УДК 547.785.5 + 547.431.4

Ю.І. Губський[1], О.В. Вельчинська[1], А.С. Ягупова[1], Н.І. Шарикіна[2], Н.Є. Чумак[3]

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ТА ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ БЕНЗИМІДАЗОЛУ НА ГЕТЕРОТРАНСПЛАНТАТАХ ЗЛОЯКІСНОЇ ГЛІОМИ ЛЮДИНИ

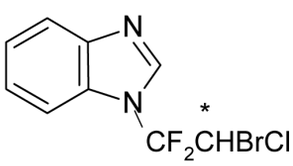
[1]*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ*
[2]*Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ*
[3]*Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України, Київ*

Незважаючи на значні успіхи хіміотерапії при лікуванні деяких видів злоякісних новоутворень, результати її застосування залишаються незадовільними.

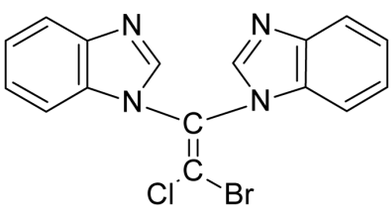
За таких умов цілком закономірними є пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю. Розвивається сучасна концепція імунотерапії пухлин. Сучасні імунотерапевтичні агенти впливають як на пухлину, так і на різні регуляторні системи організму (в тому числі й на імунну систему) і призводять до протипухлинного ефекту.

Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування та профілактики пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів пуринового та 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 використання малих активних молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту [1].

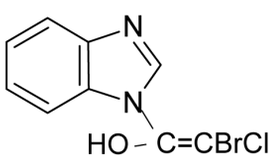
Останнім часом значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних бензимідазолу, вивчення їхньої біологічної активності. Так, для піридо[1,2-а]-бензимідазолів описано анксиолітичну активність, а нові 2-піперазинілбензимідазоли проявили властивості антагоністів 5-НТ3 рецепторів. Сам бензимідазол є інгібітором пуринів, має протисудомну дію, гальмує ріст бактерій, дріжджів, мікробів кишково-тифозної групи [2,3].



I



II



III

При введенні в положення 1 молекули бензимідазолу замінників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів можна отримати сполуки з антибактеріальною, противірусною або протизапальною дією [4].

Метою даної роботи було створення нових сполук — моно- та біспохідних бензимідазолу, вивчення їх біологічних властивостей.

В наших попередніх дослідженнях серед значної кількості синтезованих преформованих піримідинів були відібрані та досліджені сполуки із значущою протипухлинною дією [5]. Слід зазначити, що в молекулах цих сполук гетероциклічні фрагменти пов'язані залишком молекули загального анестетика фторотану, який широко використовується в хірургічній онкологічній практиці [6,7]. Введення фтор (галоген) містких фармакофорів у гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими завдяки легкості їхнього транспортування в організмі [8]. При цьому зазначена увага до фтормістких фрагментів у нових молекулах передбачає підсилення антиметаболітних властивостей сполук.

Гостру токсичність ($ЛД_{50}$) вивчали у порівнянні з препаратом 5-фторурацил. Протипухлинну активність нових сполук $N_{(1)}$-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензимідазол (I), $N_{(1)}$,$N_{(1')}$-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензимідазол) (II), $N_{(1)}$-(1'-гідрокси-2'-бром-2'-хлоретеніл)-бензимідазол (III) наступної формули: досліджували з використанням операційного та біопсійного матеріалу з пухлиною мозку людини.

Так, протипухлинна дія сполуки II в експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана перевищує прийнятий критерій значущості (>25,0% гальмування пухлинного росту): маса гетеротрансплантату пухлини зменшилася до 1,51 ± 0,102 мг, що становить 43,8 % гальмування росту пухлини. Курс лікувальних впливів становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення. Результати обраховувалися через 24 години після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності сполуку II розчиняли у фізіологічному розчині та вводили одноразово.

Вивчення гострої токсичності ($ЛД_{50}$) проводили на білих нелінійних мишах — самцях з масою тіла 22 ± 2 г при підшкірному шляху введення. Результати досліду обра-

Таблиця

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

Сполуки	$ЛД_{50}$, мг/кг (підшкірно)
$N_{(1)}$-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензимідазол (I)	410
$N_{(1)}$,$N_{(1')}$-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензимідазол) (II)	282
$N_{(1)}$-(1'-гідрокси-2'-бром-2'-хлоретеніл)-бензимідазол (III)	450
5-фторурацил	375

ховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистична обробка проведена за [9]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння став відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

Доза речовини при підшкірному шляху введення становила від 282 до 450 мг/кг (табл.). У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1-2 годин, блювання.

