

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ САРКОМИ 45 ХІМІКО-БІОЛОГІЧНИМ АДДУКТОМ 1,1-БІС-[5-БРОМОПІРИМІДИН-2',4'-ДІОН-1'-ІЛ]-2-БРОМО-2'-ХЛОРОЕТИЛЕНУ ТА БАКТЕРІЙНОГО ЛЕКТИНУ

©О. В. Вельчинська

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

РЕЗЮМЕ. Дослідження антиметаболітів піримідинового обміну, які виступають в якості преформованих сполук в низці біосинтетичних процесів та гальмують пухлинний ріст, є найуспішнішим напрямком пошуку нових протипухлинних засобів. З метою отримання нових потенційних протипухлинних засобів створено оригінальний хіміко-біологічний аддукт на основі 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилену та протипухлинного бактерійного лектину *Bacillus polytuxa*. Встановлено, що хіміко-біологічний аддукт біс-похідного піримідину та бактерійного лектину, є малотоксичним (ЛД₅₀: 635 мг/кг) та проявляє значущий протипухлинний ефект на Саркомі 45 з % гальмування пухлинного росту 82,0. Це свідчить про те, що новий хіміко-біологічний аддукт є перспективним для подальшого вивчення як малотоксичної речовини з високою протипухлинною активністю на Саркомі 45.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: піримідин, 5-бromoурацил, протипухлинна активність, бактерійний лектин.

Вступ. Ліки, які належать до гетероциклічних систем, вважають найефективнішими протипухлинними лікарськими засобами [1–4]. Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот та малих активних молекул. Наявність цих речовин в організмі людини і обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму [5–7]. Пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю продовжуються.

Мета дослідження: вивчення параметрів токсичності та протипухлинної активності оригінального хіміко-біологічного аддукту 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилену та протипухлинного бактерійного лектину *Bacillus polytuxa* на моделі експериментального пухлинного росту – Саркомі 45.

У зв'язку із цим були поставлені наступні завдання: вивчити параметри гострої токсичності (ЛД₅₀) хіміко-біологічного аддукту у порівнянні із параметрами токсичності гетероциклічної та лектинової компоненти аддукту, дослідити здатність хіміко-біологічного аддукту гальмувати експериментальний пухлинний ріст Саркоми 45, індекс ефективності та дані щодо селезінкового ефекту.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктами дослідження був хіміко-біологічний аддукт 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилену та бактерійного лектину *Bacillus polytuxa* 102 КГУ з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ (далі лектин 102). Основні серії експериментальних досліджень проведені на дорослих білих нелінійних мишах-самцях (маса тіла (17,0±2,0) г та (22,0±2,0) г) та щурах-самцях (маса тіла 160,0±20,0г), які утримувалися у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Утри-

мання та досліди на тваринах проводили відповідно до правил “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Визначення протипухлинної активності здійснено згідно з рекомендаціями Державного Фармакологічного центру МОЗ України на моделі експериментального пухлинного росту – Саркомі 45. Шлях введення розчинів – внутрішньочеревний. Загальноприйнятим критерієм значення для речовин з протипухлинною активністю вважали відсоток гальмування росту пухлини понад 50 % [8, 9]. Кров та пухлина піддослідного щура-пухлиноносія були відібрані через 30 хв після введення сполук в терапевтичній дозі [8, 9]. Препарат порівняння – 5-фторурацил (5-ФУ). Статистичну обробку проводили за В. Б. Прозоровським та ін. [9].

Результати й обговорення. Отримані параметри токсичності хіміко-біологічного аддукту 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилену та лектину 102, а також гетероциклічної та лектинової компоненти аддукту, показали, що за показниками середньотоксичних доз сполуки належать до малотоксичних. Значення їх ЛД₅₀ коливаються в межах від 635 мг/кг до 248 мг/кг (табл. 1).

