

*М.Г. Проданчук, Н.Є. Дишиневич, Г.М. Балан,
І.В. Юрченко, С.В. Бабич, Є.О. Лишавська, О.Л. Перегуда*

ГИГИЕНИЧНИ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ СИНДРОМУ "ХВОРИХ БУДИНКІВ" І ПЕРСПЕКТИВИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

В огляді надані сучасні дані про гігієнічні і біологічні чинники ризику розвитку синдрому "хворих будинків" (СХБ), узагальнені основні клінічні прояви і механізми формування даного синдрому. Серед хімічних поллютантів житлового середовища особлива увага приділена ролі речовин, що мігрують із полімерних будівельних матеріалів. Звернено увагу на формування при цьому полівалентної сенсibilізації до алергенів житлового середовища хімічної і біологічної природи з розвитком алергічних уражень шкіри, слизових оболонок і бронхолегеневої системи. Приділено увагу можливим віддаленим наслідкам впливу несприятливих чинників житлового середовища. Обґрунтовані клініко-діагностичні критерії раннього виявлення СХБ і узагальнений комплекс профілактичних заходів.

*M.G. Prodanchuk, N.Ye. Dyshinevich, G.M. Balan,
I.V. Yurchenko, S.V. Babich, Ye.O. Lyshavska, O.L. Pereguda*

HYGIENIC AND CLINICAL ASPECTS OF "SICK BUILDINGS" SYNDROME AND PROSPECTS OF HEALTH PROTECTION OF POPULATION

Modern data on hygienic and biological risk factors of development of "sick buildings" syndrome (SBS) are submitted in the review, the basic clinical manifestations and pathophysiological formation mechanisms of given syndromal complex are generalized. Among chemical pollutants of living environment the special attention is given to role of substances migrating from polymeric building materials. During this process the attention is stressed to formation of polyvalent sensitization to allergens of living environment of chemical and biological nature with development of allergic diseases of skin, mucous membranes and bronchial and pneumonic systems. The attention is given to the possible delayed consequences of adverse factors influence of living environment. Clinical and diagnostic criteria of early revealing of SBS are substantiated and the complex of prophylactic actions, which are necessary for the prevention of his development, are generalized.

УДК 615.216:595.324:547.854

*В.В. Зобов, к.б.н., К.А. Петров, В.Э. Семенов, к.х.н.,
Р.Х. Гиниятуллин, А.Е. Николаев, В.Д. Акамсин, к.х.н.,
И.В. Галяметдинова, к.х.н., А.А. Нафикова, к.ф-м.н.,
И.Е. Исмаев, к.ф-м.н., В.Е. Катаев, д.х.н.,
Ш.К. Латыпов, д.х.н., В.С. Резник, д.х.н.*

МИОРЕЛАКСАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИКЛИЧЕСКИХ И МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
Казанского научного центра Российской академии наук, Казань*

Как было показано ранее [1, 2], ациклические тетраалкиламмониевые ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ; КФ 3.1.1.7) на основе 6-метилурацила обладают способностью высокоизбирательно и необратимо блокировать фермент в наномолярных концентрациях, избирательно блокировать работу локаторных мышц при минимальном влиянии на дыхание и высоком уровне "фармакологической" ($LD_{50}/ED_{50} > 50,0$) и "экологической" ($LK_{50} > 10$ мкМ/л, дафнии) безопасности [3-9]. Эти свойства принципиально отличают полученные соединения от известных антихолинэстеразных агентов и дают возможность рассматривать их в качестве прототипов потенциальных лекарственных препаратов.

Несмотря на большое количество публикаций, касающихся холинотропных свойств ациклических тетраалкиламмониевых производных 6-метилурацила [1-9], практически отсутствуют данные о структурных (конформационных) источниках проявляемой ими ингибирующей активности по отношению к АХЭ. Между тем эти данные могут быть использованы при оптимизации структуры создаваемых лекарственных или иных средств, а также при решении вопросов фундаментального характера, например, выяснении топологии и роли участков на поверхностях АХЭ и Н-холинорецепторов (Н-ХР), ответственных за связывание с урациловым и ароматическими фрагментами.

На рис. 1 и 2 представлены фор-

мулы некоторых представителей ациклических урацилсодержащих ингибиторов АХЭ — соединения 1, 2 и 3 (лабораторный шифр "№ 547") [1-3], а также изоструктурных им пиримидинофанов (макроциклические соединения 4 и 5). Соединение 1, содержащее о-нитробензилдиэтилпентилового заместителя при атоме N1 3,6-диметилурацилового фрагмента, обратимо ингибирует АХЭ ($pI_{50} = 8,30$ [1, 2]), тогда как его структурный изомер, соединение 2, в котором о-нитробензилдиэтилпентилового фрагмент находится при атоме N3 пиримидинового цикла, является необратимым ингибитором АХЭ ($k_0AХЭ = 8,0 \cdot 10^8$ М⁻¹ мин⁻¹) [1, 2]. N1,N3-Бисзамещенное соединение 3 также демонстрирует необратимый характер ингибирования АХЭ с несколько большей активностью ($k_0AХЭ = 3,5 \cdot 10^9$ М⁻¹ мин⁻¹) [1, 2]. Из этих данных можно сделать следующие выводы. Не имея других, кроме каватернизованного атома азота, известных в литературе фармакофорных групп, активных в отношении АХЭ, соединения 1-3, по всей видимости, взаимодействуют с "периферическим анионным пунктом" (ПАП) фермента, способными связывать 6-метилурациловый, о-нитробензольный и тетраалкиламмонийный фрагменты. Очевидно, активность соединений 1-3 определяется топологией их молекул, то есть взаимным расположением перечисленных фрагментов в нативной конформации.

С целью выявления характерных структурных (конформационных) признаков, ответственных за прояв-

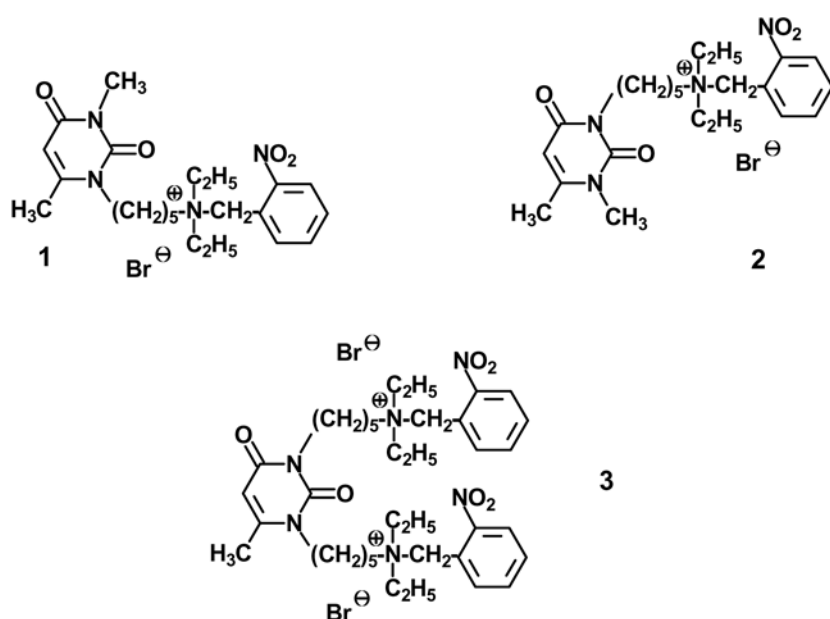


Рисунок 1. Тетраалкиламмониевые ингибиторы ацетилхолинэстеразы ациклической структуры, содержащие 1-моно-, 3-моно- и 1,3-бис(алкил)-6-метилурациловые фрагменты [3] (соединения 1-3).

