

Тернопільський національний
педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

Наукові записки

Серія: біологія



4 (38)
2008

ЕКОЛОГІЯ І БІОТЕХНОЛОГІЯ

УДК 547.785.5 + 547.431.4

О.В. ВЕЛЬЧИНСЬКА¹, Н.І. ШАРИКІНА², Е.О. КОВАЛЕНКО³, В.В. ВІЛЬЧИНСЬКА¹

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
бульв.Т.Шевченка, 13, Київ, 01601

²Інститут фармакології та токсикології АМН України
вул.Ежена Потьє, 14, Київ, 03057

³Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України
вул.Академіка Заболотного, 154, Київ, 03143

ПОШУК ЗАСОБІВ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННОЇ ХВОРОБИ СЕРЕД НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИМЕТАБОЛІТІВ - БІС-ПОХІДНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛУ ТА ІМІДАЗОЛУ, ЇХ МОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПЛЕКСІВ З БАКТЕРІЙНИМИ ЛЕКТИНАМИ

Ключові слова: бактерійні лектини, бензімідазол, імідазол, фторотан, пухлини, краун-ефіри, міжфазний каталіз

Створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот, малих активних молекул, з метою інгібування пухлинного росту залишається одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби [18]. Чисельні роботи підтверджують актуальність досліджень цієї спрямованості [14].

Останнім часом значно зросла кількість досліджень синтезу нових похідних бензімідазолу та вивчення їх біологічної активності. Так, для піридо[1,2-а]-бензімідазолів описана їх анксиолітична активність, а нові 2-піперазинілбензімідазоли проявили властивості антагоністів 5-НТ₃ рецепторів [17].

Для ефірів 1-оксиметил- та 1-(2-оксиетил)-бензімідазолів виявлено вплив на центральну нервову систему (слабка депримируюча дія), на артеріальний тиск, вегетативні реакції. Сам бензімідазол є інгібітором пуринів, має протисудомну дію. Бензімідазол гальмує ріст бактерій, дріжджів, мікробів кишково-тифозної групи [5].

При введенні в положення 1 молекули бензімідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або протизапальною дією [1].

Введення галогенвмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [9,13].

Авторами роботи [3] описано метод введення до аліфатичного ланцюгу або ароматичного кільця фармакофорної групи -CF₂CHVrCl при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану (I) з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами, при цьому взаємодія фторотану з основою супроводжується елімінуванням фтористого водню та генеруванням проміжного продукту 2-бром-1,1-дифтор-2-хлоретилену (II), який безпосередньо реагує з молекулами спиртів при каталізі основою.

Даний метод введення фармакофорних груп в молекули було досліджено нами на молекулах поліфторовмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів та 5(6)-заміщених урацилів [8]. Означений метод дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

Мета даної роботи полягає в означенні преформованих пуринів або близьких до них за хімічною будовою гетероциклів, їх синтезі та вивченні хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено новий препаративний метод синтезу оригінальних гетероциклів на основі бензімідазолу або імідазолу з одного боку та фторзаміщеного загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) (I), досліджена протипухлинна активність та токсичність біс-похідного бензімідазолу як найбільш близької за хімічною будовою до пурину сполуки, на його основі створено молекулярний комплекс з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU з вираженими протипухлинними властивостями, досліджена його токсичність та протипухлинна активність.

Матеріал і методи досліджень

Об'єктами дослідження були нові гетероциклічні біс-похідні, синтезовані на основі незаміщених бензімідазолу або імідазолу та фторотану, молекулярний комплекс біс-похідного бензімідазолу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники одержували в такій спосіб: ацетонітрил переганяли над P_2O_5 , діетиловий ефір – над металевим натрієм. Диметилформамід та бензол переганяли у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany).

