

Было изучено влияние комбинации артихола и ливолина форте на концентрацию "средних молекул" (СМ) у больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа. Установлено, что применение артихола и ливолина форте способствует нормализации концентрации СМ, что свидетельствует о ликвидации клинико-биохимического синдрома "метаболической" интоксикации. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным включение артихола и ливолина форте в комплекс лечения больных ХНХ на фоне СД 2-го типа.

**Ключевые слова:** хронический некалькулезный холецистит, сахарный диабет, "средние молекулы", синдром "метаболической" интоксикации, артихол, ливолин форте.

#### Summary

**Bykova-Troedsson N.I.** *The influence of artihol and livolin forte on concentration of "average molecules" at the blood of the patients with patients with chronic uncalculosis cholecystitis, combined with diabetes mellitus, Type II.*

The influence of artihol and livolin forte on the concentration of "average molecules" (AV) at the blood of the patients with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC), combined with diabetes mellitus (DM), Type II was studied. It is set that using artihol and livolin forte is instrumental in achievement of normalization of AV concentration that dated liquidations clinical-biochemical "metabolic" intoxication syndrome. Based of this data it is possible to deem artihol and livolin forte plugging in the complex of treatment the patients with CUC, combined with DM, Type II.

**Key words:** chronic uncalculosis cholecystitis, diabetes mellitus, "average molecules", "metabolic" intoxication syndrome, artihol, livolin forte.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Г.А. Ігнатенко*

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

### ОРИГІНАЛЬНІ ПОХІДНІ УРАЦИЛІВ З ПОТЕНЦІЙНОЮ ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ

**О.В. Вельчинська, І.В. Ніженковська, А.С. Ягупова**  
*Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця  
(Київ)*

#### Вступ

Чисельні роботи вітчизняної та світової наукової літератури присвячені перспективним шляхам пошуку нових засобів лікування пухлинної хвороби [1-4]. Одним з таких шляхів залишається створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот, завдяки синтезу оригінальних біологічно активних сполук. Раніше нами описано метод введення до аліфатичного ланцюгу та ароматичного кільця фармакофорної групи - CF<sub>2</sub>CHBrCl при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану [5]. Дана реакція дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних та біологічно активних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

**Мета** даної роботи полягає в означенні преформованих піримідинів, їх синтезі, вивченні фізико-хімічних властивостей та гострої токсичності, а саме: після конструювання потенційно біологічно активних структур нами розроблено новий препаративний метод синтезу оригінальних монопохідних урацилів з використанням в синтезі відомого інгаляційного анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану), які є перспективними для подальшого дослідження їх протипухлинної активності, оскільки близькі за хімічною будовою до протипухлинного препарату 5-фторурацилу та малотоксичні.

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали монопохідні урацилів, які були синтезовані на основі урацилів та фторотану. Абсолютні роз-

чинники одержують наступним способом: ацетонітрил переганяють над  $P_2O_5$ , діетиловий ефір - над металевим натрієм, диметилформамід та бензол - у вакуумі. 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 ЯМРІН записують на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у DMSO-d6 з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Для визначення середньотоксичної дози  $LD_{50}$  синтезованих сполук використовують експрес-метод В.Б. Прозоровського [6]. Дослідження проводять на білих нелінійних мишах-самцях вагою  $22,0 \pm 2,0$  г; шлях введення - підшкірний.

Монопохідні урацилів I-XII отримують наступним чином: N(1)-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'- хлоретил)-урацил (I), N(1)-(2'-бром-1'-гідрокси-2'- хлоретеніл)-урацил (VII). Приготування розчину № 1. 0,5 г гідроксиду калію (0,0089 моль), 0,05 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактору білого полімерного нальоту - калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,76 г (0,94 мл, 0,0089 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру. Приготування розчину № 2. 1,0 г (0,0089 моль) урацилу розчиняють в 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 60-80 °С 1 годину (реакційна суміш помутніла та набувала червоно-коричневе забарвлення), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють розчинники. Залишок - осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір - гексан (1 : 1), сушать у вакуумі водоструменного насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення (I).

