

Ю. І. Губський<sup>1</sup>, чл.-кор. АМН України, д-р мед. наук, проф.,О. В. Вельчинська<sup>1</sup>, канд. хім. наук, доц.,Н. І. Шарикіна<sup>2</sup>, д-р мед. наук, проф.,Е. О. Коваленко<sup>3</sup>, д-р біол. наук

## ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ МОЛЕКУЛИ 6-МЕТИЛУРАЦИЛУ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЙОГО НОВИХ ПОХІДНИХ

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,<sup>2</sup>Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ,<sup>3</sup>Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, Київ

### Вступ

Пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю є сьогодні цілком закономірними. 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 із перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот. Наявність цих речовин в організмі людини й обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму. Вивчається також використання малих активних молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту [1].

Кількість досліджень у напрямку синтезу нових похідних 5- або 6-заміщених урацилів, вивчення їхньої біологічної активності збільшується [2–5].

Експериментально встановлено, що деякі сполуки — похідні піримідину (метилурацил, пентоксил та інші) проявляють анаболічну й антиката-

болічну 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 молекул 5(6)-заміщених урацилів за допомогою введення галоген(фтор)-вмісних фармакофорів призводить до підвищення їх розчинності в ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку з легкістю їх транспорту в організмі, а також наближає їх за хімічною будовою до відомого протипухлинного препарату 5-фторурацилу [7]. Метод введення фармакофорних груп у молекули був досліджений нами на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів [8]. Описаний нами метод дозволяє отримувати селективно поліфункціональні молекули з потенційними біологічними властивостями.

**Мета** даної роботи полягає в хімічній модифікації молекули 6-метилурацилу з подальшим вивченням біологічної активності нових синтезованих похідних 6-метилурацилу, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі 6-метилурацилу, а також фторвмісних

синтонів — загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) або 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену, досліджена протипухлинна активність і токсичність деяких із синтезованих похідних 6-метилурацилу; на основі біс-похідного 6-метилурацилу створено молекулярний комплекс з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU з вираженими протипухлинними властивостями, досліджена його токсичність і протипухлинна активність.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єкти дослідження: нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 6-метилурацилу та фторотану або 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену як фторвмісних синтонів; молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники дістають таким способом: ацетонітрил переганяють над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 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 у

системі ацетонітрил-гексан 2 : 1. Газорідинну хроматографію (ГРХ) проводять на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Німеччина). Інфрачервоні (ІЧ) спектри записують на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Німеччина). Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР записують на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Швейцарія), "Varian T-60" (виробник "Varian", США) з робочою частотою 200–132 МГц у  $\text{DMSO-d}_6$  із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-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 °С близько 15 хв 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 (0,0089 моль) 6-метилурацилу розчиняють у 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 °С 6 год, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок — осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір — гексан (1 : 1) і сушать у вакуумі водоструминного насоса. Сполука I — кристалічний порошок кремове забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,05 г (43 %).  $T_{\text{топл}}$  286–289 °С. Знайдено, %: С 38,80; Н 3,2; N 14,8.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4\text{O}_4$ .

Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38; ІЧ-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 515, 550, 690, 850 (C-Cl, C-Br); 960–970 (trans -C=C-); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 ( $\text{CH}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР: 2,004 (6H, с.,  $2\text{CH}_3$ ); 5,313 (2H, с.,  $2\text{C}_{(5)}\text{H}$ ); 10,832 (2H, д.,  $2\text{N}_{(3)}\text{H}$ ,  $J_{\text{H,H}}^4$  9,6 Гц).

Аналогічно синтезують сполуки:  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил (II),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (III) із 1,54 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 6-метилурацилу.

