



УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

Ю. І. Губський¹, О. В. Вельчинська¹, Н. І. Шарикіна², В. В. Вільчинська¹

СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ МОНО- ТА БІС-ПОХІДНИХ УРАЦИЛІВ ІЗ ПОТЕНЦІЙНОЮ ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,

²Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ

Численні роботи вітчизняної та світової наукової літератури присвячені перспективним шляхам пошуку нових засобів для лікування пухлинної хвороби [1–4]. Один із таких шляхів — 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 ланцюга й ароматичного кільця фармакофорної групи $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$ при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану [5]. Дана реакція дозволяє застосувати нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних і біологічно активних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

Мета даної роботи — визначення преформованих піримідинів, їхній синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і гострої токсичності, а саме: після конструювання потенційно біологічно активних структур нами розроблено новий препаративний метод синтезу оригінальних моно- та біс-похідних урацилів із використанням у

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 моно- та біс-похідні урацилів, синтезовані на основі урацилів і фторотану.

Абсолютні розчинники одержують у такий спосіб: ацетонітрил переганяють над P_2O_5 , діетиловий ефір — над металевим натрієм, диметилформамід і 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 ЯМР¹H записують на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник

"Varian", USA) з робочою частотою 200–132 МГц у DMSO-d_6 із 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.

Моно-похідні урацилів **I–XII** отримують таким 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 хв до утворення на стінках хімічного реактора 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 у 40 мл сухого диме-



тилформаміду 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 протягом 1 год (реакційна суміш мутніє та набуває червоно-коричневого забарвлення), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють розчинники. Залишок — осад промивають у 30 мл суміші діетиловий ефір — гексан (1:1), сушать у вакуумі водоструминного насоса. Кристалічний осад кремового забарвлення (**I**). Вихід 0,64 г (25 %). $T_{\text{топл.}}$ 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 %). $T_{\text{топл.}}$ 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-бромуррацил (**V**), $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-бромуррацил (**XI**) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,51 г (0,0079 моль) 5-бромурра-

цилу; $N_{(1)}$ -(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 %). $T_{\text{топл.}}$ 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 %). $T_{\text{топл.}}$ 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 %). $T_{\text{топл.}}$ 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 %). $T_{\text{топл.}}$ 274–277 °С. Знайдено, %: 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 %). $T_{\text{топл.}}$ 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 %). $T_{\text{топл.}}$ 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 %). $T_{\text{топл.}}$ 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 %). $T_{\text{топл.}}$ 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 %). $T_{\text{топл.}}$ 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 %). $T_{\text{топл.}}$ 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.

Біс-похідні урацилів **XIII**, **XIV** отримують таким чином: $N_{(1)}$; $N_{(1)}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) (**XIII**).

Приготування розчину № 1. 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль); 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С близько 15 хв до появи на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру.

Приготування розчину № 2. 1,0 г (0,0089 моль) урацилу розчиняють у 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 протягом 1 год, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок — осад промивають у 30 мл суміші діетиловий ефір — гексан (1:1) та сушать у вакуумі водоструминного насоса.

Сполука **XIII** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,6 г (37,5 %). $T_{\text{топл.}}$ 282–285 °С. Знайдено, %: С 32,80; Н 2,0; N 15,5; Br 21,85;



$C_{10}H_6BrClN_4O_4$. Обчислено, %:
C 33,21; H 1,67; N 15,49; Br 22,0.

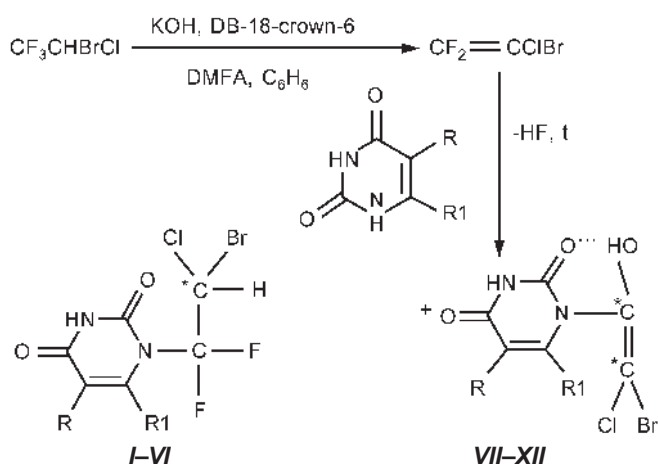
Аналогічно синтезують сполуку $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) (**XIV**) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,38 г (0,0088 моль) 5-нітроурацилу. Сполука **XIV** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 2,24 г (56,5 %). $T_{\text{топл}}$ з осмоленням 290–295 °C. Знайдено, %: C 26,67; H 1,02; N 17,79; $C_{10}H_4BrClN_6O_8$. Обчислено, %: C 26,59; H 0,89; N 18,60.