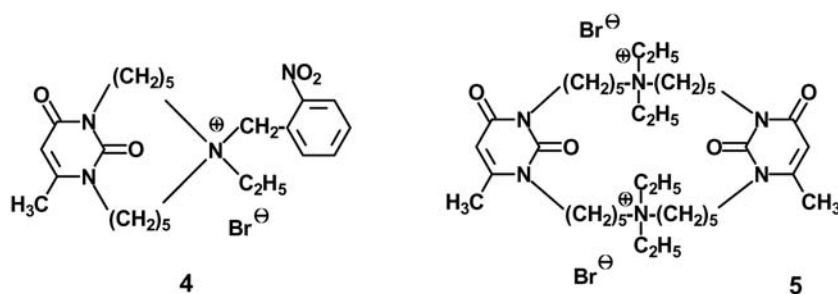


Рисунок 2. Курареподобные пиримидинофаны, изоструктурные ациклическим аналогам, представленным на рис. 1 (соединения 4 и 5).

ляемую активность, мы провели теоретический конформационный анализ рассматриваемых соединений. Расчеты выполнялись методом молекулярной механики ММ (метод SearchCompare, программа Insight II, силовое поле CV [10]) с полной оптимизацией геометрии. Геометрия отобранных ключевых конформеров оптимизировалась далее методом HF/6-31G [11] по программе Gaussian 94 [12]. В качестве стартовых принимались конформеры, в которых торсионные углы вращения вокруг всех связей CSP3 CSP3 задавались с шагом 1200, то есть обеспечивался учет всех возможных заторможенных конформаций, а именно, гош (G⁺ и G⁻) и транс (T) метиленовых цепочек. Поворот урацилового фрагмента и бензольного кольца, а также нитрогруппы моделировался заслоненной и ортого-

нальной конформациями. Для упрощения решения конформационной задачи местоположение аниона брома не рассматривалось, тем более, что по данным рентгеноструктурного анализа противоионы в ацетилхолине и его производных различного строения в кристалле находятся на расстояниях порядка 4 Å и более от катионного центра [13, 14] и не должны существенно влиять на структуру молекулы в вакууме, для которой и были выполнены расчеты. Среда не моделировалась. Поскольку число смоделированных и оптимизированных конформеров для каждого соединения достигало нескольких сотен, для анализа полученных результатов мы ограничились рассмотрением только тех из них, чьи энергии относительно глобального минимума не превышали 7 ккал/моль.

В пределах выбранного нами диапазона относительных энергий для соединений 1 и 2 реализуется около 100 конформеров (для каждого соединения) среди которых присутствуют "развернутые" конформации, в которых большинство торсионных углов φ_1 - φ_4 (рис. 3) имеют значения порядка 140-180°, "свернутые" конформации, в которых большинство торсионных углов φ_1 - φ_4 (рис. 3) имеют значения порядка 50-100° и конформации промежуточного типа. Если в качестве параметров, описывающих конформации исследуемых соединений, использовать расстояние между центрами урацилового фрагмента и бензольного кольца $r(U \cdots Ar)$ и расстояние между центром урацилового фрагмента и кватернизованным атомом азота $r(U \cdots N^+)$, то для полученного набора конформаций первый параметр принимает значения в интервале 4–12 Å, а второй принимает значения в интервале 5–9 Å. Расстояние между кватернизованным атомом азота и центром бензольного кольца равно примерно 4 Å для всех конформаций. Согласно расчетам молекулярной механики (ММ), глобальному минимуму на поверхности потенциальной энергии соединений 1 и 2 соответствуют "свернутые" конформации (рис. 4), в которых урациловый фрагмент и бензольное кольцо практически параллельны и сближены на расстояние $r(U \cdots Ar)$, равное 4,11 и 4,30 Å, соответственно. Это указывает на реализацию в рассматриваемых соединениях стэкинг эффекта [15]. По нашему мнению, несмотря на то, что эти конформеры (рис. 4), согласно расчетам по методу ММ, имеют минимальную энергию, они не могут быть нативными конформациями, находясь в которых соединения 1 и 2 взаимодействуют с АХЭ, поскольку эти конформации не имеют ярко выраженных топологических различий (рис. 4), тогда как соединения 1 и 2 ингибируют фермент совершенно по-разному. Мы полагаем, что нативные конформации этих соединений должны быть полностью или частично "развернутыми". На рис. 5 изображены представители этой группы конформеров соединений 1 и 2. Эти конформеры, в отличие от изображенных на рис. 4, имеют принципиальное различие с точки зрения топологии. У развернутых

конформаций соединения 1 нитробензиламмонийный фрагмент находится в области пространства Б рисунка 3, тогда как у развернутых конформаций соединения 2 он расположен в области пространства А рисунка 3. Эти области разграничены плоскостью В, которая проходит по линии, соединяющей атомы С5, С2, О2 урацилового фрагмента, и перпендикулярна его плоскости (рис. 3). Таким образом, принимая во внимание вышеупомянутое и, в первую очередь, существенное различие в характере ингибирования АХЭ рассматриваемыми соединениями можно сделать следующие выводы. Ингибирующая активность соединений 1 и 2 определяется расположением урацилового фрагмента на определенном участке АХЭ, причем имеет существенное значение ориентация на нем определенным образом атомов азота и групп С2=О и С4=О урацилового фрагмента. В свою очередь характер ингибирующей активности определяется расположением на этом участке о-нитробензиламмонийного фрагмента. Расположение его в области А (рис. 3) обеспечивает необратимый характер ингибирования, в то время как расположение его в области Б (рис. 3) вызывает обратимый характер ингибирования. Нативные конформации, относящиеся к группе "развернутых" структур (рис. 5), по данным наших расчетов как методом молекулярной механики, так и методом *ab initio* в базе HF/6-31G с полной оптимизацией геометрии, имеют энергию на 5 ккал/моль выше энергии "свернутых" конформаций (рис. 4). Однако этот проигрыш в энергии может быть компенсирован энергией связывания нативной структуры субстрата рецептором, которая для холинэргических лигандов достигает 8 ккал/моль [16]. В этих конформациях расстояние между центром урацилового фрагмента и кватернизованным атомом азота $r(U \cdots N^+)$ равно 9 Å и по данным обоих методов структуры с параллельной и ортогональной ориентацией бензольного и пиримидинового циклов различаются по энергии не существенно (в пределах 3 ккал/моль).

Соединение 3 содержит два о-нитробензил(диэтил)аммонийпентильных фрагмента (рис. 1) и поэтому число вероятных конформаций

