	72

О.В. Вельчинська¹, Н.І. Шарикіна², І.В. Ніженковська¹, Е.О. Коваленко³**Хімія 5-заміщених урацилів та їх протипухлинна активність**¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,² Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ,³ Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, м. Київ**Ключові слова:**

бактерійний лектин, 5-метилурацил, фторотан, пухлина.

Ключевые слова:

бактериальный лектин, 5-метилурацил, фторотан, опухоль.

Key words:

bacterial lectine, 5-methyluracile, ftorotan, tumour.

Описано нові препаративні методи синтезу в умовах каталізу 18-краун-6-комплексом оригінальних гетероциклів на основі 5-метилурацилу та фторвмісних синтонів – фторотану та 1,1-диетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМРІН-спектроскопії. Отримано молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з протипухлинним бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 5-метилурацилу, молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU є малотоксичними: значення ЛД50 їх знаходяться у інтервалі від 568 мг/кг до 335 мг/кг. Виявлено значний протипухлинний ефект біс-похідного 5-метилурацилу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини з відсотком гальмування росту пухлини 29,8% (критерій $\geq 25\%$). Високий протипухлинний ефект молекулярного комплексу (біс-похідне 5-метилурацилу – бактерійний лектин) зареєстровано на пухлині Лимфосаркома Пліса: відсоток гальмування росту пухлини 62,5% (критерій $\geq 50\%$).

Описаны новые препаративные методы синтеза в условиях катализа 18-краун-6-комплексом оригинальных гетероциклов на основе 5-метилурацила и фторсодержащих синтонов – фторотана и 1,1-диэтилкарбоксии-2-хлор-2-трифторметилэтилена. Строение и состав синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ИН ЯМР-спектроскопии. Получен молекулярный комплекс бис-производного 5-метилурацила с противоопухолевым бактериальным лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Установлено, что синтезированные моно- и бис-производные 5-метилурацила, молекулярный комплекс бис-производного 5-метилурацила с бактериальным лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU относятся к малотоксичным: значения ЛД50 их находятся в интервале от 568 мг/кг до 335 мг/кг. Обнаружен значительный противоопухолевый эффект бис-производного 5-метилурацила на гетеротрансплантатах злокачественной глиомы человека с процентом торможения роста опухоли 29,8% (критерий $\geq 25\%$). Высокий противоопухолевый эффект молекулярного комплекса (бис-производное 5-метилурацила – бактериальный лектин) зарегистрирован на опухоли Лимфосаркома Плисса: торможение роста опухоли достигало 62,5% (критерий $\geq 50\%$).

A new convenient methods for the preparation of original heterocycles on the base of 5-methyluracile and fluorine containing sintones – ftorotan and 1,1-diethylcarboxy-2-chloro-2-threefluoromethylethylene using 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure and composition of synthesized compound was confirmed by data of elemental analysis, IR- and IN NMR-spectra. Molecular complex of the bis derivative of 5-methyluracile and antitumour bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU was obtained. It was discovered, that synthesized compounds – mono- and bis derivatives of 5-methyluracile; molecular complex of bis derivative of 5-methyluracile with bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU applies to a little toxic preparations: its LD50 are at the interval from 568 mg/kg to 335 mg/kg. A strongly antitumour effect of bis derivative of 5-methyluracile on the heterotransplantates of mans glioma cancer with percents of growth relaxation of cancer 29,8% has been discovered (the criteria of considerable are $\geq 25\%$). A strong antitumour effect of molecular complex (bis derivative of 5-methyluracile – bacterial lectine) on Lymphosarcoma Plissa tumour with growth relaxation of tumour mass 62,5% (the criteria of considerable are $\geq 50\%$) was registered.

Сьогодні цілком закономірними є пошуки шляхів селективної ліквідації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю за допомогою різних механізмів. Розвивається сучасна концепція імунотерапії пухлин. Сучасні імунотерапевтичні агенти впливають як на пухлину, так і на різні регуляторні системи організму (в тому числі, й на імунну систему) і призводять до протипухлинного ефекту. Важливою є розробка сучасних лікарських засобів, що сприяють захисту організму людини від шкідливого впливу факторів навколишнього середовища. 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. Наявність цих речовин в організмі людини і зумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізі-

ології макроорганізму. Вивчається також використання малих активних молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту [1].

Останнім часом значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних 5-заміщених урацилів, вивчення їхньої біологічної активності [2-5]. Експериментально встановлено, що ряд сполук – похідних піримідину (метилурацил, пентоксил та інші) – проявляють анаболічну та антикатаболічну активність. Ці препарати прискорюють процеси клітинної регенерації, сприяють загоєнню ран, стимулюють клітинні та гуморальні фактори імунітету. Так, відомий лікарський засіб «Метилурацил» проявляє протизапальну дію, є стимулятором лейкопоезу [6].