Сполука II — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,73 г (31 %).  $T_{\text{топл}}$  280–283 °С. Знайдено, %: С 27,5; Н 1,9; N 9,3; Br 26,25.  $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32; ІЧ-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 ( $\text{CH}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР: 1,74 (3H, с.,  $\text{CH}_3$ ); 7,26 (H, с.,  $\text{C}_{(5)}\text{H}$ ); 10,620 (H, с.,  $2\text{N}_{(3)}\text{H}$ ). Сполука III — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,16 г (15 %).  $T_{\text{топл}}$  274–277 °С. Знайдено, %: С 30,12; Н 2,08; N 9,87.  $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{O}_3$ . Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0; ІЧ-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 ( $\text{CH}_3$ ); 3200–3400 (OH);  $^1\text{H}$  ЯМР: 1,74 (3H, с.,  $\text{CH}_3$ ); 7,26 (H, с.,  $\text{C}_{(5)}\text{H}$ ); 10,62 (H, с.,  $2\text{N}_{(3)}\text{H}$ ); 11,03 (H, с., OH).

1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(6'-метилуридил- $N_{(1)}$ )-етилен (IV).

**Приготування розчину № 1:** 6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють у 250 мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну лійку 43,0 г діетилового ефіру малонової кислоти (40 мл; 0,268 моль) і 62,0 г трифтороцтової кислоти (40 мл; 0,543 моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ятять суміш протягом 6 год, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок — склоподібну масу білого кольору заливають діетиловим ефіром. Осад бі-

лого кольору (продукт А), що випадає, відфільтровують і використовують на наступній стадії реакції.

**Приготування розчину № 2:** 8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняють у 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі, додають 6 г (0,0287 моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш нагрівалася та набувала молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішують із кип'ятінням 5 год, охолоджують; осад, що утворився, відфільтровують і промивають дихлоретаном, відганяють розчинник простою перегонкою. Залишок — масло очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Вихід 6,31 г (80 %).  $T_{\text{кип}}$  56–59 °С (25 мм рт. ст.),  $n_{\text{D}}^{25}$  1,3010. Знайдено, %: С 39,36; Н 3,67; F 20,75.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 39,37; Н 3,64; F 20,76.

**Приготування розчину № 3.** До суміші 0,87 г (0,0069 моль) 6-метилурацилу в 30 мл диметилформаміду безводного та 0,71 г (0,94 мл; 0,0069 моль) триетиламіну безводного додають краплями 1,92 г (0,0069 моль) продукту В у 10 мл діетилового ефіру безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60–70 °С. Кип'ятять суміш протягом 2 год, фільтрують гарячий розчин і відділяють осад  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HCl}$ , розчинники відганяють у вакуумі. Залишок — масло жовтого забарвлення заливають гексаном і кип'ятять, зливають гексан декантацією, заливають ацетоном, осад біло-кремового забарвлення випадає із ацетону (продукт С — IV). Вихід 0,80 г (33 %).  $T_{\text{топл}}$  270–273 °С. Знайдено, %: С 46,13; Н 4,08; N 7,59.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_6$ . Обчислено, %: С 46,18; Н 4,15; N 7,68; ІЧ-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 400, 415, 470, 560 ( $\text{CF}_3$ ); 600–800 (Heterocycl.); 905, 995, 1180, 1230, 1295 ( $\text{CF}_3$ ); 1050–1150 ( $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 1300–1600 (Heterocycl.); 1315, 1600 (C=C); 1710, 1715, 1735 (C=O); 3010–3080 (Heterocycl.);  $^1\text{H}$  ЯМР: 1,18 (6H, т.,  $J_{\text{H,H}}^3$  7,0 Гц,  $2\text{CH}_3$ ); 1,87 (3H, с.,  $\text{CH}_3$  при  $\text{C}_{(6)}\text{H}$ ); 3,737–

4,315 (4H, м.,  $J_{\text{H,H}}^3$  7,0 Гц, 2OCH<sub>2</sub>); 6,26 (1H, д.,  $J_{\text{H,H}}^2$  10,0 Гц, C<sub>(5)</sub>H); 8,59 (1H, с., N<sub>(3)</sub>H).

Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки **I** було відібрано найактивніший продуцент позаклітинних лектинів: сапрофітну культуру *Bacillus polymyxa* 102 KGU (лектин 102) з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізольовану з ґрунту. Раніше з культуральної рідини одержано препарати позаклітинних лектинів з високою питомою активністю (13 232–16 845 ГАО), виходом за активністю до 97 % і ступенем очищення від 20,7 до 28,8 разу [9]. Культивування бактерій проводять періодичним способом на гойдалках при температурі 37 °С у колбах Ерленмейєра з робочим об'ємом 100 мл на оптимізованому для спрямованого біосинтезу лектинів середовищі Гаузе відповідного складу, г/л: бульйон 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 висолювання сірчанокислим амонієм при насиченні 70 %, як описано раніше [9].

Одержані осаді центрифугують при 6000 г протягом 20 хв, розчиняють у мінімальному об'ємі дистильованої води, діалізують проти останньої та прогрівають на водяній бані при температурі 65 °С тричі протягом 30 хв. Термолабільні білки відділяють центрифугуванням при 5000 г протягом 20 хв; супернатант висушують і використовують для подальших досліджень. Молекулярний комплекс: біс-похідне 6-метилурацилу — лектин 102 отримують простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1 : 1 у фізіологічній розчині.

Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності моно- і біс-похідних 6-метилурацилу, молекулярного комплексу біс-похідного 6-метилурацилу з лектином 102 проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Для визначення середньотоксичної дози ЛД<sub>50</sub> синтезованих сполук використовують експрес-метод В. Б. Прозоровського [10]. Дослідження проводять на білих нелінійних мишах-самцях масою (22,0±2,0) г; шлях введення — підшкірний.

Результати досліду обраховують в альтернативній формі на 14-ту добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності біс-похідного 6-метилурацилу та його молекулярного комплексу з Лектином 102 прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважають процент гальмування росту пухлини, який дорівнює 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) у підкапсульному тесті за методом Богдана [12].

При лікуванні гліобластоми людини критерієм значення був відсоток гальмування росту гетеротрансплантата гліоми людини понад 25 %. Курс лікувальних вливань становив 6 уведень через добу при внутрішньоочередивному шляху введення, згідно з правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним Центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4–1/5 ЛД<sub>50</sub>. Результати обраховували через 24 год

після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності біс-похідного 6-метилурацилу та його молекулярного комплексу зазначені речовини розчиняли у фізіологічній розчині.

### Результати дослідження та їх обговорення

За новими, розробленими нами, методами синтезу взаємодією фторотану як фторвмісного синтону з 6-метилурацилом у молярному співвідношенні 1 : 2 та 1 : 1 у 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<sub>2</sub>–CHBrCl, –(HO)C=CBrCl (**I–III**), а при взаємодії іншого фторвмісного синтону 1,1-дітилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 6-метилурацилом в еквімолярних кількостях у системі розчинників (діетиловий ефір — диметилформамід — гексан — ацетон) синтезовано оригінальне похідне **IV** (рисунк).

Визначення одного з головних фармакологічних 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: їх ЛД<sub>50</sub> становить 495 мг/кг та 338 мг/кг відповідно. Раніше встановлене значення ЛД<sub>50</sub> лектину 102 дорівнює 248 мг/кг. При вивченні клінічної картини впливу лектину 102 в токсичних дозах на організм тварин відмічається поява тонічних і клонічних судом та парез задніх кінцівок [9]. У наших дослідках у лабораторних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 год, блювання. Отже, токсичність молекулярного комплексу нижча за токсичність лектину 102 і вища, ніж у біс-похідного **I**. Монопохідні **II–IV** також належать до