Вихід 0,64 г (25 %). Т топл. 288-290 °С. Знайдено, %: С 25,0; Н 1,21; N 9,73;  $C_6H_4BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 24,89; Н 1,39; N 9,67. Охолоджений фільтрат залишають стояти ніч, відганяють розчинники. Залишок - масло кристалізують із суміші діетиловий ефір - гексан (1 : 1). Осад, що випав, сушать на повітрі (VII). Вихід 0,47 г (20 %). Т топл. 280-283 °С. Знайдено, %: С 27,0; Н 1,6; N 10,5;  $C_6H_4BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 26,9; Н 1,5; N 10,5. Аналогічно синтезують сполуки:  $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'- хлоретил)-5-метилурацил (II),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'- хлоретеніл)-5-метилурацил (VIII) із 1,54 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу;  $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил (III),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси- 2'- хлоретеніл)-6-метилурацил (IX) із 1,57 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 6-метилурацилу;  $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил (IV),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'- хлоретеніл)-5-фторурацил (X) із 1,57 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану та 1,03 г (0,0079 моль) 5-фторурацилу;  $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'- хлоретил)-5-бромурацил (V),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'- хлоретеніл)-5-бромурацил (XI) із 1,57 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану та 1,51 г (0,0079 моль) 5-бромурацилу; N(1)-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'- хлоретил)-5-нітроурацил (VI),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'- хлоретеніл)-5-нітроурацил (XII) із 1,57 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану та 1,24 г (0,0079 моль) 5-нітроурацилу. Сполука II - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,76 г (32 %). Т топл. 277-280 °С. 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. Сполука VIII - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,27 г (25 %). Т топл. 272-276 °С. 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. Сполука III - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,73 г (31 %). Т топл. 280-283 °С. Знайдено, %: С 27,5; Н 1,9; N 9,3; Br 26,25.  $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. Сполука IX - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,16 г (15 %). Т топл. 274-277 °С. Знайде-

но, %: С 30,12; Н 2,08; N 9,87.  $C_7H_6BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0. Сполука **IV** - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,04 г (43 %). Т топл. 278-281 °С. Знайдено, %: С 23,2; Н 0,89; N 9,08; Br 26,0.  $C_6H_3BrClF_3N_2O_2$ . Обчислено, %: С 23,4; Н 0,98; N 9,10; Br 25,99. Сполука **X** - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,17 г (7,5 %). Т топл. 275-276 °С. Знайдено, %: С 25,15; Н 1,1; N 9,77.  $C_6H_3BrClFN_2O_3$ . Обчислено, %: С 25,24; Н 1,05; N 9,81. Сполука **V** - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,22 г (42 %). Т топл. 282-285 °С. Знайдено, %: С 19,24; Н 0,80; N 7,48.  $C_6H_3Br_2ClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 19,56; Н 0,82; N 7,60. Сполука **XI** - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,28 г (10,5 %). (2.11). Т топл. 274-277 °С. Знайдено, %: С 20,33; Н 0,89; N 7,88.  $C_6H_3Br_2ClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 20,80; Н 0,87; N 8,08. Сполука **VI** - кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 1,26 г (48 %). Т топл. 269-271 °С. Знайдено, %: С 21,43; Н 0,88; N 12,34.  $C_6H_3BrClF_2N_3O_4$ . Обчислено, %: С 21,55; Н 0,90; N 12,55. Сполука **XII** - кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 0,29 г (12 %). Т топл. 264-268 °С. Знайдено, %: С 22,84; Н 0,86; N 13,38.  $C_6H_3BrClN_3O_5$ . Обчислено, %: С 23,09; Н 0,96; N 13,46.

#### Отримані результати та їх обговорення

За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану у якості фторамісного синтопу та урацилів у молярному співвідношенні 1:1, в системі розчинників (бензол - диметилформамід - діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі або в іншому варіанті - в ДМСО при застосуванні прожарюваного поташу, синтезовано нові монопохідні урацилів **I-XII** з фармакофорними групами:  $-(HO)C=CBgCl$ ,  $-CF_2$ ,  $-CHBrCl$  (схема 1).

За допомогою методу ЯМР<sup>1</sup>H -спектроскопії встановлено, що реакція проходить по атому водню при N<sub>(1)</sub> та утворюються два типи продуктів: N<sub>(1)</sub>-фтор(галоген)заміщені урацили **I-VI** та продукти їх гідролізу з подільшим, можливо, дегідрофторуванням, гідроксипохідні **VII-XII**, для кожного з яких характерна діастереотопність в результаті наявності в молекулах асимет-

ричного атому вуглецю. Сполуки **I-XII** дають позитивний тест при гідролізі на присутність хлор- та бром-іонів - реакцію з нітратом срібла. Сполуки **I-VI** дають позитивний, а сполуки **VII-XII** - негативний тест на присутність фтор-іонів [7].

