

побічних ефектів з боку активно проліферуючих тканин є визначальною при виборі хіміотерапії та значною мірою впливає на її ефективність. Тому дослідження впливу потенційно протипухлинних препаратів на мітотично активні нормальні тканини є актуальним.

Було досліджено вплив нового цитостатика похідного дигідропіролу (1,4-заміщений 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-он), далі Д1 (доза 2,3 мг/кг на добу, що за умов повного всмоктування створює концентрацію в крові 10-4М) (патент № 22204 UA від 25.04.2007) на слизову оболонку кишечника щурів *in vivo* протягом 7 і 27 тиж., і зроблено його порівняння з ефектами відомого антинеопластичного препарату 5-фторурацил (5-ФУ) (доза 45 мг/кг на тиж.) при дії протягом 7 тиж. За тих же умов було вивчено вплив комбінації Д1 і 5-ФУ. Для гістологічного аналізу використовувались постійні препарати порожньої, ободової і прямої кишок, забарвлені гематоксилін-еозин-оранжем.

Показано, що 5-ФУ спричиняє порушення капілярного кровотоку, лімфодренажу, запальний процес у слизовій оболонці всіх відділів кишечника, пригнічує функціональну активність епітеліоцитів порожньої та ободової кишок, фізіологічне відновлення клітин слизової оболонки ободової кишки, функцію слизовиділення у прямій кишці.

Д1 при дії протягом 7 тиж. дещо порушує капілярний крово- і лімфотік у стромі слизової оболонки всіх відділів кишечника, але значно менш виражено порівняно з 5-ФУ. Морфологічних змін, які б свідчили про пошкоджуючий вплив Д1 на епітеліоцити слизової оболонки всіх відділів кишечника, не спостерігається, в той же час компенсаторно-приспосувальні реакції слизової оболонки мають більш вражений характер порівняно з групою 5-ФУ.

Вплив Д1 на капілярний крово- і лімфотік слизової оболонки кишечника при дії протягом 27 тиж. і 7 тиж. є подібним. Д1 при 27-тижневому впливі пригнічує функціональну активність слизової оболонки порожньої і прямої кишки та фізіологічне відновлення епітелію ободової кишки без порушення його функцій. Спостережувані морфологічні зміни свідчать також про активізацію компенсаторних процесів у слизовій оболонці тонкої і прямої кишок.

Д1 і 5-ФУ при дії їх комбінації (7 тиж.) викликають реакції з боку кровоносних і лімфатичних капілярів та досліджуваних клітинних популяцій, подібні до таких у групі 5-ФУ. При цьому в порожній кишці морфологічні зміни слизової оболонки свідчать про деяке нівелювання токсичного впливу 5-ФУ, тоді як у прямій кишці пошкоджуючі ефекти даних речовин на абсорбційні епітеліоцити та келихоподібні клітини сумуються.

Таким чином Д1 при дії протягом 27 тиж. спричиняє більший негативний вплив на досліджувані клітинні популяції, порівняно з дією протягом 7 тиж. Але в обох випадках дана сполука є менш токсичною для слизової оболонки кишечника порівняно з 5-ФУ. При дії комбінації Д1 і 5-ФУ у порожній кишці Д1 дещо нівелює пошкоджуючий вплив 5-ФУ, тоді як у товстому кишечнику домінують ефекти останнього.

Таким чином Д1 є менш токсичним для слизової оболонки кишечника щурів порівняно з 5-ФУ, і може бути рекомендованим для подальших досліджень як потенційний протипухлинний препарат.

ОРИГІНАЛЬНІ ФОСФОРОВМІСНІ СУКЦИНІМІДИ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Вельчинська О.В., Ніженковська І.В., Ягупова А.С., *Чумак Н.Є.

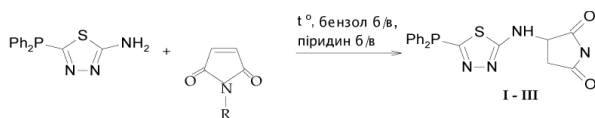
*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ; *Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України, Київ*

Робота присвячена синтезу та дослідженню токсичності і протисудомної активності біологічних властивостей нових потенційно біологічно активних сукцинимідів, які отримано на основі N-заміщених малеїнімідів та фосфорильованих амініотіадиазолів у якості фосфоровмісних синтонів.

Залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду доведена та описана в численних наукових роботах. Похідні малеїніміду — це сполуки з анксиолітичним типом дії, психотропні агенти, протисудомні лікарські засоби, які застосовуються при лікуванні малих приступів епілепсії, при атипових загальних приступах при вторинній епілепсії, тяжких комплексних приступах. Відомими і найбільш перспективними сполуками з протисудомною активністю є похідні малеїнімідів.

З метою отримання нових біологічно активних сукцинимідів нами була досліджена реакційна здатність N-заміщених малеїнімідів вступати в реакції з фосфоровмісними синтонами, а саме, з фосфорильованим амініотіадиазолом. Шляхом взаємодії 5-(2-амініотіадиазоліл)дифенілфосфіну з N-заміщеними малеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1 синтезовано оригінальні фосфорильовані N-заміщені сукциниміди I-III. Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-піридин) при температурі 60-80°C та перемішуванні реакційної суміші 4-7 годин з подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом (схема).

Схема



де R = -o-C₁Ph (I), -p-C₁Ph (II), -o-BrPh (III)

Критерієм оцінки токсичності сполук I-III вважався відсоток загибелі лабораторних тварин (білі нелінійні миші-самці вагою 22,0±2,0 г). Експерименти показали, що сполуки I-III відносяться до малотоксичних сполук, значення ЛД₅₀ для них становить 560 мг/кг, 628 мг/кг, 650 мг/кг, відповідно.

При дослідженні протисудомної активності сполук I-III критерієм оцінки вважався відсоток гальмування судомних ефектів у лабораторних тварин після введення коразолу. Виявлено, що сполуки I-III не проявляють протисудомної дії, але потенціюють судомну дію коразолу, викликаючи кровотечі у піддослідних тварин. Однак, синтезовані сполуки I-III можуть бути перспективними як потенційно біологічно активні для подальшого вивчення їх біологічних властивостей.

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-МЕРКАПТОАНІЛІНУ

Вельчинська О.В., Ніженковська І.В., Вільчинська В.В., Ніженковський О.І., *Чумак Н.Є.
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ;
*Інститут екогігієни і токсикології
ім. Л.І. Медведя МОЗ України, Київ

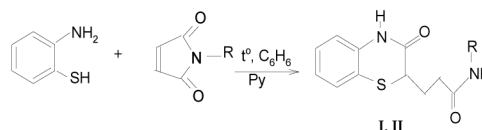
Робота присвячена синтезу нових біологічно активних сукцинімідів на основі N-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптоаніліну, який використовувався у якості сіркувмісного синтону; дослідженню їх токсичності і біологічної активності.

Мета даної роботи полягає в хімічній модифікації молекул N-заміщених малеїнімідів з подальшим вивченням біологічної активності їх нових синтезованих похідних, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі N-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптоаніліну, досліджена токсичність синтезованих сполук. Реакція N-заміщеного малеїніміду з 2-меркаптоаніліном є типовим прикладом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку.

Шляхом взаємодії 2-меркаптоаніліну з N-заміщеними малеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1 синтезовано оригінальні N-заміщені сукциніміди I, II. Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-піридин) при температурі 60-80°C та перемішуванні ре-

акційної суміші 1-5 годин з обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом (схема).

Схема



де R = -m-CF₃Ph (I), -p-N(CH₃)₂Ph (II)

Для визначення середньотоксичної дози ЛД₅₀ синтезованих сполук I, II використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського. Критерієм оцінки токсичності сполук I, II вважався відсоток загибелі лабораторних тварин (білі нелінійні миші-самці вагою 22,0±2,0г). Експерименти показали, що сполуки I, II відносяться до малотоксичних сполук, значення ЛД₅₀ для них становить 2000 мг/кг, 2025 мг/кг, відповідно.

При дослідженні протисудомної активності сполук I, II критерієм оцінки вважався відсоток гальмування судомних ефектів у лабораторних тварин після введення коразолу. Встановлено, що сполуки I, II не проявляють протисудомної активності та вираженого потенціюючого ефекту на судомну дію коразолу. Однак, під час проведення біологічного скринінгу для сполук I, II виявлено бактерійну та фунгіцидну види активності.

ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ БІС- АДДУКТУ 5-МЕТИЛУРАЦИЛУ

Вельчинська О.В., Вільчинська В.В.
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця

Робота присвячена синтезу біс-аддукту 5-метилурацилу, який синтезовано на основі 5-метилурацилу і відомого інгаляційного анестетика фторотану у молярному співвідношенні 2:1, та дослідженню його протипухлинної активності.

Насьогоднішній день цілком закономірними є пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю за допомогою різних механізмів. 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 піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот. Наявність цих речовин в організмі людини і обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у