Модифікація гетероциклічної молекули за допомогою

введення галоген(фтор)вмісних фармакофорів призводить до підвищення їх розчинності в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі, а також наближає їх за хімічною будовою до відомого протипухлинного препарату 5-фторурацилу [7]. Метод введення фармакофорних груп в молекули було досліджено нами на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів [8]. Описаний нами метод дозволяє отримувати селективно поліфункціональні молекули з потенційними біологічними властивостями.

Мета роботи

Хімічна модифікація молекули 5-метилурацилу з подальшим вивченням біологічної активності нових синтезованих похідних 5-метилурацилу, а саме після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі 5-метилурацилу, а також фторвмісних синтонів – загального анестетика фторотану або 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену, досліджена протипухлинна активність та токсичність деяких з синтезованих похідних 5-метилурацилу, на основі біс-похідного 5-метилурацилу створено молекулярний комплекс з бактерійним лектином *Bacillus polytuxa* 102 KGU з вираженими протипухлинними властивостями, досліджена його токсичність та протипухлинна активність.

Об'єктами дослідження стали: нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 5-метилурацилу та фторотану або 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену в якості фторвмісних синтонів; молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з бактерійним лектином *Bacillus polytuxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники одержують в такий спосіб: ацетонітрил переганяють над P_2O_5 , діетиловий ефір – над металевим натрієм. Диметилформамід, бензол, дихлоретан переганяють у вакуумі. Гексан, метанол, ацетон переганяють простою перегонкою, сушать над сульфатом магнію безводним. 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 1H ЯМР записують на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Switzerland), «Varian T-60» (виробник «Varian», USA) з робочою частотою 200-132 МГц в $DMSO-d_6$ з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1')}, (2''\text{-бром-}2''\text{-хлоретеніл)-біс-(5\text{-метилурацил})$ (I). Приготування розчину №1. 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль); 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60°C близько 15 хвилин до 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) 5-метилурацилу розчиняють в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 60°C 11,5 години, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють розчинники простою перегонкою. Залишок-осад промивають у 30 мл суміші діетиловий ефір – гексан (1:1) та сушать у вакуумі водострумного насосу. Сполука I – кристалічний порошок кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,2 г (36,8%). Т топл. з осомленням 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_3). 1H ЯМР: 1,712 (6H, д., J_{HH} 5 Гц, $2CH_3$); 7,229 (2H, д., J_{HH} 5 Гц, $2C_{(6)}H$); 10,7 (2H, уш. с., $2N_{(3)}H$). Аналогічно синтезують сполуки: $N_{(1')}, (1',1'\text{-дифтор-}2''\text{-бром-}2''\text{-хлоретеніл)-5\text{-метилурацил}$ (II), $N_{(1')}, (2''\text{-бром-}1''\text{-гідрокси-}2''\text{-хлоретеніл)-5\text{-метилурацил}$ (III) із 1,54 г (0,84 моль; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу.

Сполука II – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,76 г (32%). Т топл. 277–280°C. 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. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH_3). 1H ЯМР: 1,714 (3H, с., CH_3); 7,219 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,580 (H, с., $2N_{(3)}H$). Сполука III – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,27 г (25%). Т топл. 272-276°C. 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. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH_3); 3200-3400 (OH). 1H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH_3); 7,26 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,62 (H, с., $2N_{(3)}H$); 11,03 (H, с., OH).

$1,1\text{-діетилкарбоксі-}2\text{-трифторметил-}2\text{-}(5'\text{-метилуридил-}N_{(1')}\text{-етилен)}$ (IV). Приготування розчину №1. 6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють в 250 мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну лійку 43 г діетилового ефіру малонової кислоти (40 мл; 0,268 моль) та 62 г трифтороцтової кислоти (40 мл; 0,543 моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ятять суміш протягом 6 годин, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок – скловидну масу білого кольору – заливають діетиловим ефіром. Осад білого кольору (продукт А), що випадає, відфільтровують та використовують на наступній стадії реакції. Приготування розчину №2. 8 г (0,0287 моль) продукту А розчиняють в 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі, додають 6 г (0,0287 моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш нагрівалася та набувала молочного за-