Вивчення протипухлинної активності на Саркомі 45 виявило виражений ефект у хіміко-біологічного аддукту 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилену та лектину 102 (82,0%) у дозі 35 мг/кг, в той час як відсоток гальмування росту пухлини при дії препарату порівняння 5-FU – 18,4 %. Здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст Саркоми 45 аддукту перевищує за протипухлинною дією у проведених дослідженнях препарат порівняння 5-FU у 4,46 рази. Індекс ефективності досліджуваного аддукту на Саркомі 45 дорівнював 5,56. Що стосується селезінкового

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

ефекту, то вищезазначений показник у тваринносіїв пухлин знаходився в межах 0,71–0,77. Це пояснює відносно м'яку дію вказаних препаратів на систему кровотворення в умовно-лікувальних дозах. В цілому, пошук протипухлинних засобів на

основі комбінацій ряду гетероциклічних сполук з бактерійними лектинами слід вважати перспективним новим напрямком, розвиток якого передбачає можливість одержання нових ліків з вираженою протипухлинною дією.

Таблиця 1. Параметри токсичності сполук у порівнянні з 5-ФУ

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг
Лектинова компонента аддукту: лектин 102	248
Гетероциклічна компонента аддукту: 1,1- <i>bis</i> -[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилен	415
Хіміко-біологічний аддукт 1,1- <i>bis</i> -[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилену та лектину 102	635
5-ФУ (препарат порівняння)	375

Висновки. 1. З метою отримання нових потенційних протипухлинних засобів створено оригінальний хіміко-біологічний аддукт на основі 1,1-*bis*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилену та лектину *Bacillus polymyxa*.

2. Хіміко-біологічний аддукт *bis*-похідного піримідину та лектину є малотоксичним (ЛД₅₀: 635 мг/кг),

проявляє значущий протипухлинний ефект на Саркомі 45 з % гальмування пухлинного росту 82,0.

Перспективи подальших досліджень.

Новий хіміко-біологічний аддукт є перспективним для подальшого вивчення як малотоксична речовина з високою протипухлинною активністю на Саркомі 45.

ЛІТЕРАТУРА

1. Adjei A. A. Review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. A. Adjei // *Clinical Pharmacology*. – 1999. – Vol. 48. – P. 265–277.

2. Anderson N. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons / N. Anderson, J. Lokich // *Cancer*. – 1992. – Vol. 70. – P. 998–1002.

3. Anttila M. I. Pharmacokinetics of ftorafur after intravenous and oral administration / M. I. Anttila, E. A. Sotaniemi, M. I. Kairaluoma // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 1983. – Vol. 10. – P. 150–153.

4. Baba H. State of the treatment for gastrointestinal cancer / H. Baba, S. Kohnoe, K. Endo // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2000. – № 27. – P. 1233–1246.

5. Клецкий М. Е. Структура и реакционная способность производных урацила / М. Е. Клецкий, Е. Б. Цупак, Д. А. Назаров // *ХГС*. – 2002. – № 8. – С. 1106–1108.

6. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals of Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1025–1032.

7. Longley D. B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D. B. Longley, D. P. Harkin // *Nature Rev. Cancer*. – 2004. – Vol. 4. – P. 230–238.

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. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровский, В. М. Демченко // *Фармакол. и токсикол.* – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 407–509.

INVESTIGATION OF THE TREATMENT'S POSSIBILITY OF SARCOMA 45 BY THE CHEMICAL-BIOLOGICAL ADDUCT OF THE *BIS*-[5-BROMOPYRIMIDINE-2',4'-DIONO-1'-IL]-2-BROMO-2'-CHLOROETHYLENE AND BACTERIAL LECTIN

©O. V. Velchynska

National Medical University by O. O. Bohomolets, Kyiv

SUMMARY. Investigation of the antimetabolites of pyrimidin's change which forwards as preformed compounds at the link of biosynthetic processes and brakes tumour's growth is more successful finding direction of new antitumour preparations. With a purpose of new potential antitumour preparation's obtaining chemical-biological adducts on the base of 1,1-*bis*-[5-bromopyrimidine-2',4'-diono-1'-il]-2-bromo-2'-chloroethylene and antitumour bacterial lectin *Bacillus polymyxa* was produced. It was discovered that chemical-biological adduct of *bis*-derivative of pyrimidine and bacterial lectin applies to a little toxic preparation (LD₅₀: 635 mg/kg) and demonstrates considerable antitumour effect upon to 82.0 % on *Sarcoma 45* tumour. It confirms that new chemical-biological adduct is perspective for the future investigation as substance with a little toxicity and high antitumour activity on the *Sarcoma 45*.

KEY WORDS: pyrimidine, 5-bromouracile, antitumour activity, bacterial lectin.

Отримано 15.09.2014