

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

суглобового хряща [5]. Крім того, деградація суглобового хряща — причина появи нових антигенних детермінант, пов'язаних із руйнуванням молекул колагену, до яких в імунній системі немає толерантності. Поява антитіл до фрагментів зруйнованих молекул спричинює подальше руйнування суглобового хряща, тобто додається ще один патогенетичний механізм ураження суглобів [6].

Тому **метою** нашого дослідження було вивчення впливу епізодів синовіту на прогресування ураження суглобового хряща у хворих на ОА колінних суглобів.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 59 хворих — 19 чоловіків і 40 жінок. Середній вік обстежених становив ( $57,2 \pm 1,5$ ) року, середній індекс маси тіла — ( $27,2 \pm 1,1$ ) кг/м<sup>2</sup>. Усім хворим на початку і наприкінці дослідження (через 3 роки) проведено клінічне й інструментальне дослідження, що включало вивчення інтенсивності болю за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою, альгофункціональний індекс Лекена, якість життя за стандартним опитувальником шкали EuroQol-5D, рентгенографію колінних суглобів у двох проекціях. Діагноз ОА ставили за критеріями Л. І. Беневоленської і співавторів, рентгенологічну стадію визначали за допомогою критеріїв J. N. Kellgren і J. S. Lawrence [2]. Для оцінки прогресування ураження колінних суглобів, за результатами рентгенографії, використовували дані В. М. Коваленка і О. П. Борткевича [6].

На початку дослідження I рентгенологічна стадія ОА була діагностована у 21 (35,6 %) хворого, II — у 25 (42,4 %) обстежених, III — у 8 (13,6 %) осіб, IV — у 5 (8,5 %) хворих.

Протягом трьох років спостереження епізоди синовіту ре-

еструвались у 28 пацієнтів. Залежно від наявності чи відсутності синовіту в період дослідження хворих розділили на дві групи: у 1-шу ввійшов 31 хворий без епізодів синовіту, у 2-гу — 28 хворих з епізодами синовіту.

Математичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою пакету програм Microsoft Excel for Windows з обчисленням середніх величин параметрів і їх похибки. Вірогідність відмінностей обчислювали за допомогою t-критерію Стьюдента для параметричних критеріїв і ф-критерію кутового перетворення Фішера для непараметричних критеріїв (критеріїв процентного вмісту).

### Результати дослідження та їх обговорення

Інтенсивність і характер болювого синдрому та якість життя в обстежуваних хворих на початку і наприкінці дослідження представлені в табл. 1. Як видно з отриманих даних, на початковому етапі обидві групи були порівнювані за інтенсивністю болювого синдрому,

величиною альгофункціонального індексу Лекена й оцінкою якості життя за шкалою EuroQol-5D. Наприкінці спостереження в обох групах реєструвалося вірогідне підвищення інтенсивності болювого синдрому за ВАШ, збільшення індексу Лекена та погіршення якості життя за шкалою EuroQol-5D. Причому якщо в групі хворих без синовіту погіршення наявне за параметрами «самообслуговування» та «біль/дискомфорт», а також за індексом EuroQol-5D, то в групі хворих із синовітом спостерігалось погіршення за всіма показниками шкали EuroQol-5D, тобто відзначалося більш значне наростання болювого синдрому та погіршення якості життя протягом дослідження.

Кількість хворих із різними рентгенологічними стадіями в 1-й і 2-й групах на початку і наприкінці спостереження представлена в табл. 2. Як видно з отриманих даних, спочатку співвідношення кількості хворих із різними рентгенологічними стадіями в обох групах було однаковим. Наприкінці дослідження

Таблиця 1

Оцінка болювого синдрому та якості життя у хворих 1-ї та 2-ї груп на початку і наприкінці дослідження

Показник	1-ша група на початку дослідження, n=31	1-ша група наприкінці дослідження, n=31	2-га група на початку дослідження, n=28	2-га група наприкінці дослідження, n=28
Біль за ВАШ	5,50±0,22	6,20±0,24*	5,80±0,23	7,60±0,22*
Альгофункціональний індекс Лекена	5,30±0,30	6,40±0,33*	5,90±0,31	7,50±0,31*
Оцінка якості життя за шкалою EuroQol-5D:				
Ходьба	1,00±0,05	1,20±0,05	1,10±0,05	1,50±0,05*
Самообслуговування	1,10±0,05	1,20±0,05*	1,10±0,05	1,40±0,05*
Повсякденна активність	1,20±0,05	1,30±0,07	1,30±0,05	1,60±0,05*
Біль/дискомфорт	1,10±0,05	1,50±0,05*	1,40±0,05	1,90±0,05*
Занепокоєння/депресія	1,00±0,05	1,10±0,06	1,00±0,05	1,50±0,05*
Індекс EuroQol-5D	5,70±0,19	6,30±0,21*	5,90±0,20	7,90±0,22*

Примітка. \* — вірогідність (P<0,05) відмінності вивчених параметрів на початку і наприкінці дослідження.

