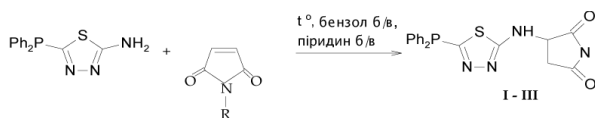


Схема



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

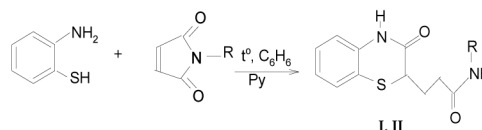
Робота присвячена синтезу нових біологічно активних сукцинімідів на основі N-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптоаніліну, який використовувався у якості сіркувмістного синтону; дослідженню їх токсичності і біологічної активності.

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.

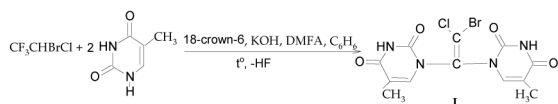
Насьогоднішній день цілком закономірними є пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю за допомогою різних механізмів. Сучасні імунотерапевтичні агенти впливають як на пухлину, так і на різні регуляторні системи організму (в тому числі й на імунну систему) і призводять 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

фізіології макроорганізму. Вивчається також використання малих активних молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту.

Молекули 5(6)-заміщених урацилів та їх похідних, здатні виконувати роль елементовмісних синтонів в органічному синтезі, тому їх активно використовують для створення оригінальних біологічно активних молекул з потенційною протипухлинною активністю.

За новим препаративним методом реакцією 5-метилурацилу з фторотаном (1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлоретаном) синтезовано новий гетероциклічний біс-аддукт I. Реакції проведено при каталізі 18-краун-6-комплексом (схема).

Схема.



Склад синтезованого біс-аддукту 5-метилурацилу підтверджено даними елементного аналізу, а його хімічну структуру — даними ІЧ- та ЯМРІН-спектрів.

Встановлено, що біс-похідне 5-метилурацилу I відноситься до малотоксичних: ЛД₅₀ її становить 515 мг/кг. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана, на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень в умовах субкапсулярного тестування встановлено виражений протипухлинний ефект на пухлинну клітину біс-похідного 5-метилурацилу I з відсотком гальмування 29,8% (критерій значущості $\geq 25,0\%$ гальмування пухлинного росту).

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ БІС-АДДУКТУ БЕНЗИМІДАЗОЛУ ВЕЛЬЧИНСЬКА О.В., НІЖЕНКОВСЬКА І.В., ШАРИКІНА Н.І., ВІЛЬЧИНСЬКА В.В.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

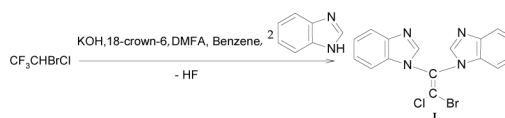
Робота присвячена синтезу біс-аддукту бензimidазолу, який синтезовано на основі незаміщеного бензimidазолу і відомого інгаляційного анестетика фторотану у молярному співвідношенні 2:1, та дослідженню його протипухлинної активності.

Незважаючи на значні успіхи хіміотерапії при лікуванні деяких видів злоякісних новоутворень, результати її застосування залишаються незадовільними. За таких умов цілком закономірними є пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю. За останній час значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних бензimidазолу та фторотану,

вивчення їх біологічної активності. Бензimidазол є інгібітором пуринів, має протисудомну дію, гальмує ріст бактерій, дріжджів, мікробів кишково-тифозної групи. При введенні в положення 1 молекули бензimidазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови та галоген алкілів можна отримати сполуки з антибактерійною, протівірусною, протизапальною або протипухлинною дією.

За новим препаративним методом реакцією бензimidазолу з фторотаном (1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлоретаном) синтезовано новий гетероциклічний біс-аддукт I. Реакції проведено при каталізі 18-краун-6-комплексом (схема).

Схема.



Склад синтезованого біс-аддукту бензimidазолу підтверджено даними елементного аналізу, а його хімічну структуру — даними ІЧ- та ЯМРІН-спектрів.

Встановлено, що біс-похідне бензimidазолу I відноситься до середньотоксичних: ЛД₅₀ її становить 282 мг/кг. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана, на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень в умовах субкапсулярного тестування встановлено виражений протипухлинний ефект на пухлинну клітину біс-похідного бензimidазолу I з відсотком гальмування 43,8% (критерій значущості $\geq 25,0\%$ гальмування пухлинного росту).

АНТИТОКСИЧНІ ТА ПРОТЕКТИВНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТУ УФ-ОПРОМІНЕНОЇ КРОВІ ЕРСОЛ

Халаїм Є.А., Дейнека С.Є.1*, Халаїм К.В.1
Чернівецький національний університет ім. Ю.Федьковича, Україна, 1- Інститут екологієні і токсикології ім. Л.І.Медведя, м.Київ, Україна

Різного роду токсиканти викликають при їх проникненні в кров мобілізацію її захисних властивостей, спрямованих на швидке зв'язування та транспортування токсичного агента до органів, що забезпечують його знешкодження або виведення з організму. Пошук препаратів, що посилюють реакцію системи крові на дію шкідливих речовин екзогенного та ендogenous походження, може бути визнаним важливим завданням сучасної науки.

Отриманий нами, шляхом УФ-опромінення компонентів крові, препарат Ерсол володіє біологічною активністю, яка проявляється переважно у випадках ураження організму, і майже не помітна при застосуванні в інтактних тварин.