Результати дослідження та їх обговорення

За новим методом синтезу, розробленим нами, взаємодією фторотану як фторвмісного синтону й урацилів у молярному співвідношенні 1:1 в системі розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі або в іншому варіанті — у ДМСО при застосуванні прожареного поташу — синтезовано нові монопохідні урацилів **I–XII** із фармакофорними групами: $-(HO)C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$ (рис. 1).

За допомогою методу ЯМР¹H-спектроскопії встановлено, що реакція проходить по атому водню при $N_{(1)}$ та утворюються два типи продуктів: $N_{(1)}$ -фтор (галоген)заміщені урацили **I–VI** та продукти їхнього гідролізу з подальшим, можливо, дефторуванням, гідрокси-похідні **VII–XII**, для кожного з яких характерна діастереотопність через наявність у молекулах асиметричного атома вуглецю. Сполуки **I–XII** дають позитивний тест при гідролізі на присутність хлор- і бром-іонів — реакцію з нітратом срібла. Сполуки **I–VI** дають позитивний, а сполуки **VII–XII** — негативний тест на присутність фтор-іонів [7].

В ІЧ-спектрах сполук **VII–XII** спостерігається інтенсивна смуга в області 3200–3400 cm^{-1} , яка відповідає валентному коливанню ν_{OH} , а в ЯМР¹H-спек-



де R = R1 = H (**I, VII**); R = CH₃, R1 = H (**II, VIII**); R = H, R1 = CH₃ (**III, IX**); R = F, R1 = H (**IV, X**); R = Br, R1 = H (**V, XI**); R = NO₂, R1 = H (**VI, XII**)

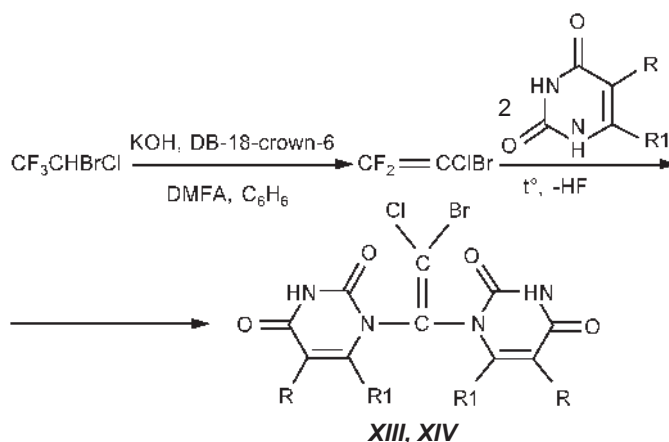
Рис. 1

рах цих сполук спостерігається синглет при 10,970–11,03 м. д., який належить до протона гідроксильної групи і зникає при розчиненні сполук у D₂O [8]. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук **I–XII** ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 550–690 cm^{-1} , інтенсивні сигнали карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 cm^{-1} . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів у ЯМР¹H-спектрах синтезованих сполук **I–XII** підтверджує відсутність протона при атомі $N_{(1)}$ молекули урацилу при 11,00–11,25 м. д., а також наявність протонів у положеннях $C_{(5)}$ H та $C_{(6)}$ H гетероциклічного ядра при 5,460 і 7,219–7,365 м. д. відповідно, а

також протонів у положенні $N_{(3)}$ H гетероциклічного ядра при 10,562–10,810 м. д. Сигнал протона групи $-CF_2CHBrCl$ у молекулах сполук **I–VI**, який теоретично повинен проявлятися у вигляді квартету дублетів при 5,801–5,885 м. д. ($J^3_{H,F}$ 5,4 Гц; $J^2_{H,Cl(Br)}$ 0,8 Гц), не спостерігається, оскільки заміщується на дейтерій.

Взаємодією фторотану й урацилів у молярному співвідношенні 1:2 в аналогічних умовах синтезовано нові біс-похідні урацилів **XIII, XIV** із фармакофорною групою $=C=CBrCl$ (рис. 2).