ГРХ проводили на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). Спектри 1H ЯМР записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у DMSO- d_6 з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

*N*_{(1),N}(1')-(2''-бром-2''-хлоретаніл)-біс-(імідазол) (III). Приготування розчину № 1. 0,47 г гідроксиду калію (0,008 моль), 0,047 г дибензо-18-краун-6-ефіру, 40 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С біля 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактору білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,57 г (0,008 моль) фторотану в 30 мл діетилового ефіру.

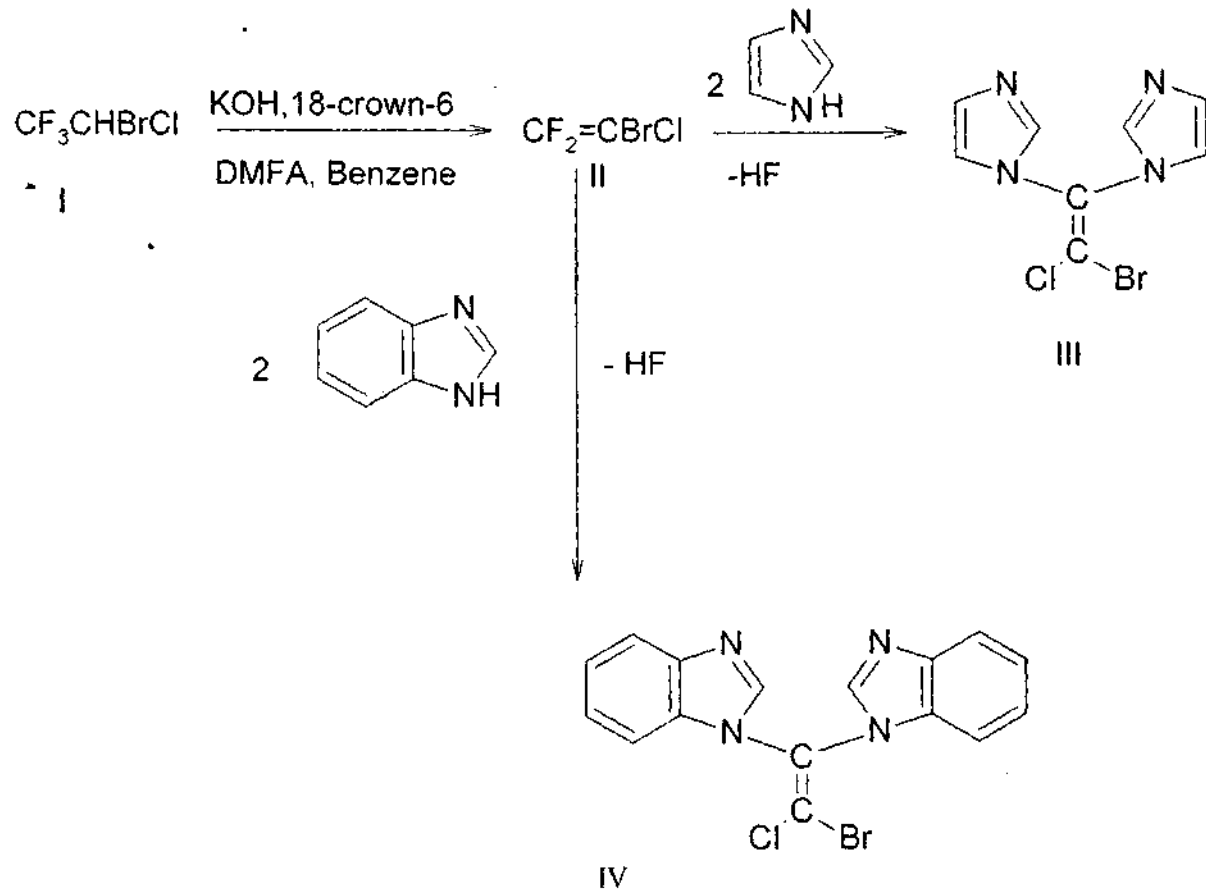
Приготування розчину № 2. 0,76 г (0,016 моль) імідазолу розчиняють в 20 мл сухого бензолу при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділільну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 80–90 °С 18 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок - осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,06 г (35 %). Т топ. 107-110 °С. Знайдено, %: С 34,99; Н 2,57; N 20,39. $C_8H_6BrClN_4$. Обчислено, %: С 35,1; Н 2,29; N 20,48. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550-690 (C-Hal), 3065-3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 7,298, 7,750 (4H, м., 4 x CH), 8,957 (2H, д., 2 x CH). Аналогічно синтезують сполуку *N*_{(1),N}(1')-(2''-бром-2''-хлоретаніл)-біс-(бензімідазол) (IV) із фторотану (0,003 моль) та бензімідазолу (0,006 моль) при перемішуванні та нагріванні реакційної суміші 11 годин при температурі 80–90 °С. Залишок - осад кип'ятять з 30 мл ацетонітрилу, фільтрують, промивають водою, ацетонітрилом, ефіром, потім сушать у вакуумі водострумного насосу. Синтезована сполука - кристалічний порошок кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації він розкладається до вихідного бензімідазолу. Вихід 0,6 г (53 %). Т пл. 222-225 °С. Знайдено, %: С 51,5; Н 3,0; N 14,65. $C_{16}H_{10}BrClN_4$. Обчислено, %: С 51,43; Н 2,7; N 14,9. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550-850 (C-Cl, C-Br), 650-900 (Ph), 1450 (cis-C=C-), 1600-1680 (trans-C=C-), 3000-3100 (Ph). 1H ЯМР: 7,301-8,96 (10H, м., 2 Ph, 2 Heterocycles, -N=CH-).

Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки (IV) було відібрано найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів: сапрофітна культура *Bacillus polymyxa* 102 KGU з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізолюваний з ґрунту. Раніше з культуральної рідини одержано препарати позаклітинних лектинів з високою питомою активністю (13232-16845 ГАО), виходом по активності до 97% та ступеню очистки від 20,7 до 28,8 раз [4]. Культивування бактерій проводили 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 відділяли центрифугуванням при 6000 g протягом 20 хв. Лектини виділяли зі звільненої від клітин культуральної рідини (КР) шляхом висолювання сірчанокислим амонієм при насиченні 70%, як описано раніше [6]. Одержані осаді центрифугували при 6000 g протягом 20 хв., розчиняли в мінімальному об'ємі дистильованої води, діалізували проти останньої і прогрівали на водяній бані при температурі 65°C тричі протягом 30 хв. Термолабільні білки відділяли центрифугуванням при 5000 g протягом 20 хв.; супернатант висушували і використовували для подальших досліджень. Молекулярний комплекс: бактерійний лектин-біс-похідне бензімідазолу отримували простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1 : 1 у фізіологічному розчині.

Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності біс-похідного бензімідазолу та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Вивчення параметрів гострої токсичності проводили у дослідах на білих нелінійних мишах - самцях з масою тіла 22 ± 2 г та щурах-самцях з масою тіла 160 ± 20 г при внутрішньоочеревинному шляху введення. Результати досліду обраховували у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистичну обробку проводили по В.Б. Прозоровському та ін. [7]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності біс-похідного бензімідазолу та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважалось % гальмування росту пухлини – понад 50% [12]. У якості моделей було застосовували перевивні моделі експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: Лімфосаркома Пліса та злоякісна гліобластома людини з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана [10,11]. При лікуванні гліобластоми критерієм активності був відсоток гальмування росту гетеротрансплантанту - гліоми людини більш, ніж 25%. Курс лікувальних впливів становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення, згідно із правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним Центром МОЗ України, у інтервалі доз 1/4 – 1/5 ЛД₅₀. Результати обраховувалися через 24 години після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності молекулярного комплексу, зазначений молекулярний комплекс розчиняли у фізіологічному розчині та вводили одноразово при внутрішньоочеревинному шляху введення.