**Кількість хворих на остеоартроз 1-ї та 2-ї груп з різними рентгенологічними стадіями ураження колінних суглобів на початку і наприкінці дослідження, абс. (%)**

Рентгенологічна стадія	1-ша група на початку дослідження, n=31	1-ша група наприкінці дослідження, n=31	2-га група на початку дослідження, n=28	2-га група наприкінці дослідження, n=28
I	11 (35,5)	8 (25,8)	10 (35,7)	5 (17,9)
II	13 (41,9)	11 (35,5)	12 (42,9)	10 (35,7)
III	4 (12,9)	7 (22,3)	4 (14,3)	8 (28,6)
IV	3 (9,7)	5 (16,1)	2 (7,1)	5 (17,9)
Кількість хворих, у яких збільшилася рентгенологічна стадія захворювання		10 (32,2)		15 (53,6)*

Примітка. \* — вірогідність ( $P < 0,05$ ) відмінності вивченого параметра за критерієм кутового перетворення Фішера.

рентгенологічна стадія захворювання змінилась у бік прогресування у 10 (32,2 %) хворих на ОА без епізодів синовіту протягом спостереження та у 15 (53,6 %) осіб з епізодами синовіту, тобто в групі хворих із синовітом збільшення рентгенологічної стадії ОА реєструвалося у вірогідно більшої кількості обстежених.

### Висновки

Таким чином, у групі пацієнтів, що протягом трьох років хворіли на синовіт, вірогідно

частіше спостерігалось прогресування ураження колінних суглобів (за даними рентгенологічного дослідження). Прогресування хвороби супроводжувалося збільшенням інтенсивності болювого синдрому та погіршенням якості життя. Перспективними для подальших досліджень у цьому напрямку є вивчення модифікованих факторів прогресування ураження суглобового хряща при остеоартрозі опорних суглобів і пошук способів впливу на процес прогресування ураження суглобів.

1. Насонова В. А. Международное десятилетие болезней костей и суставов (The bone and joint decade 2000–2010) : многодисциплинарная акция / В. А. Насонова, Н. Г. Халтаев // Терапевтический архив. — 2001. — № 5. — С. 5-7.

2. Коваленко В. Н. Остеоартроз : практ. руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. — К. : Морион, 2003. — 448 с.

3. EULAR Recommendation: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis : Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty [et al.] // Ann. Reum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 1145-1155.

4. EULAR evidence based recommendation for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT) / W. Zang, M. Doherty, N. Arden [et al.] // Ann. Reum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 669-681.

5. Пшетаковский И. Л. Артروزы: клиника, диагностика, лечение и реабилитация / И. Л. Пшетаковский. — Одесса : Астропринт, 2004. — 288 с.

6. Коваленко В. М. Кількісна оцінка прогресування рентгенологічних феноменів остеоартрозу колінних суглобів / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич // Український ревматологічний журнал. — 2004. — № 3 (17). — С. 3-7.

УДК 616.72-06-018.36-002

Л. Н. Єфременкова

### ПЕРЕБІГ ОСТЕОАРТРОЗУ ЗА НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ СИНОВІТУ

Досліджували характеристики болювого синдрому, якість життя та ступінь ураження колінних суглобів у хворих на остеоартроз за відсутності чи наявності синовіту. Обстежено 59 хворих — 19 чоловіків і 40 жінок, середній вік —  $(57,2 \pm 1,5)$  року. Проводили клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, що включали рентгенографію колінних суглобів у двох проекціях з визначенням рентгенологічної стадії за I. Kellegren, I. Lawrence з змінами M. Lequesne. Протягом трьох років епізоди синовіту спостерігались у 28 хворих. Наприкінці спостереження прогресування ураження суглоба реєструвалось у 10 (32,3 %) з 31 хворого групи без синовіту та у 15 (53,6 %) з 28 обстежених з синовітом. Таким чином, у групі хворих, що протягом трьох років хворіли на синовіт, вірогідно частіше спостерігалось прогресування ураження колінних суглобів.

**Ключові слова:** остеоартроз, ураження колінних суглобів, болювий синдром, синовіт.

UDC 616.72-06-018.36-002

L. N. Yefremenkova

### A COURSE OF OSTEOARTHRITIS WITH PRESENCE OR ABSENCE OF SYNOVITIS

There were investigated characteristics of the pain syndrome, quality of life and degree of affection of the knee joints in patients with osteoarthritis in absence and presence of synovitis. 59 patients were examined, 19 men and 40 women, with the average age of  $(57.2 \pm 1.5)$ . The clinical and laboratory-instrumental study was conducted including roentgenography of the knee joints in two projections with determination of the roentgenological stage by I. Kellegren, I. Lawrence with changes of M. Lequesne. The episodes of synovitis have been observed in 28 patients for 3 years. At the end of the observation the progressive affection of the joint was observed in 10 (32.3%) of 31 patients of the group without synovitis and in 15 (53.6%) of 28 patients with synovitis. Thus, the group of the patients who had had synovitis for three years were reliably more frequently observed progressive affection of the knee joints.

**Key words:** osteoarthritis, injury of the knee joints, pain syndrome, synovitis.