Встановлено, що сполуки **XIII, XIV** нестійкі, при перекристалізації вони розкладаються до вихідних урацилів. В ІЧ-спектрах сполук **XIII, XIV** ідентифі-



де R = R1 = H (**XIII**); R = NO₂, R1 = H (**XIV**)

Рис. 2



Фізико-хімічні характеристики сполук I–XIV

Сполука	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆ TMS), δ, м. д. (J, Гц)
I	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	5,460 (H, д., J ³ _{H,H} 7,3 Гц, C ₍₅₎ H); 7,365 (H, д., J ³ _{H,H} 7,3 Гц, C ₍₆₎ H); 10,803 (H, с., 2 N ₍₃₎ H)
II	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH ₃ -)	1,714 (3H, с., CH ₃ -); 7,219 (H, с., C ₍₆₎ H); 10,580 (H, с., 2 N ₍₃₎ H)
III	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH ₃ -)	1,74 (3H, с., CH ₃ -); 7,26 (H, с., C ₍₅₎ H); 10,620 (H, с., 2 N ₍₃₎ H)
IV	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	7,229 (H, с., C ₍₆₎ H); 10,582 (H, с., N ₍₃₎ H)
V	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	7,228 (H, с., C ₍₆₎ H); 10,562 (H, с., N ₍₃₎ H)
VI	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 1370–1390 (γ ^s NO ₂); 1550–1580 (γ ^{es} NO ₂)	7,238 (H, с., C ₍₆₎ H); 10,569 (H, с., N ₍₃₎ H)
VII	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (OH)	5,460 (H, д., J ³ _{H,H} 7,3 Гц, C ₍₅₎ H); 7,365 (H, д., J ³ _{H,H} 7,3 Гц, C ₍₆₎ H); 10,81 (H, с., 2 N ₍₃₎ H); 10,994 (H, с., OH)
VIII	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH ₃ -); 3200–3400 (OH)	1,74 (3H, с., CH ₃ -); 7,26 (H, с., C ₍₆₎ H); 10,62 (H, с., 2 N ₍₃₎ H); 11,03 (H, с., OH)
IX	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH ₃ -); 3200–3400 (OH)	1,74 (3H, с., CH ₃ -); 7,26 (H, с., C ₍₅₎ H); 10,620 (H, с., 2 N ₍₃₎ H); 11,03 (H, с., OH)
X	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (OH)	7,229 (H, с., C ₍₆₎ H); 10,582 (H, с., N ₍₃₎ H); 10,976 (H, с., OH)
XI	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (OH)	7,228 (H, с., C ₍₆₎ H); 10,562 (H, с., N ₍₃₎ H); 10,970 (H, с., OH)
XII	550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (OH); 1370–1390 (γ ^s NO ₂); 1550–1580 (γ ^{es} NO ₂)	7,238 (H, с., C ₍₆₎ H); 10,569 (H, с., N ₍₃₎ H); 10,977 (H, с., OH)
XIII	515, 615, 550–695 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	5,422 (2H, д., 2 x C ₍₅₎ H); 7,403 (2H, д., 2 x C ₍₆₎ H); 8,542 (2H, с., 2 N ₍₃₎ H in D ₂ O)
XIV	515, 615, 550–695 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O)	8,861 (2H, с., 2 x C ₍₆₎ H); 10,226 (2H, с., 2 N ₍₃₎ H)

ковано сигнали зв'язків C-Hal при 515; 615; 550–695 см⁻¹, інтенсивні сигнали карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 см⁻¹. Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів у ЯМР¹H-спектрах сполук **XIII**, **XIV** підтверджує відсутність протона при атомі N₍₁₎ молекул урацилу при 11,00–11,25 м. д., а також наявність протонів у положеннях C₍₅₎H гетероциклічних ядер при 5,422 м. д. та C₍₆₎H гетероциклічних ядер при 7,403 та 8,861 м. д., 2 протонів у положенні N₍₃₎H гетероциклічних ядер при 8,542 та 10,226 м. д., які частково дейтеруються. Дані елементного аналізу на C, H, N, Br синтезованих сполук **I–XIV** відповідають обчисленим значенням. Характеристики сигналів в ІЧ- та ЯМР¹H-спектрах сполук **I–XIV** подано в табл. 1.