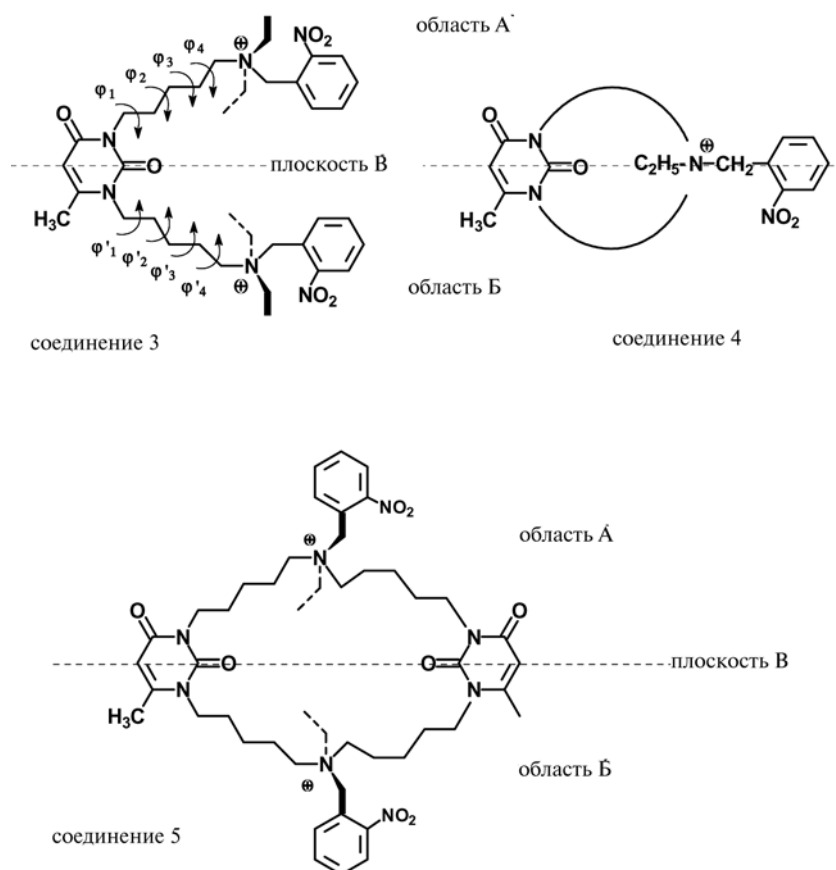


Рисунок 3. Схематичное изображение предполагаемых нативных конформаций бисониевого соединения 3 (в монозамещенных соединениях 1 и 2 расположение ониевых фрагментов аналогично) и пиримидинофанов 4 и 5.

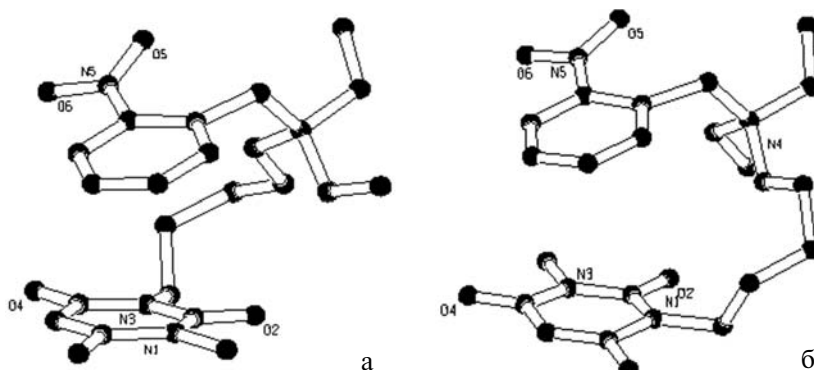


Рисунок 4. "Свернутые" конформации соединений 2 (а) и 1 (б) по данным молекулярной механики (атомы водорода не показаны).

удваивается, а с учетом возможности ориентации этих фрагментов по разные стороны от плоскости урацилового кольца, количество возможных структур возрастает еще в два раза. Однако применение метода ЯМР позволило нам значительно упростить решение конформационной задачи. Анализ времен корреляций молекулярных движений С всех углеродных атомов, измеренных для растворов соединения 3 в CD_3CN и D_2O , показал, что характер общей реориентации молекул является изотропным, что указыва-

ет на предпочтительность конформаций с ориентацией орто-нитробензил(диэтил)аммонийпентильных фрагментов у атомов N1 и N3 по одну сторону от плоскости пиримидинового цикла 6-метилурацилового фрагмента. На основании этого вывода, полученного экспериментально, а также обоснованного выше предположения, что нативными являются "развернутые" конформации, количество оптимизированных методом ММ вероятных конформаций соединения 3, принимаемых к рассмотрению, было уменьшено в

десятки раз. На рис. 6 представлена одна из конформаций, относящихся к группе нативных "развернутых" структур, имеющих минимальную энергию. Их топология характеризуется близкой к ортогональной взаимной ориентацией урацилового фрагмента и бензольного кольца, близкой к параллельной взаимной ориентацией бензольных колец и расстояниями $r(U \cdots Ar) \approx 10$ Å, $r(U \cdots N+) \approx 9$ Å, $r(Ar \cdots Ar) \approx 14$ Å. Отметим, что такая кольцеобразная топология "развернутых" нативных конформаций соединения 3 (рис. 6) комплиментарна форме и размерам устья активной полости ("ущелье") АХЭ [17] на расстоянии 4 Å от дна которой находится известная триада His440, Ser200, Glu327, которая гидролизует ацетилхолин. Можно предположить, что соединение 3, принимая одну из нативных конформаций, изображенных на рис. 6, плотно "закупоривает" вход в узкое ущелье фермента, препятствуя проникновению в него ацетилхолина, что приводит к необратимому ингибированию АХЭ [18] (рис. 7). Дело в том, что на поверхности стенок этого устья расположены 14 молекул ароматических аминокислот из числа фенилаланина, тирозина, триптофана [17] и соединение 3 может закрепляться на этой поверхности за счет аттрактивных взаимодействий (стэкинг эффект [15]) своих урацилового фрагмента и бензольного кольца с ароматическими фрагментами аминокислот (рис. 7). Мы предполагаем, что именно эта область полости АХЭ является тем участком фермента, предположительно ПАП, с которым взаимодействуют соединения 1-3. Еще раз подчеркнем важность топологии нативных конформаций рассматриваемых субстратов и их комплиментарность предполагаемому участку фермента. Для проявления ингибирующего действия рассматриваемые производные урацила должны закрепиться на активном участке фермента в строго определенной взаимной ориентации (топологии) пиримидинового цикла и ортонитробензиламмонийного фрагмента. Закрепление последнего в области А (рис. 3) приводит к необратимому ингибированию АХЭ, тогда как закрепление его в области Б (рис. 3) не обеспечивает прочного связывания, и ингибирование фермента стано-

вится обратимым. Значительно больший эффект необратимого ингибирования АХЭ субстратом 3 по

сравнению с субстратом 2 можно объяснить присутствием в молекуле субстрата 3 о-нитробензилдиэтил-

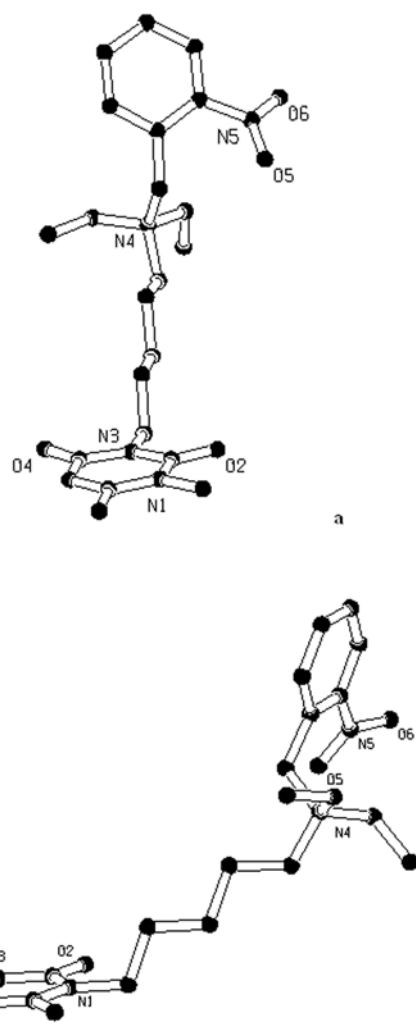


Рисунок 5. "Развернутые" конформации соединений 2 (а) и 1 (б) по данным метода *ab initio* в базисе HF/6-31G (атомы водорода не показаны).

