

О. В. Вельчинська, к.х.н., Ю. І. Губський, член-кор. АМН України, Н. І. Шарикіна<sup>1</sup>, проф., Е. О. Коваленко<sup>2</sup>, д.б.н.

## ПОШУК НИЗЬКОТОКСИЧНИХ ЗАСОБІВ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННОЇ ХВОРОБИ

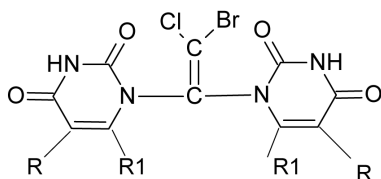
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ  
<sup>1</sup> ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України", м. Київ  
<sup>2</sup> Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, м. Київ

Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення анти-метаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот, ферментативних систем, малих активних молекул, гальмувати пухлинний ріст [1, 2]. Після синтезу 5-фторурацилу та фторафуру, які продемонстрували високу протипухлинну активність, зросла кількість досліджень в цьому напрямку [3, 4].

Метою даної роботи було створення нових сполук — біс-похідних 5(6)-заміщених урацилів з лектинами, вивчення їх біологічних властивостей.

В наших попередніх дослідженнях серед значної кількості синтезованих преформованих піримідинів були відібрані сполуки I, II, III із значною протипухлинною дією [5]. Слід зазначити, що гетероциклічні фрагменти зв'язані залишком молекули загального анестетика фторотану, який широко використовується в хірургічній онкологічній практиці [6, 7].

Гостру токсичність та протипухлинну активність нових сполук I, II, III та їх молекулярних комплексів з бактерійними лектинами наступної формули:



де R = H, R1 = CH<sub>3</sub> (I); R = F, R1 = H (II); R = Br, R1 = H (III)

вивчали у порівнянні з препаратом 5-фторурацил.

Так, протипухлинна дія сполуки II (табл. 1) на 3 моделях експериментальних пухлин перевищує прийняті критерії значущості (> 50,0% гальмування пухлинного росту) [8].

Таблиця 1  
**Протипухлинна активність сполуки N<sub>(1)</sub>, N<sub>(1)</sub>-(2"-бром-2"-хлоретніл)-біс-(5-фторурацил)(II) в порівнянні з 5-фторурацилом при внутрішньоочеревинному шляху введення у мишей-носіїв пухлин**

Назва сполуки	Доза, мг/кг	Середня маса пухлини, г	Гальмування росту пухлин, %
<b>Саркома 180</b>			
Контроль	—	2,22	—
(II)	30,0	1,07	51,7*
<b>Саркома 45</b>			
Контроль	—	62,7	—
(II)	30,0	52,12	16,9*
<b>Лімфосаркома Пліса</b>			
Контроль	—	27,66	—
(II)	50,0	6,83*	75,3**
<b>Карцинома Герена</b>			
(II)	25,0	6,3 ± 0,3	60,6*

Примітки: 1.\* — P < 0,05 у порівнянні з контролем. 2.\*\* — загибель однієї тварини у дослідній групі.

Вивчення гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) проводили на білих нелінійних мишах — самцях з масою тіла 22 ± 2 г та щурах-самцях з масою тіла 160 ± 20 г при внутрішньоочеревинному шляху введення. Результати дослідження обраховували у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистична обробка проведена за [9]. Оскільки структурних аналогів синтезованих спо-

лук в літературі не описано, препаратом порівняння став відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності синтезованих сполук та їх молекулярних комплексів прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважалося гальмування росту пухлини понад 50% [8]. У якості моделей було застосовано перевивні моделі експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: Саркома 180, Саркома 45, Лімфосаркома Пліса та Карцинома Герена. Курс лікування становив 6 введень через 1 добу при внутрішньоочеревинному шляху введення в дозах 1/4 та 1/5 ЛД<sub>50</sub>. Результати обраховували через 24 год після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності молекулярних

Таблиця 1

**Протипухлинна активність сполуки N<sub>(1)</sub>, N<sub>(1)</sub>-(2"-бром-2"-хлоретніл)-біс-(5-фторурацил)(II) в порівнянні з 5-фторурацилом при внутрішньоочеревинному шляху введення у мишей-носіїв пухлин**

Назва сполуки	Доза, мг/кг	Середня маса пухлини, г	Гальмування росту пухлин, %
<b>Саркома 180</b>			
Контроль	—	2,22	—
(II)	30,0	1,07	51,7*
<b>Саркома 45</b>			
Контроль	—	62,7	—
(II)	30,0	52,12	16,9*
<b>Лімфосаркома Пліса</b>			
Контроль	—	27,66	—
(II)	50,0	6,83*	75,3**
<b>Карцинома Герена</b>			
(II)	25,0	6,3 ± 0,3	60,6*

Примітки: 1.\* — P < 0,05 у порівнянні з контролем. 2.\*\* — загибель однієї тварини у дослідній групі.