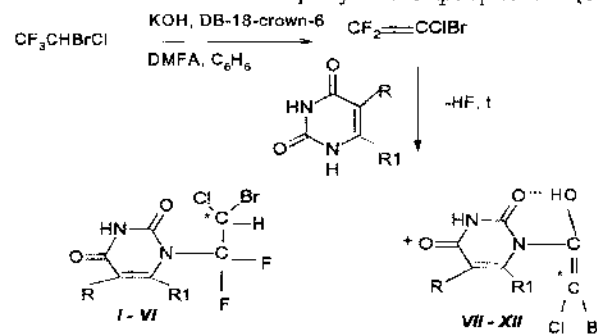


Схема 1.

Примітки: R= R1 = H (**I, VII**); R= CH<sub>3</sub>, R1 = H (**II, VIII**); R= H, R1= CH<sub>3</sub> (**III, IX**); R= F, R1 = H (**IV, X**); R= Br, R1 = H (**V, XI**); R= NO<sub>2</sub>, R1 = H (**VI, XII**)

В ІЧ спектрах сполук **VII-XII** спостерігається інтенсивна смуга в області 3200-3400 см<sup>-1</sup>, яка відповідає валентному коливанню γ<sub>OH</sub>, а в ЯМР<sup>1</sup>H спектрах цих сполук спостерігається синглет при 10,970 -11,03 м.д., який відноситься до протону гідроксильної групи і зникає при розчиненні сполук в D<sub>2</sub>O [8]. В ІЧ спектрах синтезованих сполук **I-XII** ідентифіковано сигнали зв'язків C-HaI при 550-690 см<sup>-1</sup>, інтенсивні сигнали карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 см<sup>-1</sup>. Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ЯМР<sup>1</sup>H спектрах синтезованих сполук **I-XII** підтверджує відсутність протону при атомі N<sub>(1)</sub> молекули урацилу при 11,00-11,25 м.д., а також наявність протонів в положеннях C<sub>(5)</sub>H та C<sub>(6)</sub>H гетероциклічного ядра при 5,460 м.д. та 7,219 - 7,365 м.д. відповідно, а також протонів в положенні N<sub>(3)</sub>H гетероциклічного ядра при 10,562 -10,810 м.д. Сигнал протону групи  $-CF_2CHBrCl$  в молекулах сполук **I-VI**, який теоретично повинен проявлятися у виді квартету дублетів при

5,801-5,885 м.д. ( $J_{\text{HF}}^3$  5,4 Гц,  $J_{\text{HCl}}^2$  (Br) 0,8 Гц), не спостерігається, оскільки замінюється на дейтерій. Дані елементного аналізу на С, Н, N, Br синтезованих сполук I-XII відповідають обчисленим значенням. Віднесення сигналів в ІЧ та ЯМР<sup>1</sup>H спектрах сполук I-XII наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