Результати досліджень та їх обговорення

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



Досліджена токсичність сполуки $\text{N}_{(1)},\text{N}_{(1')}\text{-}(2''\text{-бром-}2''\text{-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол)}$ (IV) та її молекулярного комплексу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Препарат порівняння - 5-фторурацил відноситься до середньотоксичних сполук та характеризується наступними значенням токсичності: LD_{50} 5-фторурацилу складає 372 мг/кг. Доза введеної речовини внутрішньоочеревинним способом становила від 235 до 282 мг/кг. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1 - 2 годин, блювота. Як показали досліди, сполука (IV) та її молекулярний комплекс з бактерійним лектином відносяться до середньотоксичних: LD_{50} їх становить 282 мг/кг та 235 мг/кг відповідно, (табл.1).

Таблиця 1

Параметри токсичності сполуки (IV) та її молекулярного комплексу бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU у порівнянні з 5-фторурацилом

Сполука, препарат порівняння	LD_{50} (миші, мг/кг)	Молекулярний комплекс, препарат порівняння	LD_{50} (миші, мг/кг)
$\text{N}_{(1)},\text{N}_{(1')}\text{-}(2''\text{-бром-}2''\text{-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол)}$ (IV)	282	<i>Bacillus polymyxa</i> 102KGU- $\text{N}_{(1)},\text{N}_{(1')}\text{-}(2''\text{-бром-}2''\text{-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол)}$	235
5-фторурацил	372	5-фторурацил	372

Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило похідне загального анестетика фторотану та бензімідазолу (IV), як найбільш близької за хімічною будовою до пурину сполуки. Згідно зауваженням клініцистів, фторотан є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих [15,16]. Саме ця сполука - $\text{N}_{(1)},\text{N}_{(1')}\text{-}(2''\text{-бром-}2''\text{-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол)}$ (IV) була вивчена в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана [10,11].

ЕКОЛОГІЯ І БІОТЕХНОЛОГІЯ

Маса гетеротрансплантанту пухлини після дії сполуки $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (IV) зменшилася до $1,51 \pm 0,102$ мг, що складає 43,8% гальмування росту пухлини, (табл.2).

Таблиця 2

Противухлинна активність сполуки $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (IV) при застосуванні у мишей-носіїв пухлин

Сполука	Зменшення маси гетеротрансплантанту пухлини, мг	Гальмування росту пухлини, %
Гетеротрансплантанти злоякісної гліоми людини		
$N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлор-етеніл)-біс-(бензімідазол) (IV)	$1,51 \pm 0,102$	43,8

При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканевих реакцій пухлини при лікуванні потенційною противухлинною сполукою (IV) в умовах субклітинного тестування встановлена залежність між вираженими регресивними змінами пухлин та рівнем гальмування їх росту.

На підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень в умовах субкапсулярного тестування встановлено виражений противухлинний ефект на пухлинну клітину сполуки $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (IV) з відсотком гальмування - 43,8%, що підтверджено при проведенні морфологічного контролю. Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення сполуки (IV) при пухлинах головного мозку.

Певний інтерес становило дослідження противухлинної активності створеного нами молекулярного комплексу сполуки (IV) з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU на моделі експериментального пухлинного зросту - Лімфосаркомі Пліса, оскільки раніше нами було досліджено аналогічні молекулярні комплекси на основі 5(6)-заміщених урацилів та бактерійних лектинів на вказаній моделі пухлини та отримано позитивні результати, [2], (табл.3).