барвлення. Гарячий розчин перемішують з кип'ятінням 5 годин, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують та промивають дихлоретаном, відганяють розчинник простою перегонкою. Залишок – масло – очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Вихід 6,31 г (80%). Т. кип. 56–59°C (25 мм рт. ст.), n_D^{25} 1,3010. Знайдено, %: С 39,36; Н 3,67; F 20,75. $C_9H_{10}ClF_3O_4$. Обчислено, %: С 39,37; Н 3,64; F 20,76. *Приготування розчину №3.* До суміші 0,87 г (0,0069 моль) 5-метилурацилу в 30 мл диметилформаміду безводного та 0,71 г (0,94 мл; 0,0069 моль) триетиламіну безводного додають по краплям 1,92 г (0,0069 моль) продукту В у 10 мл діетилового ефіру безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60–70°C. Кип'ятять суміш протягом 2-х годин, фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $N(C_2H_5)_3 \cdot HCl$, розчинники відганяють у вакуумі. Залишок – масло жовтого забарвлення – заливають гексаном та кип'ятять, зливають гексан декантацією, заливають ацетоном, осад біло-кремового забарвлення випадає із ацетону (продукт С – *IV*). Вихід 0,88 г (35%). Т. топ. 272–275°C. Знайдено, %: С 46,13; Н 4,08; N 7,59. $C_{14}H_{15}N_2F_3O_6$. Обчислено, %: С 46,18; Н 4,15; N 7,68. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 400, 415, 470, 560 (CF_3); 600–800 (Heterocycl.); 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF_3); 1050–1150 (OCH_3 , OC_2H_5); 1300–1600 (Heterocycl.); 1315, 1600 (C=C); 1710, 1715, 1735 (C=O); 3010–3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 1,18 (6H, т., J_{HH}^3 7,0 Гц, $2CH_3$); 1,76 (3H, с., CH_3 при $C_{(5)}H$); 3,737–4,315 (4H, м., J_{HH}^3 7,0 Гц, $2OCH_2$); 7,78 (1H, д., J_{HH}^2 10,0 Гц, $C_{(6)}H$); 8,57 (1H, с., $N_{(3)}H$).

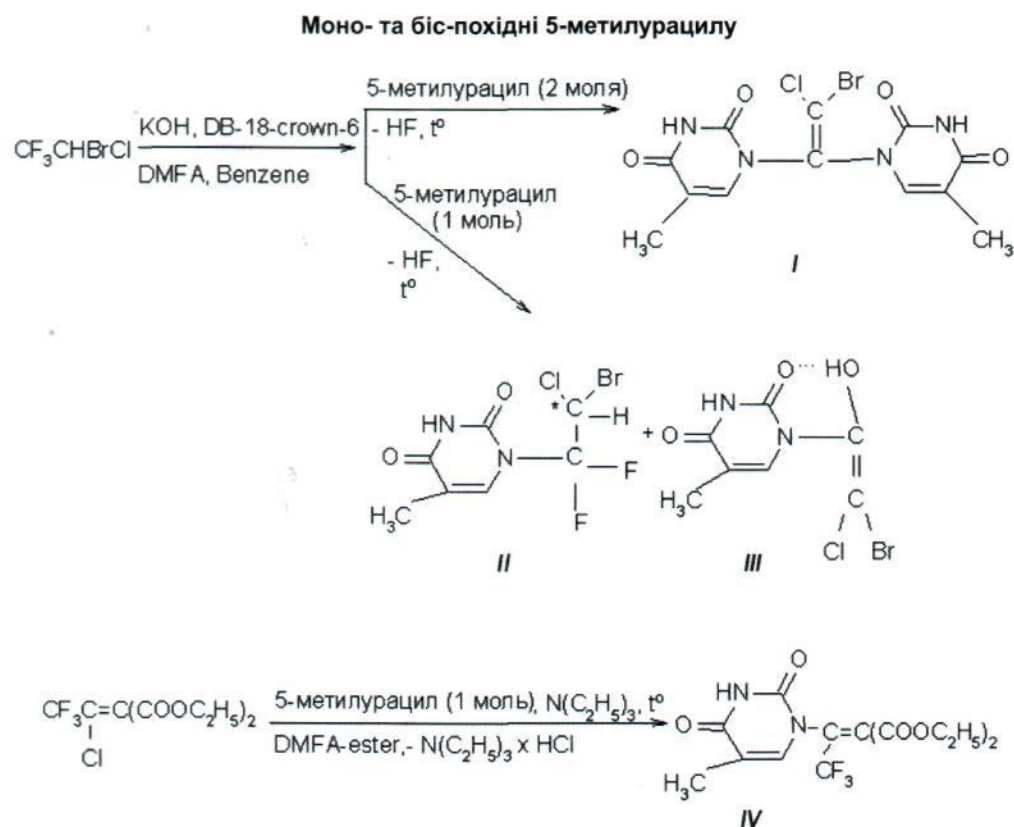
Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки *I* відібрано найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів: сапрофітна культура *Bacillus polymyxa* 102 KGU (далі Лектин 102) з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізольований з ґрунту. Раніше з культуральної рідини одержано препарати позаклітинних лектинів з високою питомою активністю (13232–16845 ГАО), виходом до 97% та ступенем очистки від 20,7 до 28,8 раз [9]. Культивування бактерій проводять періодичним способом на качалках при температурі 37°C в колбах Ерленмейєра з робочим об'ємом 100 мл на оптимізованому для спрямованого біосинтезу лектинів середовищі Гаузе відповідного складу, г/л: бульон Хоттінгера – 30 мл; пептон – 5,0; NaCl – 5,0; галактоза – 10,0; початкове рН середовища – 6,0; час культивування – 18–20 год. Бактерійні клітини відділяють центрифугуванням при 6000 г протягом 20 хв. Лектини виділяють зі звільненої від клітин культуральної рідини (КР) шляхом висоловлювання сірчаноокислим амонієм при насиченні 70%, як описано раніше [9]. Одержані осад центрифугують при 6000 г протягом 20 хв, розчиняють в мінімальному об'ємі дистильованої води, діалізують проти останньої і прогрівають на водяній бані при температурі 65°C тричі протягом 30 хв. Термолабільні білки відділяють центрифугуванням при 5000 г протягом 20 хв; супернатант висушують і використовують для подальших