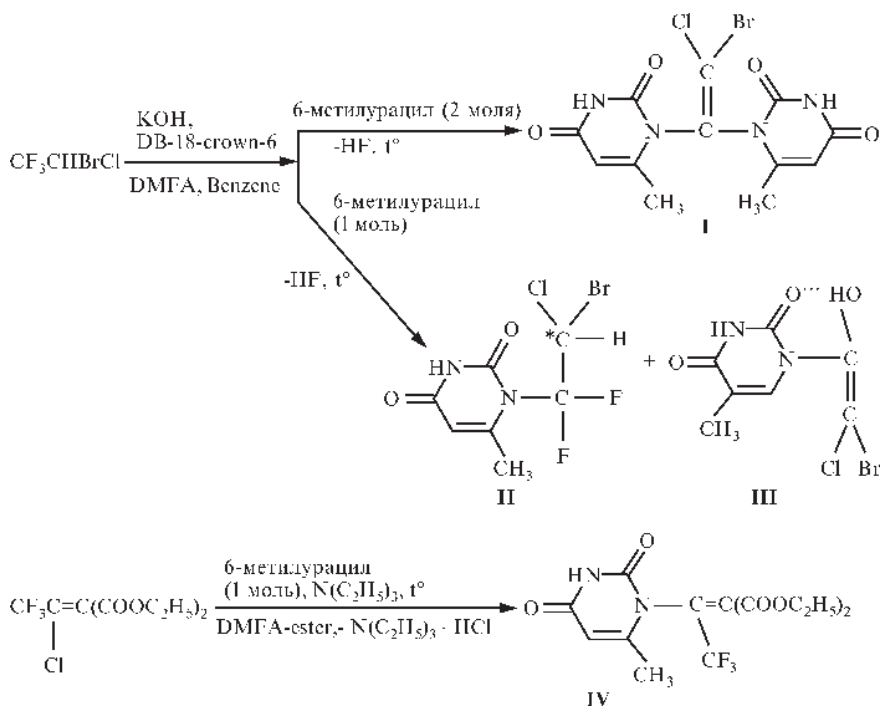


Рисунок. Моно- та біс-похідні 6-метилурацилу

малотоксичних сполук, їх  $\text{LD}_{50}$  дорівнює 480 мг/кг, 465 мг/кг та 580 мг/кг відповідно (табл. 1).

Препарат порівняння 5-фторурацил належить до малотоксичних сполук і характеризується таким значенням токсичності:  $\text{LD}_{50}$  5-фторурацилу становить 375 мг/кг.

Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило біс-похідне загального анестетика фторотану та 6-метилурацилу **I** як найбільш близьке за хімічною будовою до препарату порівняння 5-фторурацилу.

Крім того, згідно з зауваженнями клініцистів, фторотан є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих [13; 14].

Біс-похідне **I** було досліджене нами в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана. Маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії біс-похідного **I** зменшилася до  $(1,890 \pm 0,091)$  мг, що відповідає за результатами морфологічно-

го контролю 30,41 % гальмування росту пухлини.

При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканинних реакцій пухлини при лікуванні потенційною

протипухлинною сполукою — біс-похідним **I** в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин і 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 росту — лімфосаркомі Пліса.

Гальмування росту пухлини при застосуванні вказаного молекулярного комплексу сягало 62,0 % за масою, а препарату порівняння — 5-фторурацилу відповідно 55,0 % (критерій значущості  $\geq 50$  % гальмування пухлинного росту). Необхідно вказати, що цей показник для лектину 102 становить 50,0 % (табл. 2).

Таблиця 1

Параметри токсичності сполук **I-IV** та молекулярного комплексу сполуки **I** з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU порівняно з 5-фторурацилом

Сполука	$\text{LD}_{50}$ , мг/кг	Молекулярний комплекс	$\text{LD}_{50}$ , мг/кг
<b>I</b>	495	Сполука <b>I</b> + лектин 102	338
<b>II</b>	480	—	—
<b>III</b>	465	—	—
<b>IV</b>	580	—	—
5-фторурацил (контроль)	375		

Таблиця 2

Протипухлинна активність молекулярного комплексу сполуки **I** з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU на лімфосаркомі Пліса порівняно з 5-фторурацилом,  $\text{M} \pm \text{m}$

Молекулярний комплекс	Доза, мг/кг	Середня маса пухлин, контроль, г	Середня маса пухлин, дослід, г	Гальмування росту пухлин, %	Індекс ефективності	Селезінковий коефіцієнт
Біс-похідне <b>I</b> + лектин 102	24	$13,90 \pm 1,93$	$1,80 \pm 0,09$	62,0	2,67	0,71
Лектин 102				50,0		
5-фторурацил (контроль)				55,0		

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

Таким чином, можна зробити висновок, що біс-похідне I і його молекулярний комплекс із 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.