У центрі уваги пошуку нових сполук із зазначеною спрямованістю дії стоїть 5-фторурацил із його властивостями в процесі метаболізму утворювати інтермедіати, що включаються до структури ДНК, РНК, гальмують активність тимідилатсинтетази, яка забезпечує синтез ДНК і РНК його попередниками [9]. Для подальших досліджень біологічних властивостей нами відібрано монопохідне 5-фторурацилу (сполука **IV**), біс-похідні урацилу (сполука **XIII**) та 5-нітроурацилу (сполука **XIV**), які за хімічною будовою та наявністю фармакофорних груп є найближчими до відомого лікарського засобу — 5-фторурацилу.

Визначення одного з головних фармакологічних індексів гетероциклічних біс-похідних урацилів **XIII**, **XIV** — гострої токсичності показало, що вказані сполуки належать до малотоксичних: їх ЛД₅₀ становить 289 та 262 мг/кг відповідно. Сполука **IV** також належить до малотоксичних сполук, її ЛД₅₀ становить 177 мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 1,63 та 1,48 рази відповідно. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у літературі не описано, препаратом порівнян-

ня був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. Препарат порівняння належить до малотоксичних сполук і має середньотоксичну дозу 375 мг/кг. При введенні підшкірно вищевказаних хімічних речовин у дослідних тварин спостерігалися тонічні та кло-ніко-тонічні судоми впродовж 1–

2 год, блювання, після 3–5 год — тремор (табл. 2).

Отже, синтезовані фармакоформісні гетероциклічні моно- та біс-похідні урацилів, які є малотоксичними і за хімічною будовою близькими до відомого лікарського засобу — 5-фторурацилу, можна розглядати як потенційні лікарські протипух-



Таблиця 2

Параметри токсичності сполук IV, XIII, XIV порівняно з 5-фторурацилом

Сполука, препарат порівняння	Шлях введення	ЛД ₅₀ (миші), мг/кг
$N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил (IV)	Підшкірний	177
$N_{(1)}$, $N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) (XIII)	Підшкірний	289
$N_{(1)}$, $N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) (XIV)	Підшкірний	262
5-фторурацил		375

линин засоби, що відкриває нові перспективи для подальших робіт у цьому напрямку онкофармакології.

Висновки

1. За новим методом синтезу, розробленим нами, взаємодією фторотану з урацилами (молярне співвідношення 1:1 або 1:2) в системі розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі синтезовано нові фармакофорвмісні гетероциклічні моно- та біс-похідні урацилів.

2. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії, а індиві-

дуальність — методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

3. Встановлено, що деякі з синтезованих сполук, які є найбільш близькими за хімічною будовою до препарату порівняння — 5-фторурацилу, належать до малотоксичних: значення їх ЛД₅₀ перебувають в інтервалі від 289 до 177 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 hu-

man colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // Annals of oncology. — 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. Longey D. B. 5-fluorouracil — mechanisms of action and clinical strategies. Nature Reviews / D. B. Longey, D. Paul Harkin, Patrick G. Jonson // Cancer. — 2003. — Vol. 3. — P. 330-338.

4. Ягупольский Л. М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л. М. Ягупольский. — К. : Наук. думка, 2006. — С. 90-105.

5. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel. V. Welchinska, B. Piecuszak, E. A. Kovalenko et al. // Мікробіологічний журнал. — 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 // Фармакология та токсикология. — 1978. — Т. 41, № 4. — С. 407-509.

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

8. Миронов В. А. Спектроскопия в органической химии / В. А. Миронов, С. А. Янковский. — Л. : Химия, 1985. — С. 80.

9. Противоопухолевая терапия : справочник / А. М. Гарин, А. Б. Сыркин, М. Б. Бычков [и др.] ; под ред. Н. И. Переводчиковой. — М. : Медицина, 1986. — 208 с.

УДК 611.841/.846-018:612-092.9

Л. В. Венгер, В. А. Ульянов

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

Одесский государственный медицинский университет

Одно из перспективных направлений медицины последних десятилетий — развитие эмбриофетальной клеточной терапии. Научные исследования в этой области позволя-

ют рассматривать клеточную трансплантологию как альтернативу при неэффективности традиционных способов консервативной медикаментозной терапии [1].

Сегодня создан целый ряд препаратов, композиционной основой которых являются эмбриональные и фетальные ткани, разнородные по своему гистогенезу. Они имеют широ-