досліджень. Молекулярний комплекс Лектин 102–біс-похідне 5-метилурацилу отримують простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині.

Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності моно- і біс-похідних 5-метилурацилу, молекулярного комплексу біс-похідного 5-метилурацилу з Лектином 102 проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Для визначення середньотоксичної дози LD_{50} синтезованих сполук використовують експрес-метод В.Б. Прозоровського [10]. Дослідження проводять на білих нелінійних мишах-самцях вагою $22,0 \pm 2,0$ г; шлях введення – підшкірний. Результати досліду обраховують в альтернативній формі на 14 добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності біс-похідного 5-метилурацилу та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважають % гальмування росту пухлини – понад 50% [11]. Як модель застосовували перевивні моделі експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: Лімфосаркому Пліса та злоякісну гліобластому людини у вигляді гетеротрансплантатів пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана [12]. При лікуванні гліобластоми людини критерієм значення був відсоток гальмування росту гетеротрансплантату гліоми людини понад 25%. Курс лікувальних вливань становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення, згідно із правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним Центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4–1/5 LD_{50} . Результати обраховувалися через 24 години після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності біс-похідного 5-метилурацилу та його молекулярного комплексу, зазначені речовини розчиняли у фізіологічному розчині.

Результати та їх обговорення

За новими, розробленими нами методами синтезу, взаємодією фторотану у якості фторвмісткого синтону з 5-метилурацилом у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників (бензол–диметилформамід–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакофорними групами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$ (*I-III*), а при взаємодії іншого фторвмісткого синтону 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену з 5-метилурацилом в еквімолярних кількостях в системі розчинників (діетиловий ефір–диметилформамід–гексан–ацетон) синтезовано оригінальне похідне *IV*, (схема 1). Визначення одного з головних фармакологіч-



них індексів синтезованих сполук *I-IV* та молекулярного комплексу сполуки *I* з Лектином 102 гострої токсичності показало, що сполука *I* та її молекулярний комплекс належать до малотоксичних: ЛД₅₀ їх становить 515 мг/кг та 335 мг/кг, відповідно. Раніше встановлене значення ЛД₅₀ Лектину 102 дорівнює 248 мг/кг [9]. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 годин, блювота. Отже, токсичність молекулярного комплексу нижча за токсичність Лектину 102 і вища, ніж у біс-похідного *I*. Монопохідні *II-IV* належать також до малотоксичних сполук, ЛД₅₀ їх дорівнює 485 мг/кг, 479 мг/кг та 568 мг/кг, відповідно (табл. 1). Препарат порівняння 5-фторурацил належить до малотоксичних сполук та характеризується наступним значенням токсичності: ЛД₅₀ 5-фторурацилу складає 375 мг/кг. Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило біс-похідне загального анестетика фторотану та 5-метилурацилу *I*, як найбільш близьке за хімічною будовою до препарату порівняння 5-фторурацилу.