Монопохідні 6-метилурацилу II–IV належать до малотоксичних сполук, але можуть бути перспективними в подальших біологічних дослідженнях завдяки наявності в молекулах подібних за хімічною будовою до біс-похідного I фрагментів.

### Висновки

1. За новими, розробленими нами, методами синтезу взаємодією фторотану або іншого фторвмісного синтону 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 6-метилурацилом у молярному співвідношенні 1 : 2 або еквімолярних кількостях у системах розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) або (діетиловий ефір — диметилформамід — гексан — ацетон) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові моно- та біс-похідні 6-метилурацилу з фармакоформними групами  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-(HO)C=CBrCl$ ,  $-(CF_3)C=C(COOC_2H_5)_2$ .

2. Будову та склад синтезованих сполук — моно- та біс-

похідних 6-метилурацилу підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-,  $^1H$  ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

3. Створено молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів — сапрофітною культурою *Bacillus polymyxa* 102 KGU (лектин 102).

4. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 6-метилурацилу; молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з лектином 102 належать до малотоксичних: значення їх ЛД<sub>50</sub> знаходяться в інтервалі 580–338 мг/кг.

5. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана, на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень, зареєстровано виражений протипухлинний ефект біс-похідного 6-метилурацилу з відсотком гальмування пухлинного росту 30,41 % (критерій значущості  $\geq 25$  %).

6. Для молекулярного комплексу:  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) — *Bacillus polymyxa* 102 KGU виявлено значну протипухлинну дію щодо лімфосаркоми Пліса з відсотком гальмування пухлинного росту 62,0 % (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 oncology*. — 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. 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.

4. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT<sub>3</sub> antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeage, R. Rodes // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40 (4). — P. 586-593.

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. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М. : ООО «Издательство Новая Волна», 2002. — Т. 2. — С. 160-161.

7. Ягупольский Л. М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л. М. Ягупольский. — К. : Наук. думка, 2006. — С. 90-105.

8. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel. V. Welchinska, B. Piecuszak, E. A. Kovalenko [et al.] // *Мікробіологічний журнал*. — 2003. — Т. 65, № 6. — С. 20-25.

9. Коваленко Э. А. Внеклеточные лектины бактерий / Э. А. Коваленко. // Там же. — 1990. — Т. 52, № 3. — С. 92-99.

10. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровский, В. М. Демченко // *Фармакология и токсикология*. — 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. Розробити новий протипухлинний та протиметастатичний засіб на основі фосфорильованого урацилу ФП-8 : звіт про НДР ІФТ АМН України ; викон. Шарикіна Н. І., Голубов М. І. — К., 2006. — 176 с. — № ДР 0106U000871.

13. Brody G. L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G. L. Brody, R. B. Sweet // *Anesthesiology*. — 1963. — Vol. 24. — P. 29-37.

14. Brown B. R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B. R. Brown, I. G. Sipes // *Biochem. Pharmacol.* — 1977. — Vol. 26. — P. 2091-2094.

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

Ю. І. Губський, О. В. Вельчинська, Н. І. Шарикіна, Е. О. Коваленко

ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ МОЛЕКУЛИ 6-МЕТИЛУРАЦИЛУ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЙОГО НОВИХ ПОХІДНИХ

Описані нові препаративні методи синтезу в умовах каталізу 18-краун-6-комплексом оригінальних гетероциклів на основі 6-метилурацилу і фторвмісних синтонів.