Таблиця 3

Специфічна противухлинна активність молекулярного комплексу сполуки (IV) з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU порівняно з 5-фторурацилом на Лімфосаркомі Пліса

Молекулярний комплекс	Доза, мг/кг	Середня маса пухлин, контроль, г	Середня маса пухлин, дослід, г	Гальмування росту пухлин, %
Лімфосаркома Пліса				
<i>Bacillus polymyxa</i> 102KGU - $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (IV)	35	$13,9 \pm 1,93$	$2,5 \pm 1,3$	80,0
5-фторурацил	35	$13,9 \pm 1,93$	$2,5 \pm 1,3$	55,0

Гальмування росту пухлини при застосуванні молекулярного комплексу: *Bacillus polymyxa* 102 KGU - $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (IV) сягало 80,0% за масою, а препарату порівняння – 5-фторурацилу відповідно 55,0% (критерій значущості $\geq 50,0\%$ гальмування пухлинного росту). Як показали досліди, молекулярний комплекс має виражену здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст, перевищуючи за противухлинною дією у проведених дослідах препарат порівняння – 5-фторурацил.

Висновки

Отже, сполука $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (IV) та її молекулярний комплекс з бактерійним лектином штаму *Bacillus polymyxa* 102 КДУ, що мають високу противухлинну активність на деяких штаммах пухлинної хвороби, а саме: на моделях експериментального пухлинного росту - Лімфосаркомі Пліса та злоякісній гліобластомі людини з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний

ЕКОЛОГІЯ І БІОТЕХНОЛОГІЯ

матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана, значно перевищують протипухлинну активність препарату порівняння 5-фторурацилу та відносяться до менш токсичних сполук, ніж відомий препарат 5-фторурацил, що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

1. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию / Барлоу Р. - М.: Изд. ин. лит., 1959. – 107с.
2. Вельчинська О.В. Пошук засобів лікування пухлинної хвороби шляхом створення нових антиметаболітів піримідинового обміну - біс-похідних 5(6)-замішених урацилів та їх молекулярних комплексів з бактерійними лектинами / О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна, Е.О. Коваленко // Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту ім. В. Гнатюка. Сер.: біологія. - 2008. - № 1 (35). – С. 62-68.
3. Герус И.И. 1-Алкокси (арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтаны / И.И. Герус, М.Т. Колычева, Ю.Л. Ягупольский, В.П. Кухарь // Журн. орг. хим. - 1989. - Т. 25. - С. 2020-2021.
4. Коваленко Э.А. Внеклеточные лектины бактерий / Э.А. Коваленко // Микробиол. журн. - 1990. - Т.52, № 3. - С. 92-99.
5. Мнджоян А.Л. Биологические свойства химических соединений / А.Л. Мнджоян, Ю.З. Тер-Захарян. - Ереван: Изд. АН Арм. ССР, 1962. – Вып. 1. – 246 с.
6. Подгорский В.С. Лектины бактерий / Подгорский В.С., Коваленко Э.А., Симоненко И.А. - К.: Наук. думка, 1992. - 203 с.
7. 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.
8. Радченко О.А. 2-Бром-1,1 -дифтор-2-хлорэтирование ацетиленовых спиртов / О.А. Радченко, Е.В. Прошакова, А.Я. Ильченко // Журн. орг. хим. – 1991. – Т.27. – С. 2231-2232.
9. Соединения фтора. Синтез и применение / [под ред. Н. Исикава]. – М.: Мир, 1990. – 265с.
10. Шарикіна Н.І. Провести поглиблене вивчення протипухлинної активності та механізмів дії нових ФАР похідних монофосфонатів / Н.І. Шарикіна, М.І. Голубов, О.О. Сергієнко, А.С. Семеніхіна // К.: Звіт про науково-дослідну роботу ІФТ АМН України. № ДР 0103U000412.- 2005. - 271 с.
11. Шарикіна Н.І. Розробити новий протипухлинний та протиметастазний засіб на основі фосфорильованого урацилу ФП-8 / Н.І. Шарикіна, М.І. Голубов // К.: Звіт про науково-дослідну роботу ІФТ АМН України. № ДР 0106U000871. - 2006. - 176 с.
12. 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.
13. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Ягупольский Л.М.- Киев: Наук. думка, 1988. – 105 с.
14. 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.
15. Brody G.L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G.L. Brody, R.B. Sweet // Anesthesiol. - 1963. - Vol. 24. - P. 29-37.
16. Brown B.R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B.R. Brown, I.G. Sipes // Biochem. Pharmacol. - 1977. - Vol. 26. - P. 2091-2094.
17. 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.
18. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda et al. // Annals. of oncol. - 2004. - Vol.15. - P. 1025-1032.