Біс-похідне *I* було досліджене нами в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана. Маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії біс-похідного *I* зменшилася до $1,85 \pm 0,091$ мг, що відповідає, за результатами морфологічного контролю, 29,8% гальмування росту пухлини. При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканинних реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною

Таблиця 1
Параметри токсичності сполук I-IV та молекулярного комплексу сполуки I з бактерійним лектином *Vacillus polytuxa* 102 KGU

№ п/п	Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Молекулярний комплекс	ЛД ₅₀ , мг/кг
1.	Сполука <i>I</i>	515	Сполука <i>I</i> + Лектин 102	335
2.	Сполука <i>II</i>	485	–	–
3.	Сполука <i>III</i>	479	–	–
4.	Сполука <i>IV</i>	568	–	–
5.	5-фторурацил (контроль)	375		

сполукою – біс-похідним *I* – в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин та рівнем гальмування їх росту. Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення біс-похідного *I* при пухлинах головного мозку.

Певний інтерес становило дослідження протипухлинної активності створеного нами молекулярного комплексу біс-похідного *I* з Лектином 102 на моделі експериментального пухлинного зросту – Лімфосаркомі Пліса.

Гальмування росту пухлини при застосуванні вказаного молекулярного комплексу сягало 62,5% за масою, а препарату порівняння – 5-фторурацилу відповідно 55% (критерій значущості $\geq 50\%$ гальмування пухлинного

росту). Необхідно вказати, що цей показник для Лектину 102 становить 50%.

Як показали досліди, молекулярний комплекс біс-похідного I з Лектином 102 має виражену здатність гальмувати експериментальний пухлинний рост, перевищуючи за протипухлинною дією у проведених дослідах препарат порівняння – 5-фторурацил.

Таким чином, можна зробити висновок, що біс-похідне I та його молекулярний комплекс з бактерійним лектином штаму *Bacillus polymyxa* 102 KGU, які мають високу протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного росту – Лімфосаркомі Пліса та злоякісній гліобластомі людини, значно перевищують протипухлинну активність препарату порівняння 5-фторурацилу, що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

Висновки

1. За новими, розробленими нами методами синтезу взаємодією фторотану або іншого фторвмісного синтону 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 5-метилурацилом в молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярних кількостях в умовах міжфазного каталізу

дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові моно- та біс-похідні 5-метилурацилу з фармакофорними групами.

2. Створено молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів – сапрофітною культурою *Bacillus polymyxa* 102 KGU (Лектин 102).

3. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 5-метилурацилу; молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з Лектином 102 належать до малотоксичних: значення LD_{50} їх знаходяться в інтервалі від 568 мг/кг та 335 мг/кг.

4. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана, на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень, зареєстровано виражений протипухлинний ефект біс-похідного 5-метилурацилу з відсотком гальмування пухлинного росту 29,8% (критерій значущості $\geq 25\%$).

Для молекулярного комплексу *Bacillus polymyxa* 102 KGU – $N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2-бром-2-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) виявлено значну протипухлинну дію відносно Ліфосаркоми Пліса з відсотком гальмування пухлинного росту 62,5% (критерій значущості $\geq 50\%$).

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. Orjales A. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeage, R. Rodes // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40, № 4. – P. 586-593.
5. Миджоян А.Л. Биологические свойства химических соединений / А.Л. Миджоян, Ю.З. Тер-Захарян. – Ереван: Изд. АН Арм.ССР, 1962. – Вып. 1. – 246 с.
6. Машковський Д.С. Засоби, які впливають на центральну нервову систему / Д.С. Машковський. – К.: Наукова думка, 1991. – С. 43-44.
7. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М. Ягупольский. – К.: Наукова думка, 1988. – С. 90-105.
8. Welchinska Hel.V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel.V. Welchinska, B. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharykina and al. // *Мікробіол. журн.* – 2003. – Т.65, №6. – С. 20-25.
9. Коваленко Э.А. Поиск продуцентов лектинов среди некоторых видов дрожжей / Э.А. Коваленко, С.С. Нагорная, Е.И. Гетьман и др. // *Мікробіол. журн.* – 2001. – Т.63, № 5. – С. 44-48.
10. 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.
11. 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.
12. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / [Под ред. Н.И. Переводчиковой, 2-ое изд. доп.]. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.

Відомості про авторів:

Вельчинська О.В., к. хім. н., доц. каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Шарикіна Н.І., д. мед. н., проф., зав. відділу онкофармакології Інституту фармакології та токсикології.

Ніженковська І.В., д. мед. н., зав. каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Коваленко Е.О., д. біол. н., ст. наук. співробітник Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного

Адреса для листування:

Вельчинська Олена Василівна. Україна, м. Київ, 02068, вул. Анни Ахматової, 16г, кв. 14.
Тел.: 585-52-81, (050) 501-12-87. E-mail: elena_wwu@ukr.net