Одержано молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з протипухлинним бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU.

Виявлено значний протипухлинний ефект біс-похідного 6-метилурацилу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини з відсотком гальмування росту пухлини 30,41 % (критерій значущості  $\geq 25$  %). Високий протипухлинний ефект молекулярного комплексу (біс-похідне 6-метилурацилу — бактерійний лектин *Bacillus polymyxa* 102 KGU) зареєстрований на пухлині лімфосаркоми Пліса: гальмування росту пухлини сягало 62,0 % (критерій значущості  $\geq 50$  %).

**Ключові слова:** бактерійний лектин, 6-метилурацил, фторотан, пухлина.

UDC 547.854.4+547.431.4+547.96

Yu. I. Gubskiy, O. V. Velchinska, N. I. Sharykina, E. O. Kovalenko

CHEMICAL MODIFICATIONS OF MOLECULAR OF 6-METHYLURACILE AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF ITS NEW DERIVATIVES

New convenient methods for the preparation with 18-crown-6-complex as catalyst of original heterocycles on the base of 6-methyluracile and fluorine containing sintones.

Molecular complex of the bis derivative of 6-methyluracile and antitumour bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU was obtained.

A strongly antitumour effect of bis derivative of 6-methyluracile on the heterotransplantates of human glioma cancer with percents of growth relaxation of cancer 30,41% has been revealed (the criteria of importance  $\geq 25$ %). A strongly antitumour effect of molecular complex (bis derivative of 6-methyluracile — bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU) on Lymphosarcoma Plissa tumour with growth relaxation of tumour mass 62,0% (the criteria of importance  $\geq 50$ %) has been registered.

**Key words:** bacterial lectine, 6-methyluracile, fluorotan, tumour.

УДК 616.72-06-018.36-002

Л. Н. Єфременкова, канд. мед. наук

## ПЕРЕБІГ ОСТЕОАРТРОЗУ ЗА НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ СИНОВІТУ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Вивчення особливостей патогенезу і факторів, що впливають на прогресування остеоартрозу (ОА) колінних суглобів, є актуальним питанням внутрішньої медицини. Остеоартроз — одна з найпоширеніших хвороб опорно-рухового апарату, його зустрічальність збільшується з віком і досягає у віковій групі старше 60 років 13 %. У зв'язку зі збільшенням випадків цього захворювання у популяції людей похилого віку, прогнозується подальший ріст його розповсюдженості [1].

Прямо ОА на тривалість життя не впливає, але значно погіршує його якість. Крім того, ОА, як і респіраторні вірусні інфекції, займає одне з перших місць серед причин тимчасової та

стійкої втрати працездатності. Цей факт, поряд із частою зустрічальністю хвороби, призводить до значних економічних втрат за рахунок витрат на лікування та виплат по інвалідності [1].

Сьогодні вже визначені фактори прогресування ураження суглобів при ОА — це: генетичні фактори, особливості перебігу (наявність вузликів Гебердена), вік, стать, маса тіла, дієта з недостатнім вмістом антиоксидантів і вітаміна D [2]. Однак серед виявлених факторів мало модифікованих, тому Європейська антиревматична ліга (EULAR) у своїх рекомендаціях ставить завдання про подальше вивчення патогенетичних механізмів виникнення та прогресування ОА, маркерів прогресування і факторів, які

сприяють зменшенню ураження суглобового хряща при ОА [3; 4].

Ураження суглобового хряща при даному захворюванні носять необоротний характер, а пов'язаний з цим больовий синдром стає більш вираженим із прогресуванням ураження. Тому одним із найбільш ефективних методів уповільнення погіршення якості життя у хворих на ОА є профілактика стоншення суглобового хряща і пов'язаного з цим явищем больового синдрому.

Відомо, що запальний процес у суглобі спричинює ураження хрящової тканини за рахунок того, що біологічно активні речовини, які виділяються у процесі запалення, активують протеолітичні ферменти, що призводять до деградації