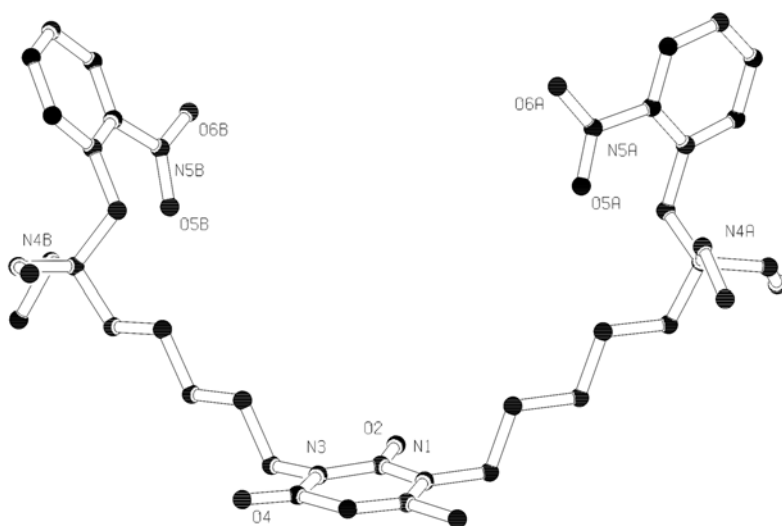


Рисунок 6. Одна из предполагаемых нативных конформаций бисониевого соединения 3 по данным метода *ab initio* в базисе HF/6-31G (атомы водорода не показаны).

пентильных фрагментов одновременно при атомах N1 и N3 урацилового фрагмента. По всей видимости, связывание с ПАП фермента заместителя при атоме N3 является необходимым для проявления эффекта необратимого ингибирования, а наличие двух одинаковых группировок при атомах N1 и N3 урацильного фрагмента и реализация одной из "кольцеобразных" нативных конформаций (рис. 6) усиливает этот эффект за счет блокирования доступа молекул ацетилхолина внутрь активной полости АХЭ (рис. 7).

Все высказанное выше является гипотезой, основанной только на данных теоретического конформационного анализа (молекулярная механика, квантовая химия). Ациклические соединения 1-3 являются чрезвычайно конформационно лабильными структурами. В растворах происходит настолько быстрый конформационный обмен, что установление структуры этих соединений экспериментальными методами (спектроскопия ЯМР, ИК спектроскопия) является исключительно сложной задачей. Между тем при взаимодействии соединений 1-3 с АХЭ, в ходе которого достигается

очень высокая степень избирательности и прочности связывания [1, 2], по-видимому, реализуется весьма ограниченный набор нативных конформаций, информацию о которых, по нашему мнению, в основном может дать только скрининг изоструктурных соединений с меньшей конформационной подвижностью. В качестве таких объектов могут выступить макроциклические соединения, имеющие те же фармакофорные фрагменты, что и ациклические аналоги, а именно 6-метилурациловый фрагмент, Нурацил-(CH₂)₅-N⁺-спейсер, о-нитробензильный фрагмент в составе оиевой группировки.

Изучение таких урацилсодержащих макроциклов (пиримидинофонов) перспективно по следующим причинам. Переход к макроциклической структуре связан с резким уменьшением числа возможных конформеров по сравнению с ациклическим аналогом и их установление или, по крайней мере, определение доминирующего набора конформаций является менее сложной задачей, чем конформационный анализ гибких ациклических систем. Корреляция же антихолинэстераз-

ной (или иной холинотропной) активности макроцикла с принимаемой им конформацией и сравнение с данными для ациклического аналога позволит выделить конформации, ответственные за активность соединений ациклической структуры. При соответствии трехмерной структуры конформационно жесткого макроцикла трехмерной структуре "центров узнавания" рецепторов (ферментов), имеющих, как известно, вполне определенную пространственную организацию, можно ожидать исключительно селективного и прочного связывания с ними за счет аттрактивных невалентных взаимодействий. Их главная особенность — исключительная специфичность; именно при их участии рецепторное узнавание биологически активных молекул происходит с высокой точностью [19]. Существенную роль в формировании невалентных взаимодействий играют гетероароматические составляющие молекул лигандов. Если строение центров узнавания демонстрирует очень высокую степень гомологии аминокислотной последовательности у всех исследованных типов АХЭ [20], а также Н-ХР [21, 22], то топография и роль узлов связывания ароматических фрагментов лигандов, расположенных в пределах ПАП АХЭ (совокупность ароматических аминокислотных остатков Phen, Try, Tyr) и Н-ХР ("гидрофобные зоны") различной локализации и функции, вероятно, существенно отличаются, и потому могут быть весьма перспективными ориентирами при направленной оптимизации свойств гетероароматических холинотропных лигандов. Целый ряд высокоактивных ингибиторов АХЭ тетраалкиламмониевой природы, таких как BW284c51, амбеноний (оксазил), пропиридиум, гелламин, фасцикулин, благодаря наличию в их составе ароматических фрагментов, способны к существенно более избирательному связыванию в области ПАП АХЭ, чем их аналоги, лишенные ароматической составляющей [20]. Н-ХР также имеют обширные и малоизученные "гидрофобные области" связывания с ароматическими фрагментами лигандов, вследствие чего возможно повышение их сродства к рецептору [21].

Все это открывает дополнительные перспективы для осмысленного

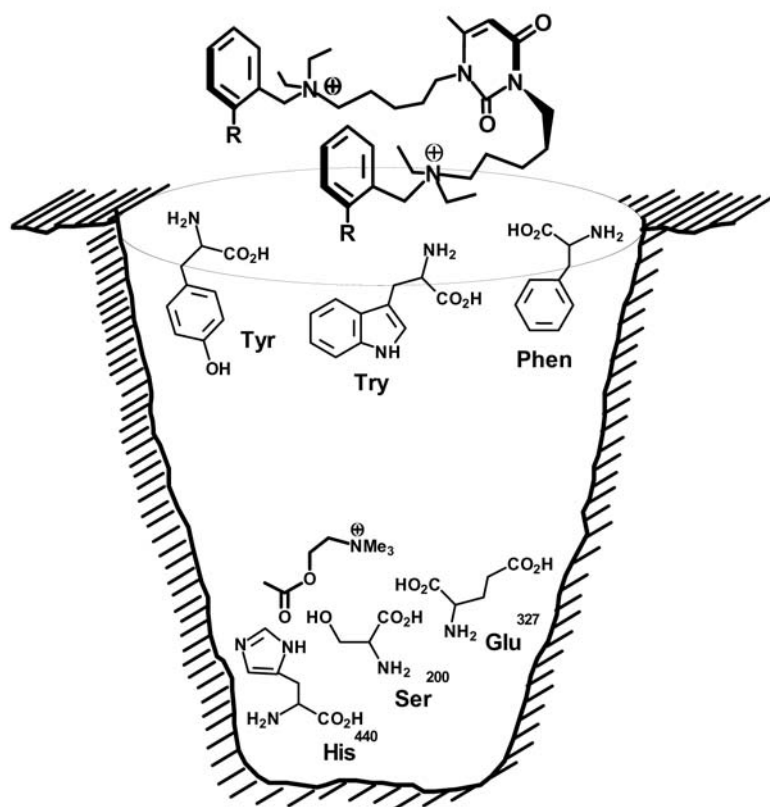


Рисунок 7. Гипотетическая модель взаимодействия бисониевого соединения 3 с активной полостью АХЭ [18].