комплексів останні розчиняли у фізіологічному розчині та вводили одноразово, підшкірно.

В наших дослідженнях попередніх років була визначена певна протипухлинна дія бактерійних лектинів *Bacillus subtilis* 668 IMV та *Bacillus polymyxa* 102 KGU [10,11]. Нами створені молекулярні комплекси цих лектинів із зазначеними сполуками I, II та III з метою мож-

ливого підвищення вибіркової протипухлинної дії.

Вивчення сполук I, II, III та їх молекулярних комплексів (1-3) (табл. 2) показало, що токсичність для білих мишей похідного 5-фторурацилу (II) вища, ніж у 5-фторурацилу. Похідні 6-метилурацилу (I) та 5-бромурцилу (III) мають токсичність значно нижчу, ніж 5-фторурацил.

Комплекси (1-3) мають значну протипухлинну дію, яка перевищує таку 5-фторурацилу (табл.3). Показники протипухлинної дії вищі прийнятого критерію значущості [8]. Слід відмітити факт високої протипухлинної дії комплексу (3) на основі похідного 5-бромурцилу (III) (Саркома 45 — 82,01% гальмування пухлинного росту).

В цілому, визначення одного з головних фармакологічних індексів

Таблиця 2

Параметри токсичності сполук I, II, III та їх молекулярних комплексів (1-3) у порівнянні з 5-фторурацилом

Сполуки	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Сполуки	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
N <sub>(1)</sub> ,N <sub>(1')</sub> -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метил-урацил) (I)	515,0	<i>Bacillus polymyxa</i> 102 KGU-N <sub>(1)</sub> ,N <sub>(1')</sub> -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (1)	335,0
N <sub>(1)</sub> ,N <sub>(1')</sub> -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фтор-урацил) (II)	125,0	<i>Bacillus subtilis</i> 668 IMV-N <sub>(1)</sub> ,N <sub>(1')</sub> -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (2)	137,0
N <sub>(1)</sub> ,N <sub>(1')</sub> -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бром-урацил) (III)	415,0	<i>Bacillus polymyxa</i> 102 KGU-N <sub>(1)</sub> ,N <sub>(1')</sub> -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бромурцил) (3)	635,0
5-Фторурацил	372,0	5-Фторурацил	372,0

Таблиця 3

Специфічна протипухлинна активність молекулярних комплексів (1-3) в порівнянні з 5-фторурацилом на Лімфосаркомі Пліса та Саркомі 45

Сполуки	Доза, мг/кг	Середня маса, г контроль	Середня маса, г дослід	Гальмування росту пухлин, %	Індекс ефективності
<b>Лімфосаркома Пліса</b>					
<i>Bacillus polymyxa</i> 102 KGU-N <sub>(1)</sub> , N <sub>(1')</sub> -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метил-урацил) (1)	24	13,9±1,93	1,8 ±0,09	<b>62,0</b>	2,67
<i>Bacillus subtilis</i> 668IMV-N <sub>(1)</sub> , N <sub>(1')</sub> -(2"-бром-2"-хлор-етеніл)-біс-(5-фторурацил) (2)	24	13,9±1,93	1,8± 0,09	<b>62,50</b>	2,67
5-Фторурацил				<b>55</b>	
<b>Саркома 45</b>					
<i>Bacillus polymyxa</i> 102KGU-N <sub>(1)</sub> , N <sub>(1')</sub> -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бром-урацил) (3)	35	13,9±,93	2,5±1,3	<b>82,01</b>	5,56
5-Фторурацил	35	13,9 ±,93	2,5 ±1,3	<b>18,4</b>	—

біс-похідних I, II, III — гострої токсичності показало, що сполуки I та III відносяться до малотоксичних: ЛД<sub>50</sub> їх дорівнює 515 мг/кг та 415 мг/кг, відповідно. Сполука II відноситься також до малотоксичних сполук, ЛД<sub>50</sub> її становить 125 мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 4,12 та 3,32 рази, відповідно. Молекулярні комплекси (1-3) відносяться до малотоксичних

речовин: їх ЛД<sub>50</sub> коливається між 635 та 137 мг/кг.