## Фізико-хімічні характеристики сполук I-XII

Сполука	ІЧ спектр (КВг), см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> , TMS), δ, м.д. (J, Гц)
I	550-690 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O)	5,460 (H, д., $J_{\text{HH}}^3$ 7,3 Гц, C <sub>(5)</sub> H); 7,365 (H, д., $J_{\text{HH}}^3$ 7,3 Гц, C <sub>(6)</sub> H), 10,803 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H)
II	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH <sub>3</sub> -)	1,714 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,219 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,580 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H)
III	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH <sub>3</sub> -)	1,74 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,26 (H, с., C <sub>(5)</sub> H); 10,620 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H)
IV	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	7,229 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,582 (H, с., N <sub>(3)</sub> H)
V	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	7,228 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,562 (H, с., N <sub>(3)</sub> H)
VI	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 1370-1390 ( $\gamma^{\text{NO}_2}$ ); 1550-1580 ( $\gamma^{\text{NO}_2}$ )	7,238 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,569 (H, с., N <sub>(3)</sub> H)
VII	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200-3400 (OH)	5,460 (H, д., $J_{\text{HH}}^3$ 7,3 Гц, C <sub>(5)</sub> H); 7,365 (H, д., $J_{\text{HH}}^3$ 7,3 Гц, C <sub>(6)</sub> H); 10,81 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H); 10,994 (H, с., OH)
VIII	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH <sub>3</sub> -); 3200-3400 (OH)	1,74 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,26 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,62 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H); 11,03 (H, с., OH)
IX	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH <sub>3</sub> -); 3200-3400 (OH)	1,74 (3H, с., CH <sub>3</sub> -); 7,26 (H, с., C <sub>(5)</sub> H); 10,620 (H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H); 11,03 (H, с., OH)
X	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200-3400 (OH)	7,229 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,582 (H, с., N <sub>(3)</sub> H); 10,976 (H, с., OH)
XI	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200-3400 (OH)	7,228 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,562 (H, с., N <sub>(3)</sub> H); 10,970 (H, с., OH)
XII	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200-3400 (OH); 1370-1390 ( $\gamma^{\text{NO}_2}$ ); 1550-1580 ( $\gamma^{\text{NO}_2}$ )	7,238 (H, с., C <sub>(6)</sub> H); 10,569 (H, с., N <sub>(3)</sub> H); 10,977 (H, с., OH)

5-фторурацил з його властивостями в процесі метаболізму утворювати інтермедіати, що включаються до структури ДНК, РНК, гальмують активність тимідилатсинтетази, яка забезпечує синтез ДНК та РНК його попередниками, стоїть в центрі уваги пошуку нових сполук з зазначеною спрямованістю дії [9,10]. Для подальших досліджень біологічних властивостей нами

відібрано монопохідні 5-метилурацилу (сполука II), 6-метилурацилу (сполука III), 5-фторурацилу (сполука IV), які за хімічною будовою та наявністю фармакофорних груп є найбільш близькими до відомого лікарського засобу - 5-фторурацилу.

Визначення одного з головних фармакологічних індексів гетероциклічних похідних урацилів (II-IV) - гострої токсичності показало, що вказані сполуки відносяться до малотоксичних: LD<sub>50</sub> їх становить 485 мг/кг, 480 мг/кг та 120 мг/кг, відповідно. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. Препарат порівняння відноситься до малотоксичних сполук і має середньотоксичну дозу 375 мг/кг. При введенні підшкірно вищевказаних хімічних речовин у дослідних тварин спостерігалися тонічні та клоніко-тонічні судоми впродовж 1-2 годин, блювота і після 3-5 годин - тремор, (табл. 2).

Таблиця 2

## Параметри токсичності сполук II, III, IV у порівнянні з 5-фторурацилом

Сполука, препарат порівняння	Шлях введення	LD <sub>50</sub> (мг/т, мг/кг)
N <sub>(1)</sub> -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (II)	Підшкірний	485
N <sub>(1)</sub> -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил (III)	Підшкірний	480
N <sub>(1)</sub> -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил (IV)	Підшкірний	120
5-фторурацил		375

Таким чином, синтезовані фармакофорвмісні гетероциклічні монопохідні урацилів, які за хімічною будовою є близькими до відомого лікарського засобу - 5-фторурацилу та малотоксичними, можна розглядати як потенційні лікарські протипухлинні засоби, що відкриває нові перспективи для подальших робіт в цьому напрямку онкофармакології.

**Висновки**

1. За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану з урацилами (молярне співвідношення 1:1) в системі розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі синтезовано нові фармакофорвмісні гетероциклічні монопохідні урацилів.

2. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії, а індивідуальність - методами тонкошарової та газорідної хроматографії.

3. Встановлено, що деякі з синтезованих сполук, які є найближчими за хімічною будовою до препарату порівняння - 5-фторурацилу, відносяться до малотоксичних: значення LD<sub>50</sub> їх знаходяться в інтервалі від 485 мг/кг до 120 мг/кг.

4. Подібність хімічної будови синтезованих сполук до будови протипухлинного препарату 5-фторурацилу, значення параметрів їхньої токсичності дозволяють розглядати їх як потенційні лікарські протипухлинні засоби.

**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. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М. Ягупольский. - Киев: Наукова думка, 1988. - С. 90-105.

5. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / [Hel.V. Welchinska,

V. Piesuszak, E.A. Kovalenko e. a.] // *Мікробіол. журн.* - 2003. - Т. 65, № 6. - С. 20-25.

6. 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.

7. Вайбель С. Идентификация органических соединений / С. Вайбель. - М.: Изд-во иностр. лит., 1957. - С. 120-269.

8. Миронов В.А. Спектроскопия в органической химии / В.А. Миронов, С.А. Янковский. - Л.: Химия, 1985. 232 с.

9. 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.

10. 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.

**Резюме**

**Вельчинська О.В., Ниженковська І.В., Ягупова А.С.** Оригінальні похідні урацилів з потенційною протипухлинною активністю.

Описано новий препаративний метод синтезу гетероциклічних монопохідних на основі урацилів та фторотану при каталізі 18-краун-6-комплексом. Будову і склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії. Встановлено, що деякі із синтезованих сполук відносяться до малотоксичних: значення LD<sub>50</sub> їх знаходяться в інтервалі від 485 мг/кг до 120 мг/кг. Близькість хімічної будови синтезованих сполук до будови протипухлинного препарату 5-фторурацилу, значення параметрів їх токсичності дозволяють розглядати вказані сполуки як потенційні лікарські протипухлинні засоби.

**Ключові слова:** урацил, фторотан, каталіз, пухлина.

**Резюме**

**Вельчинская Е.В., Ниженковская И.В., Ягупова А.С.** Оригинальные производные урацилов с потенциальной противоопухолевой активностью.

Описан новый препаративный метод синтеза гетероциклических монопроизводных на основе урацилов и фторотана при катализе 18-

краун-6-комплексом. Строение и состав синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии. Установлено, что некоторые из синтезированных соединений относятся к малотоксичным: значения LD<sub>50</sub> их находятся в интервале от 485 мг/кг до 120 мг/кг. Близость химического строения синтезированных соединений к строению противоопухолевого препарата 5-фторурацила, значения параметров их токсичности позволяют рассматривать данные соединения как потенциальные лекарственные противоопухолевые средства.

**Ключевые слова:** урацил, фторотан, катализ, опухоль.

#### Summary

**Welchinska O.V., Nizenkovska I.V., Yagupova A.S.** *Original derivatives of uraciles with potential antitumour activity.*

A new convenient method for the preparation of heterocyclic monoderivatives on the base of uraciles and ftorotan with 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure and composition of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and NMR<sup>1</sup>H-spectra. It was discovered that some of compounds, which synthesized applies to a little toxic preparations: value of their LD<sub>50</sub> are from 485 mg/kg to 120 mg/kg. Image of chemical structure of the compounds, which synthesized to stricture of antitumour drug 5-fluorouracile, value of toxically parameters permits to examine these compounds as potential medical antitumour facilities.

**Key words:** uracile, ftorotan, catalyses, tumour.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. В.Д. Лук'яничук

УДК 618.146-008.64+618.15-022.7]- 055.26-77.121.7:577.112.385.2

## ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ АРГИНИНА (СИНТЕЗ NO) У БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО- ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ВАГИНАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Е.П.Гнатко, Хабиб Бен Абделуахед Димасси,

А.В. Коцюруба

Национальный медицинский университет  
им.А.А. Богомольца (Киев)

#### Введение

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности [1,2]. Одной из частых причин прерывания беременности во втором триместре является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) [1,3]. Роль истмико-цервикальной недостаточности в спонтанном прерывании беременности до конца не выяснена. На основании многочисленных исследований было установлено, что механизм прерывания беременности при ИЦН, независимо от ее характера, связан со структурными изменениями шейки матки [4,5]. Процессы ее структурных изменений, обозначающих созревание, представляют собой активный метаболический процесс, который затрагивает компоненты внеклеточного матрикса шейечной ткани и характеризуется снижением общего количества коллагена, увеличением скорости его деградации и повышением активности коллагенолитических ферментов в шейке матки [6,7].

Известно, что цитокины, различные металлопротеиназы, простагландины и NO являются воспалительными медиаторами. Обширная инфильтрация цервикальной стромы такими иммунными клетками, как лейкоциты, макрофаги и нейтрофилы индуцирует провоспалительные цитокины и коллагеназы, которые стимулируют и ускоряют деградацию внеклеточного матрикса. Действие простагландинов и оксида азота активизи-