увеличения избирательности действия синтетических лигандов в отношении рецепторных (ферментных) систем с конкретной морфофункциональной принадлежностью. Так, известно, что в функционально-различных нервно-мышечных синапсах млекопитающих экспрессированы различные ассиметричные формы АХЭ: в *m. extensor digitorum longus* ("быстрая" мышца) крыс доминирует А12-форма, а в *m. soleus* ("медленная" мышца) — А4-, А8-формы [23]. Можно предположить, что достижение избирательного влияния на одну из указанных форм АХЭ возможно на пути оптимизации структуры лиганда, содержащего урациловые (или иные метадиазогетероциклические, 2,4-диоксо-) фрагменты, при условии их оптимального расположения относительно основных фармакофоров, "наводящих" лиганд на активный центр одной из форм АХЭ. Мы полагаем, что скрининг пиримидинофанов может вывести на холинотропные вещества с совершенно новыми и уникальными свойствами за счет образования исключительно избирательных и прочных межмолекулярных контактов с узлами связывания ароматических фрагментов лигандов в трехмерной конфигурации АХЭ или Н-ХР [20-22], подобные тем, которые образуются при взаимодействии с ароматическими составляющими молекул природных токсинов (фасцикулин, α - и β -бунгаротоксины, батрахотоксины и др.).

Исходя из этого, были синтезированы и изучены пиримидинофаны 4 и 5, представленные на рис. 2, и являющиеся макроциклическими аналогами выявленных нами ранее ациклических ингибиторов АХЭ — соединений 1-3 [1-3]. Эти макроциклы, также как и соединения 1-3, содержат в своем составе 6-метилурациловые фрагменты, соединенные пентаметиленовыми мостиками с о-нитробензилтриалкиламмонийным радикалом. Пиримидинофан 4 был получен кватернизацией о-нитробензилбромидом мостикового атома азота макроцикла 7-этил-15-метил-1,7,13-триазабицикло[11.3.1]гептадека-15-ен-16,17-диона, который, в свою очередь, был синтезирован взаимодействием 1,3-бис(бромпентил)-6-метилурацила с этиламиноом. О синтезе пиримидинофана 5 кватернизацией о-нитро-

бензилбромидом мостиковых атомов азота макроцикла 16, 32-диметил-7, 23-диэтил-1, 7, 13, 17, 23, 29-гексаазатрицикло[23,3,1,113,17]тетраэтра-1,5,3,1-диена-14,30,33,34-тетраона мы сообщали ранее [24]. Первоочередной задачей было решение вопроса о влиянии на уровни миорелаксантной активности в условиях физической нагрузки ($ЭД_{50}$) и безопасности ($ЛД_{50}/ЭД_{50}$) перехода от наиболее активных ациклических урацилсодержащих ингибиторов АХЭ (соединения 1-3) к изоструктурным пиримидинофанам 4 и 5.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичную токсикологическую оценку соединений 1-5 (таблица) при внутрибрюшинном (в/б) введении в виде водных растворов проводили в острых опытах на аутбредных белых мышах обоего пола массой $19,0 \pm 2,0$ г, содержащихся на стандартном рационе питания в условиях природного режима освещения помещения при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Опыты осуществляли в осенне-весенний период. В экспериментальные группы животных отбирали по методу случайных выборок. Симптоматика отравления соединениями при внутривенном их введении фиксировалась на кроликах-самцах породы "советская шиншилла" массой 3,0-3,5 кг, а также на крысах, морских свинках, кошках и собаках.

В качестве показателей токсичности были избраны среднесмертельные дозы ($ЛД_{50}$, мыши, время наблюдения 72 ч). Для установления $ЛД_{50}$ каждое соединение вводили 4 группам мышей (по 6 мышей на каждую дозу; $n=24$). В качестве показателей миорелаксантной активности были избраны среднеэффективные дозы ($ЭД_{50}$) в тесте "бег на тротбане" (Treadmill, Nihon Kohden STS-7500A/CC-730DA, Япония; 1 км/ч) [25], поскольку развитие миорелаксантного эффекта в условиях функциональной нагрузки является одним из основных и высоковоспроизводимых симптомов действия как антихолинэстеразных средств, так и курареподобных миорелаксантов [21, 26, 27]. Все соединения вводили за 5 мин до начала выполнения теста. Контрольным мышам вводили физиологический раствор. Крите-

риями миорелаксантной активности соединений служили способность мышей выполнять пробежку на тротбане в течение 30 мин. Для установления $ЭД_{50}$ каждое соединение вводили 4 группам предварительно тренированных мышей ($22,0 \pm 2,0$ г, по 8 мышей на каждую дозу; $n=32$). В качестве критерия безопасности соединений использовался параметр "широты эффективного (миорелаксантного) действия" ($ЛД_{50}/ЭД_{50}$).

Препаратом сравнения служил периферический недеполяризующий миорелаксант бензилизохинолиновой природы с макроциклической архитектурой построения молекулы — d-тубокурарин. Для сравнения также были получены данные по активности ациклического ингибитора холинэстераз — прозерина метилсульфата (таблица).

Обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, а также с помощью программы ToxCalc v.5.0.23F (Tidepool Scientific Software; USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Токсичность. Согласно классификации [28], моноониевый пиримидинофан (соединение 4) — "малотоксичен", тогда как бисониевый пиримидинофан (соединение 5) — "умеренно"/"высокотоксичен" (мыши, в/б, таблица).

В картине острого отравления мышей, крыс, морских свинок, кроликов, кошек и собак (72 ч наблюдения) соединениями 1-3 доминируют симптомы холиномиметического гипервозбуждения, характерные для действия антихолинэстеразных средств [26, 29], а именно: избыточная саливация, бронхорея, слезотечение (часто хромодакриорея у крыс и мышей), мочеиспускание, диарея, бронхоспазм, одышка, цианоз [3]. В скелетных мышцах наблюдаются признаки холинергической блокады, сопровождающейся генерализованными фасцикуляциями, судорожными подергиваниями, выраженной слабостью и "вялым" параличом локомоторных мышц, развитием острого респираторного пареза вплоть до апноэ. Уровни токсичности соединений 1-3 сопоставимы с токсичностью прозерина.

Напротив, в картине острого отравления животных пиримидино-

Параметры активности и безопасности ациклических соединений (1-3) и их макроциклических аналогов (пиримидинофанов; 4 и 5) на мышах

№№ соединений	ЛД ₅₀ (мкМ/кг, в/б)	Миорелаксанта́ная активность. ЭД ₅₀ : (мкМ/кг, в/б; тест "бег на третбане")	Широта эффективного действия, ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀
1	109,52* 93,61÷28,14	0,30 0,27÷0,34	20,10* 16,37÷23,83
2	2,61* 2,31÷2,95	0,12* 0,11÷0,13	21,75* 18,39÷25,11
3	1,17* 1,04÷1,31	0,03* 0,03÷0,04	39,00* 34,33÷43,67
4	109,52* 93,61÷128,14	62,15* 53,58÷72,09	1,76 1,35÷2,17
5	9,04* 7,80÷10,49	3,36* 2,89÷3,89	2,70 2,09÷3,31
Прозерин	1,53* 1,34÷1,74	0,39 0,34÷0,45	3,92 3,11÷4,73
d-Тубокурарин	0,67 0,59÷0,77	0,27 0,24÷0,30	2,50 2,02÷2,98

Примечание: *- $p < 0,05$ по отношению к d-тубокурарину.