Дослідження гострої токсичності синтезованих сполук I-III (табл.) показало, що біс-похідне бензимідазолу (II) токсичніше, ніж 5-фторурацилу. Монопохідні I та III мають токсичність значно нижчу, ніж у 5-фторурацилу.

На підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень в умовах субкапсулярного тестування у порівняльному аспекті встановлено виражений протипухлинний ефект на пухлинну клітину біс-похідного бензимідазолу II з найбільшим відсотком гальмування 43,8% — це в 1,75 рази перевищує критерій активності при лікуванні гліобластоми — 25%, що підтверджено при проведенні морфологічного контролю.

Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення сполуки II при пухлинах головного мозку.

Заключення. Визначення одного з головних фармакологічних індексів моно- та біс-похідних бензимідазолу I, II, III — гострої токсичності показало, що сполуки I та III відносяться до малотоксичних: $ЛД_{50}$ їх дорівнює 410 мг/кг та 450 мг/кг, відповідно. Сполука II відноситься також до малотоксичних сполук, $ЛД_{50}$ її становить 282 мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 1,45 та 1,59 рази, відповідно.

Для синтезованої сполуки II відмічено значну протипухлинну дію відносно гетеротрансплантату гліоми людини (43,8 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation info RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer/P. Noordhuis, U. Holwerda et al. // Annals. of Oncol. — 2004. — Vol.15. — P. 1025 — 1032.
2. Brown B.R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B.R. Brown, I.G. Sipes // Biochem. Pharmacol. — 1977. — Vol. 26. — P. 2091 — 2094.
3. Мнджоян А.Л. Биологические свойства химических соединений/А.Л. Манджоян, Ю.З. Тер-Захарян. — Ереван: Изд. АН Арм. ССР, 1962. — Вып.1. — С. 235 — 246.
4. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию/Р. Барлоу — М.: Изд. ин. лит., 1959. — С. 107.
5. Вельчинская Е.В. Гетероциклические соединения с фармакофорной галогенозамещенной группой I. 2-бром-1,1-дифтор-2-хлорэтилирование гетероциклических соединений с двумя гетероатомами./Е.В. Вельчинская, И.Й. Кузьменко, А.Я. Ильченко.// 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. — Vol. 24. — P. 29 — 37.
7. Brown B.R., Sipes I.G. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane.// Biochem. Pharmacol. — 1977. — Vol. 26. — P. 2091 — 2094.
8. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями/Л.М. Ягупольский— Киев: Наукова думка, 1988. — С. 90 — 105.
9. Прозоровський В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки/В.Б. Прозоровський, В.П. Прозоровський, В.М. Демченко.// Фармакол. та токсикол. — 1978. — Т. 41, № 4. — С. 407 — 509.

Ю.И. Губский, Е.В. Вельчинская, А.С. Ягупова, Н.И. Шарыкина, Н.Е. Чумак

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА НА ГЕТЕРОТРАНСПЛАНТАТАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГЛИОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Синтезирован и исследован ряд потенциальных преформированных аналогов пуринов — моно- и бис-производных бензимидазола, в молекулах которых два гетероциклических фрагмента связаны остатком молекулы фторотана. Показано, что острая токсичность ($ЛД_{50}$) бис-производного выше, чем у препарата сравнения 5-фторурацила. Монопроизводные имеют токсичность значительно ниже, чем у 5-фторурацила. Для синтезированного бис-производного бензимидазола отмечена значительная противоопухолевая активность относительно гетеротрансплантата глиомы человека (43,8 %).

Ключевые слова: опухоль, бензимидазол, 5-фторурацил, фторотан, глиома.

Y.I. Gubskiy, E.V. Welchinska, A.S. Yagupova, N. I. Sharikina, N.E. Chumak

INVESTIGATION OF TOXICITY AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF DERIVATIVES OF BENZIMIDAZOLE ON THE GETEROTRANSPLANTATES OF MALIGNANT GLIOME OF MAN

A series of potential of preformed analogs of purines — mono- and bis-derivatives of benzimidazole, which molecules contains two heterocyclic fragments which connected by the remainder of molecule of ftorotan were synthesized and investigated. It was showed the critical toxicity (LD_{50}) of bis-derivative a high then one of preparation of comparing 5-fluorouracile. Mono-derivatives have a less toxicity then 5-fluorouracile. Bis-derivative of benzimidazole has a strong antitumour action on the geterotransplantate of gliome of man (43,8 %).

Key words: tumor, benzimidazole, 5-fluorouracile, ftorotan, gliome.