Для синтезованої сполуки II відмічено значну протипухлинну дію відносно Ліфосаркоми Пліса (75,3 %) та відсутність протипухлинного ефекту на Саркомі 45 (16,9 %).

Для молекулярних комплексів (1-3) зареєстровано стабільну та виражену протипухлинну активність і високий відсоток первинного

вилікування тварин: гальмування росту обох типів пухлин коливалось від 62,0% до 82,01% і перевищувало протипухлинну активність 5-фторурацилу у 1,14 1,37 рази для Ліфосаркоми Пліса та 2,85 4,46 рази для Саркоми 45.

Одержані матеріали вказують на доцільність подальшого вивчення антиметаболітів піримідинового ряду в зазначених напрямках.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Noordhuis P., Holwerda U. et al. 5-Fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer // *Annals of oncology*. — 2004. — V. 15. — P. 1025-1032.
2. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer // *Clin. Pharmacol.* — 1999. — V. 48. — P. 265-277.
3. Longey D. B., Paul Harkin D., Patrick G. Jonson. 5-Fluorouracil -mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews // Cancer*. — 2003. — V. 3. — P. 330-338.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой. — М.: Практическая медицина, 2005. — 704 с.
5. Вельчинская Е. В., Кузьменко И. Й., Ильченко А. Я. Гетероциклические соединения с фармакофорной галогенозамещенной группой I. 2-бром-1,1-дифтор-2-хлорэтилирование гетероциклических соединений с двумя гетероатомами. // *Химия гетероцикл. соед.* — 1997. — № 7. — С. 967-971.
6. Brody G. L., Sweet R. B. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis // *Anesthesiology*. — 1963. — V. 24. — P. 29-37.
7. Brown V. R., Sipes I. G. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane // *Biochem. Pharmacol.* — 1977. — V. 26. — P. 2091-2094.
8. 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.
9. Прозоровский В. Б., Прозоровский В. П., Демченко В. М. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки // *Фармакол. та токсикол.* — 1978. — Т. 41, № 4. — С. 407-509.
10. Коваленко Э. А. Внеклеточные лектины бактерий // *Мікробіол. жур.* — 1990. — Т. 52, № 3. — С. 92-99.
11. Подгорский В. С., Коваленко Э. А., Симоненко И. А. Лектины бактерий. — К.: Наукова думка, 1992. — 203 с.

*Е. В. Вельчинская, Ю. И. Губский,  
Н. И. Шарыкина, Э. А. Коваленко*

### ПОИСК НИЗКОТОКСИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Синтезирован и исследован ряд комплексов преформированных пиримидинов - производных 5-фторурацила, 5-бромурацила и 6-метилурацила, в молекулах которых два гетероциклических фрагмента связаны остатком молекулы фторотана, с бактериальными лектинами *Bacillus subtilis* 668 IMV и *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Показано, что токсичность (LD<sub>50</sub>) комплексов снижена у производных 5-фтор- и 5-бромурацила в сравнении с исходными соединениями. Комплексы обладают противоопухолевой активностью, превосходящей таковую 5-фторурацила.

*E. V. Welchinska, Yu. I. Gubskiy,  
N. I. Sharikina, E. A. Kovalenko*

### SEARCH OF LOW TOXIC DRUGS TO TREAT TUMORS

A series of complexes of preformed pyrimidines - derivatives of 5-fluorouracile, 5-bromouracile and 6-methyluracile, which molecules contains two heterocyclic fragments which connected by the remainder of molecule of fluorotan, with bacterial lectins *Bacillus subtilis* 668 IMV and *Bacillus polymyxa* 102 KGU were synthesized and investigated. It was showed decreased the toxicity (LD<sub>50</sub>) of the complexes of derivatives of 5-fluoro- and 5-bromouracile in compare with initial compounds. Complexes have increased antitumour action in compare with one of 5-fluorouracile.