фанами (соединения 4 и 5) во всем диапазоне изученных доз (от 0,1 до 150,0 мкМ/кг) доминируют исключительно симптомы холинергической блокады, характерные для действия периферических миорелаксантов типа d-тубокурарина [21, 29], а именно: адинамия, снижение тонуса скелетных мышц, миорелаксация конечностей по типу "вялого" паралича, одышка и остановка дыхания. Уровни токсичности обоих пиримидинофанов существенно уступают таковой d-тубокурарина. Антихолинэстеразные симптомы отсутствуют в обоих случаях. В опытах на кроликах параметры токсичности наиболее активного пиримидинофана (соединение 5) следующие: ЛД₉₉=1,96 (1,66÷2,31) мкМ/кг, в диапазоне доз 0,5-1,0 мкМ/кг наблюдается отчетливый "симптом склонения головы", исчезающий через 20-30 мин после введения.

Эффективность (ЭД₅₀) и широта эффективного действия (ЛД₅₀/ЭД₅₀). Миорелаксанта́ные дозы ациклических ингибиторов АХЭ (соединения 1-3) в тесте "бег на третбане" достоверно ($p < 0,05$) отличаются от смертельных доз (ЛД₅₀/ЭД₅₀=20,1-39,0), что свидетельствует о достаточно высоком уровне избирательности их действия в отношении локомоторных мышц [3, 7, 8]. Уровни миоре-

лаксантой активности соединений 2, 3 достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у прозерина.

Напротив, миорелаксанта́ные дозы пиримидинофанов (соединения 4 и 5) мало отличаются от смертельных доз (ЛД₅₀/ЭД₅₀ не выше 3,0; см. таблицу). Столь низкие показатели безопасности изученных пиримидинофанов свидетельствуют о низком уровне избирательности их действия в отношении локомоторных мышц, что, впрочем, характерно для всех известных периферических миорелаксантов [21]. Время наступления миорелаксанта́ного эффекта — 10-15 мин. Длительность миорелаксации у мышей в тесте "бег на третбане", вызываемая обоими пиримидинофанами в дозах ЭД₇₅-ЭД₉₉, не превышает 1 часа, что существенно ниже, чем у соединений 1 и 3 (2-5 суток [3, 8]).

Анализ зависимости "структура-активность". Как видно из таблицы, переход от моноониевых ациклических ингибиторов АХЭ 1 и 2 к изоструктурному пиримидинофану 4 влечет за собой существенное снижение токсичности, миорелаксанта́ной активности и широты действия; симптоматика отравления животных меняется от чрезвычайно выраженного антихолинэстеразного (для соединений 1 и 2) до типично кура-

реподобного (соединение 4). Аналогичная закономерность наблюдается при переходе от бисониевой ациклической структуры (соединение 3) к ее макроциклическому аналогу (соединение 5).

Макроциклическое соединение 5 (содержит по два ониевых, урациловых и о-нитробензильных фрагмента), представляющее собой "сдвоенную" молекулу пиримидинофана 4 (содержит по одному ониевому, урациловому и о-нитробензильному фрагменту), по сравнению с последним отличается существенно более высокими параметрами токсичности и миорелаксанта́ной активности. Это согласуется с представлением о тетрамерности Н-ХР скелетной мускулатуры, что делает их сравнительно малочувствительными к моноониевым веществам, но обеспечивает возможность реакции с Н-ХР веществ, имеющих две катионные группы, которые взаимодействуют сразу с двумя активными центрами рецептора [21, 22].

При переходе от ациклических структур 1-3 к изоструктурным пиримидинофанами 4 и 5 наблюдается кардинальная инверсия типа активности с выраженного антихолинэстеразного на слабый курарепоподобный, что говорит о важной роли особенностей молекулярного уст-

ройства тетралкиламмониевых производных 6-метилурацила в обеспечении активности, избирательности и безопасности их действия в отношении млекопитающих *in vivo*. Происходящее при этом устранение из спектра действия ониевого пиридинофанов антихолинэстеразной компоненты и явное доминирование курареподобной составляющей, отрицательно отражается как на уровне их миорелаксантажной активности, так и безопасности.

Нами проведены структурные исследования как в кристалле, так и в растворах, а также с использованием расчетных методов обоих типов рассматриваемых пиридинофанов с одним и двумя урациловыми фрагментами — 7-бензиламино[11] (1,3)пиридинофанов и 7,23-бис-(этиламино) [11,11] (1,3) пиридинофанов, соответственно. Результаты этих исследований будут в дальнейшем опубликованы. Исходя из имеющихся данных предполагается, что в растворах кватернизованных по мостиковым атомам азота 7-бензиламино[11] (1,3) пиридинофанов и 7,23-бис-(этиламино) [11,11] (1,3)пиридинофанов и, в частности, в растворах макроциклических соединений 4 и 5, доминируют "развернутые" конформации с величинами торсионных углов 1 4 150-1800 и пространственно удаленными друг от друга урациловым и бензиловым фрагментами в пиридинофане 4 и урациловыми фрагментами в пиридинофане 5.

На рис. 3 представлено схематичное изображение предполагаемых нативных конформаций рассматриваемых ациклических и макроциклических соединений. Существенным отличием топологии соединения 4 от таковой ациклических соединений 1-3 является то, что во всех конформациях этого макроциклического соединения атом кватернизованного азота находится практически на условной плоскости В, проходящей через атомы С5, С2, О2 урацильного кольца ортогонально ему, тогда как в предполагаемых нативных конформациях ациклических изомеров 1 и 2 ониевого центр располагается в областях пространства Б и А, соответственно (рис. 3). Соответственно и ортонитробензольный фрагмент в макроцикле 4 располагается вблизи (не

более 4 А) плоскости В, тогда как в ациклических аналогах он существенно от нее удален. Именно этими различиями в топологии (взаимной ориентации фармакофорных групп в пространстве) может быть объяснено исчезновение антихолинэстеразной активности при переходе от N1 и N3 монозамещенных пиридинофов 1 и 2 к пиридинофану 4. В макроцикле 5 ортонитробензиламмонийные фрагменты располагаются формально в тех же областях пространства, что и у его ациклического аналога 3, тем не менее, антихолинэстеразная активность у макроцикла 5 практически отсутствует. В качестве возможной причины этого можно предположить следующее. Бензиламмонийные фрагменты в соединениях 1-3 достаточно конформационно подвижны, что позволяет ортонитробензольным кольцам комплиментарно подстроиться под соответствующие активные сайты (ароматические фрагменты аминокислот Phen, Trp, Tyr) ПАП в устье ущелья активного центра АХЭ (рис. 7). В тоже время конформационная жесткость макроцикла 5 не позволяет произвести ортонитробензольным кольцам аналогичную тонкую подстройку лиганд-мишень, а конформация бензиламмонийных фрагментов, в которой они зафиксировались при замыкании макроциклической системы, не является нативной. То есть, взаимная ориентация ониевого группировки и 6-метилурацилового фрагмента в макроциклах 4 и 5 не является оптимальной для их взаимодействия с тем участком АХЭ, с которым взаимодействуют ациклические соединения 1-3 благодаря реализации у них нативных конформаций с оптимальной топологией взаимной ориентации ониевого группировки и 6-метилурацилового фрагмента (рис. 3, области А и Б, рис. 7).

Макроциклические соединения 4 и 5 обладают теми же структурными элементами, что и ациклические ингибиторы АХЭ, а именно, 6-метилурациловым фрагментом, пятью метиленовыми группами в мостике между атомами азота пиридинового цикла и атомами азота ониевого группировки, о-нитробензилтриалкиламмонийным фармакофором, и инверсия типа активности у макроциклов может быть объяснена отличным от ациклических аналогов

расположением ониевого группировки относительно урацильного фрагмента. При этом мы полагаем, что как в случае ациклических, так и макроциклических соединений 6-метилурацильный фрагмент закрепляется на одном и том же участке АХЭ, и эффект ингибирования фермента ациклическими соединениями 1-3, по-видимому, обусловлен именно "правильным" расположением о-нитробензилтриалкиламмонийного фармакофора по отношению к пиридиновому циклу.