O.V. Welchinska, N.I. Sharykina, E.O. Kovalenko

O.O. Bogomolec national medical university, Ukraine, Kyiv

Institute of pharmacology and toxicology of AMS of Ukraine, Kyiv

D.K. Zabolotnyj institute of microbiology and virology NAS of Ukraine, Kyiv

SEARCH OF ANTITUMOUR MEDICAL DRUGS IN THE MIDDLE OF NEW POTENTIAL ANTI-METABOLITES– BIS-DERIVATIVES OF BENZIMIDA-ZOLE AND IMIDAZOLE, THEIR MOLECULAR COMPLEXES WITH BACTERIAL LECTINS

- A new convenient method for the preparation of heterocyclic bis-adducts of benzimidazole and imidazole with florotan (2-bromo-1,1,1-trifluoro-2-chloroethane) is described. The reactions are catalysed by the 18-crown-6-complex. The critical toxicity and antitumour activity of the new heterocyclic bis-adducts which synthesized, their molecular complexes with saprophytic strains *Bacillus polymyxa* 102 KGU extracellular lectins were studies. It was discovered that compound $N_{(1)},N_{(1')}$ -(2"-bromo-2"-chloroethenyl)-bis-(benzimidazole) apply to a few toxic preparations and have an expression antitumour action on the tumour glioblastome of man. Growth relaxation of the tumour mass was 43,8 %.

A strongly antitumour effect of the new molecular complex (*Bacillus polymyxa* 102KGU– $N_{(1)},N_{(1')}$ -(2"-bromo-2"-chloroethenyl)-bis-(benzimidazole) has been discovered: growth relaxation of Lymphosarcoma Plisa tumour mass was 80,0%.

Рекомендує до друку

Надійшла 16.06.2008

О.Б. Столяр

УДК 581:504(477.85)

С.С. КОСТИШИН¹, О.О. ПЕРЕПЕЛИЦЯ²

¹Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича

вул. Коцюбинського, 2, Чернівці, 58012

²Буковинський державний медичний університет

площа Театральна, 2, Чернівці, 58000

**ВПЛИВ МЕГА- ТА МЕЗОРЕЛЬЄФУ НА ВМІСТ ФЛУОРИДІВ
У СИСТЕМІ ҐРУНТ-РОСЛИНА**

Ключові слова: рослини, флуориди, поглинання, макрорельєф, мезорельєф

Вплив абіотичних факторів на рослини значною мірою залежить від топографічних характеристик території, які впливають на клімат і особливості розвитку ґрунтів [1].

Прийнято розрізняти три категорії рельєфу - макрорельєф, мезорельєф і мікрорельєф. У топографії ґрунтового покриву мезорельєфу належить головна роль. Основне значення елементів мезорельєфу полягає в перерозподілі зональних факторів [2]. Гіротермічний режим біотопів визначається зональністю в розподілі температур та вологи по земній кулі. Як відомо, результатом цього є природні зони, що змінюють одна одну з віддаленням від екватора. В умовах пересіченої місцевості при різних нахилах та експозиціальних схилах кількість одержаної прямої сонячної радіації змінюється. На південних схилах добові суми тепла сонячної радіації більші, а на північних схилах – менші порівняно з горизонтальними територіями. Таке азональне розподілення мікрокліматичних умов тісно пов'язане з особливостями розподілення ґрунтового покриву та рослинності [3].

Метою дослідження є вивчення впливу макро- та мезорельєфу на нагромадження флуоридів у системі ґрунт-рослина.