Таким образом, принимая во внимание различную топологию ациклических соединений 1-3, с одной стороны, и макроциклов 4 и 5, с другой, а также ярко выраженное изменение проявляемой ими активности от антихолинэстеражной (соединения 1-3) до курареподобной (соединения 4 и 5), при условии закрепления 6-метилурацилового фрагмента всех рассмотренных соединений на одном сайте активного участка АХЭ, в ингибиторах 1-3 ониевого группировки располагаются на значительном удалении от условной плоскости В и от места расположения бензиламмонийного фрагмента макроцикла 4. Ониевого группировки макроцикла 5 в принципе могут располагаться в той же области пространства (поверхности фермента), что и у его ациклического аналога 3, но конформация, в которой они закреплены в макроциклической системе, не является оптимальной для их связывания с ферментом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на различия в функции, АХЭ и Н-ХР имеют очень много общего в строении активных центров. В результате многие антихолинэстеразные агенты, особенно принадлежащие к классу ониевого солей (оксазил, митолон и др.), оказываются способными взаимодействовать с Н-ХР [26]. Это обстоятельство, а также вся совокупность полученных нами данных по соединениям 1-3 и их ациклическим аналогам [1-9] свидетельствуют о принципиальной возможности разработки на их базе средств для временной иммобилизации животных, способных проявлять антидотный (курареподобный) эффект против собственного смертельного действия, связанного с "необратимым" ингибированием АХЭ, и обеспечивать, тем самым,

большую широту миопаралитического действия ("коэффициент безопасности" по [21]).

Макроциклы 4 и 5 также могут рассматриваться в качестве прототипов как потенциальных курареподобных, так и антихолинэстеразных лекарственных средств. Известно, что при включении в структуру четвертичных аммониевых солей различных гетероциклических радикалов могут возникать значительные стерические помехи при их взаимодействии с Н-ХР и соответствующее снижение миорелаксантами активности [21]. Это возможно в том случае, если отсутствует комплиментарность гетероциклических структур курареподобного миорелаксанта "гидрофобным зонам" Н-ХР. Сравнительно низкие показатели миорелаксантами активности макроциклических соединений 4 и 5 свидетельствуют либо о неоптимальном (не комплиментарном) расположении всего макроцикла относительно соответствующих узлов связывания на Н-ХР, либо о фармакокинетических затруднениях при движении данных макроциклов к биомишеням нервно-мышечных синапсов.

В этой связи обращают на себя внимание некоторые общие элементы строения наиболее клинически значимых курареподобных миорелаксантов. Подавляющее большинство из них относится к конформационно жестким молекулам, у которых четвертичный атом азота встроен в циклическую структуру неароматической природы: д-тубокурарин, диплацин, квадилл, анатруксоний, диоксоний, атракурин, мивакурин, панкуроний, векуроний, рокуроний; лишь у циклобутония четвертичный атом азота находится в составе линейной структуры [21, 30-32]. Отсюда перспекти-

вы дальнейшей химической модификации макроциклических соединений 4 и 5 в сторону усиления их курареподобной активности видятся на пути создания циклических структур с различной степенью конформационной жесткости. Это может быть достигнуто путем варьирования числа метиленовых групп между ониевым и урациловым фрагментами, а также введения в состав макроцикла других, менее гибких спейсеров. Перспективы развития данного направления оптимизации структуры макроциклических соединений 4 и 5 очевидны не только в плане разработки на их основе периферических миорелаксантов, но также в плане создания антидотов от поражения фосфорорганическими ингибиторами холинэстераз. Так, описано пять ониевых солей оксииминометилпиримидинов — эффективных реактиваторов АХЭ, ингибированных параоксоном [33].

Альтернативным путем оптимизации структуры макроциклических соединений 4 и 5 может быть целенаправленное усиление их антихолинэстеразных свойств. На наш взгляд, у пиримидинофанов с более высокими антихолинэстеразными свойствами ониевые группировки должны быть удалены от условной плоскости В, проходящей через атомы С5, С2, О2 урацилового фрагмента ортогонально ему (рис. 3). Это может быть достигнуто, например, введением мостика различной степени жесткости между кватернизированными фрагментами. Такой подход связан с приданием ониевым группировкам в составе пиримидинофанов некоторой конформационной лабильности по сравнению с рассмотренными макроциклическими соединениями 4 и 5. Кроме того, учитывая сравнительно низкие значения

миорелаксантами активности и избирательности влияния на локомоторные мышцы макроциклических соединений 4 и 5 с $n=5$, можно предположить, что оптимальное значение n может находиться в области иных величин. В частности, известно, что увеличение межкатионного расстояния в метониевых структурах до $n=20$ может снижать курареподобную, но увеличивать антихолинэстеразную активность — вещество ВС48 (демекарий) [21]. Этот факт может оказаться весьма полезным с точки зрения направленного поиска лигандов с большой избирательностью влияния на локомоторные мышцы (т.е. с $LD_{50}/ED_{50}>10,0$) — свойство, которое, по нашим данным, реализуется при обязательном соблюдении принципа доминирования в спектре действия тетраалкиламмониевого лиганда антихолинэстеразной компоненты над курареподобной при строго определенном их соотношении [3, 4]. Предполагается, что изложенная схема модификации макроциклических соединений 4 и 5 может привести к приросту их избирательности действия в отношении участков АХЭ, расположенных у входа в "ущелье" активного центра (ПАП АХЭ по [17, 20]), к существенному усилению избирательной антихолинэстеразной компоненты действия и к соответствующему приросту "фармакологической безопасности" ($LD_{50}/ED_{50}>10,0$), подобному тому, которая ранее была достигнута нами для ациклических тетраалкиламмониевых ингибиторов холинэстераз (соединения 1-3, [1-3]).

Работа поддержана Программой Президента РФ "Ведущая научная школа" НШ-1063.2003.4, грантом РФФИ (регион) № 03-04-96215, грантом НИОКР АН РТ 03-3.8-209,

ЛИТЕРАТУРА

1. Резник В.С., Аникиенко К.А., Курочкин В.К., и др. Новый класс ингибиторов холинэстераз: тетраалкиламмониевые производные 6-метилурацила и аллоксазина // Доклады РАН. —1998. —Т. 362, №1. —С. 68-70.
2. Аникиенко К.А., Бычихин Е.А., Курочкин В.К., и др. Новый класс ингибиторов холинэстераз — тетраалкиламмониевые производные 6-метилурацила: особенности взаимодействия с холинэстеразами разных групп животных // Доклады РАН. —2001. —Т. 376, №6. —С. 818-822.
3. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А., и др. Фосфорилированные и тетраалкиламмониевые производные урацила: безопасность и избирательность миорелаксантами действия // Совр. проблемы токсикол. —2004. —№ 3. —С. 25-33.
4. Зобов В.В., Резник В.С., Аслямова А.А., и др. Характеристика токсичности и безопасности некоторых α , ω -бис(аммонио)алканов, содержащих гетероциклические и ароматические радикалы // Токсикол. вестник. —2004. —№ 4. —С. 18-22.
5. Karamova N.S., Ivanchenko O.V., Ilinskaya O.N., et al. Genotoxicity study of a new tetraalkylammonium derivative of 6-methyluracil (agent No. 547) // Arch. Toxicol. —2002. —N 76. —P. 122-126.
6. Ковязина И.В., Петров К.А., Зобов В.В., и др. Особенности действия тетраалкиламмониевого производного 6-метилурацила на потенциалы концевой пластинки мышц разного функционального типа // Доклады РАН. —2004. —Т. 399, № 5. —С. 712-714.

7. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Избирательная блокада локомоторных мышц урацилсодержащими тетраалкиламмониевыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы // Доклады РАН. —2005. —Т. 401, № 1. —С. 120-123.
8. Зобов В.В., Березинский Л.А., Аслямова А.А., Резник В.С. Отсроченные последствия интоксикации дафний селективным и неселективным ингибитором ацетилхолинэстеразы // Бюлл. exper. биол. и мед. —2005. —Т. 139, № 1. —С. 77-78.
9. В.В. Зобов, А.А. Аслямова, Л.А. Березинский, и др. Синтез и биологическая активность некоторых моно- и бис- —аммониаалкилурасилбромидов // Хим.-фарм. ж. —2005. —Т. 39, № 5. —С. 15-19.
10. Roberts, V.A.; Osguthorpe, D.I.; Wolff, J.; et al. Molecular mechanics and molecular dynamics employing the CV force field // Proteins: Struct., Funct. Genet. —1988. —N. 4. —P. 31-39.
11. Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A., et al. General Atomic and Molecular Electronic Structure System // J. Comput. Chem. —1993. —N. 14. —P. 1347-1359.
12. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., et al. — GAUSSIAN 94, Revision C.3, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995. —112 p.
13. Allen F.H., Kennard O., 3D search and Research using the Cambridge Structural database // Chemical Design Automation News. —1993. —Vol. 8, N 1. —P. 31-37.
14. Bruno I.J., Cole J.C., Lommerse J.P.M., Rowland R.S., et al. A Library of Information about Nonbonded Interactions // J. of Computer-Aided Molecular Design. —1997. —Vol. 11, N. 6. —P. 525-537.
15. Sponer J., Hobza P. MP2 and CCS(T) study on hydrogen bonding, aromatic stacking and nonaromatic stacking // Chem. Phys. Lett. —1997. —N. 267. P. 263-270.
16. Комиссаров И.В. Механизмы химической чувствительности синаптических мембран. —Киев : Наукова Думка, 1986. —239 с.
17. Gilson, M.K., Straatsma, T.P., McCammon, J.A., et al. Open "back door" in a molecular dynamics simulation of Acetylcholinesterase // Science. —1994. —N. 263. —P. 1276-1278.
18. Катаев В.Е. Конформационный анализ производных 1,2-дизамещенных этанов с несколькими осями внутреннего вращения: Автореф. дис. ... докт. хим. наук. —К., 1996. 76 с.
19. Эллиот В. Биохимия и молекулярная биология. (Пер. с англ.). —М.: МАИК "Наука/Интерпериодика", 2002. —446 с.
20. Моралев С.М., Розенгарт Е.В. Современные представления о структуре и каталитических свойствах холинэстераз позвоночных и беспозвоночных (обзор) // Ж. эволюционной биохимии и физиологии. —1999. —Т. 35, №1. —С. 3-14.
21. Фармакология миорелаксантов. (Под ред. Д.А. Харкевича). —М.: Медицина, 1989. —288 с.
22. Скок В.И., Селянко А.А., Деркач В.А. Нейрональные холинорецепторы. —М.: Наука, 1987. —343 с.
23. Lee H.H.C., Choi R.C.Y., Ting A.K.L., et al. Transcriptional regulation of acetylcholinesterase-associated collagen ColQ // J. Biol. Chemistry. —2004. —V. 279, N 26. —P. 27098-27107.
24. Гиниятуллин Р.Х., Михайлов А.С., Семенов В.Э., и др. Синтез и физико-химические свойства пиримидинов, содержащих в полиметиле-
- новых мостиках атомы азота // Изв. АН. Сер. хим. —2003. — №7. —С. 1511-1515.
25. Рылова М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. —М.: Медицина, 1964. —С. 94-102.
26. Прозоровский В.Б., Саватеев Н.В. Неантихолинэстеразные механизмы действия антихолинэстеразных средств. —Л.: Медицина, 1976. —160 с.
27. Hobbiger F. Pharmacology of anticholinesterase drugs. In: Handbook of exp. pharmacol., Ed. E.Zaimis, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, N.Y., 1976. —V. 42, Ch. 4C. —P. 486-581.
28. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном введении (справочник). —М.: Медицина, 1977. —С. 196-197.
29. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 томах. (Пер. с англ.). —М.: Медицина, 2003.
30. Данилов А.Ф. Постсинаптические миорелаксанты. —СПб.: Наука, 1994. —155 с.
31. Данилов А.Ф., Лаврентьева В.В. Роль физико-химических факторов во взаимодействии аммониевых соединений с постсинаптическими холинорецепторами скелетных мышц // Хим.-фарм. журнал. —1995. —Т. 29, № 6, —С. 16-18.
32. Hunter J.M. New neuromuscular blocking drugs // The new England Journal of medicine. —1995. —V. 332, N. 25. —P. 1691-1698.
33. Бресткин А.П., Кузнецова Л.П., Моралев С.Н., и др. Холинэстеразы наземных животных и гидробионтов. —Владивосток: ТИПРО — центр, 1997. —466 с.

V.V. Zobov, K.A. Petrov, V.E. Semenov, R. Kh. Giniyatullin, A.E. Nikolaev, V.D. Akamsin, I.V. Galyametdinova, A.A. Nafikova, I.E. Ismaev, V.E. Kataev, Sh.K. Latypov, V.S. Reznik

В.В.Зобов, К.А.Петров, В.Е.Семенов, Р.Х.Гиниятуллин, А.Е.Николаев, В.Д.Акамсин, И.В.Галяметдинова, А.А.Нафикова, И.Е.Исмаев, В.Е.Катаев, Ш.К.Латыпов, В.С.Резник

MIORELAXANT ACTIVITY OF ACYCLIC AND MACROCYCLIC URACIL'S DERIVATIVES

Macrocycles containing 6-methyluracil fragments (pyrimidinophanes) with the same structural units as acyclic mono- and bis-tetraalkylammonium inhibitors of acetylcholinesterase based on 6-methyluracil demonstrate the typical curare effects. The toxicity and miorelaxant levels of pyrimidinophane with pentamethylene spacer containing two quaternized nitrogen atoms substituted with three alkyl and one ortonitrobenzyl radicals are significantly lower than of d-tubocurarine by "treadmill running" test (mice, i/p); LD₅₀/ED₅₀ doesn't exceed 3,0. The influence of acyclic and macrocyclic structure of compounds with 6-methyluracil units upon their selectivity with respect to nicotinic acetylcholine receptors and acetylcholinesterase of skeletal muscles is discussed.

МИОРЕЛАКСАНТНА АКТИВНІСТЬ АЦИКЛІЧНИХ ТА МАКРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ

Макроциклам, що містять 6-метилурацилові фрагменти-пиримідинофани, що є ізоструктурними до ациклічних моно-та бістетраалкіламонієвих інгібіторів ацетилхолинэстерази на основі 6-метилурацила, притаманні типові курареподібні властивості.

Рівні токсичності та міорелаксантиї активності у тесті "біг на третбані" (миші, в/очеревинно) пиримідинофану, до складу якого входить пентаметиленовий спейсер з двома кватернізованими атомами азоту, які заміщені кожний трьома алкільними та орто-нітробензильним радикалами, значно нижчі, ніж у d-тубокурарину; ЛД₅₀/ЕД₅₀ не перевищує 3,0.

Обговорюється вплив ациклічної та макроциклічної структури урацилмісних сполук на вибірковість їх дії відносно Н-холинорецепторів та ацетилхолинэстерази скелетних м'язів.