

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И КУЛЬТУРЫ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ



Организация по Безопасности и  
Сотрудничеству в Европе

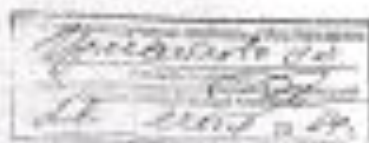


Институт педагогики и профессионального  
образования КГУ им.Н.Арабаева

# ВЕСТНИК



Международная научно-практическая конференция,  
посвященная 50-летию КГУ им.Н.Арабаева



### Резюме

В статье указывается действие радиоактивного ионизирующего излучения на организм человека и меры безопасности.

Адабияттар

1. Сулла М.Б. Охрана труда М. Просвещение 1989г.
2. Казакбаев М.И., Казакбаева З.М. Өмүр коопсуздугу. Окуу куралы. Бишкек 2002 ж. 312 бет

### ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ N-ГЛИКОЗИДОВ В РАЗРАБОТКЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ecological role of n-glycosides in treating anti-swelling preparations

Камчибекова Ч.К., Бузурманкулова З.Б., Атарская Л.И

Синтез и изучение экологически чистых физиологически активных веществ для дальнейшего использования их в медицине и в других отраслях народного хозяйства продолжают оставаться одним из актуальных направлений современной биоорганической химии и медицины. Известно в то же время, что лишь очень немногие из органических синтезированных препаратов медицинского назначения находят практическое применение. Большинство полученных соединений из природного сырья не находят клинического применения из-за высокой токсичности, слабой водной растворимости, не избирательности действия и ряда других побочных явлений. Поэтому, очень важным представляется поиск путей рационального использования природных ресурсов, путем «облагораживания» физиологически активных соединений и сочетанием их с объектами природного происхождения, в частности, с растительными углеводами, без существенного изменения функции детерминантных групп.

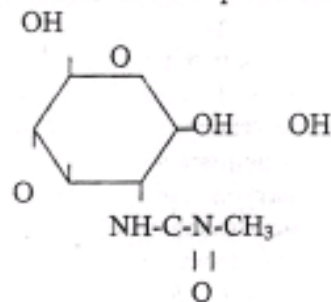
Углеводы или полисахариды (полиозы) является полимерными высокомолекулярными веществами, в состав которых входят различные моносахариды (монозы): глюкоза, фруктоза, галактоза и др. Полисахариды чаще встречается в виде клетчатки, пектина крахмала, слизи, камеди. Углеводы в основном преобладают в овощах, фруктах, зернах, муке, хлебе и составляют углеводную основу пищи и кормов. Они часто образуются в водорослях, растениях семейств мальвовых, подорожниковых, астровых, льновых в результате перерождения живых клеток и тканей т.е. естественного биологического процесса. Образованию углеводов способствуют тепло, влага, световая энергия. Углеводы служат для растений резервуаром воды, защитным биокolloидом, покрывают поврежденные участки древесины.

Имеющиеся в литературе сведения указывают на перспективность использования углеводов, как мало-основного, кислотно-устойчивого органического карбамидного фрагмента, в качестве связующего мостика в природных углеводосодержащих препаратах, обеспечивающих достаточно высокую стабильность веществ в экологических условиях животного организма для структурно-химической модификации природных лекарственных средств.

В связи с этим важной составной частью этих исследований является направленная разработка способов получения природного сырья и испытание на биологическую активность углеводных аналогов известных противоопухолевых препаратов класса нитрозоалкилмочевин (НАМ). А также с целью решения вопроса о том, насколько эффективным в медико-биологическом плане является введение растительного углеводного компонента в структуру неорганических физически активных веществ и возможности создания нового противоопухолевого препарата(4).



В клинической онкологии успешно используются многочисленные противоопухолевые препараты, представляющие разные классы природных химических соединений, обладающие различными механизмами действия, и противоопухолевой активностью, а также побочными явлениями. Экология антимитотического действия производных нитрозомочевины связана с тем, что они тормозят органический синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), угнетают активность превращения фермента рибонуклеотида в дезоксирибонуклеотид, тем самым эта группа противоопухолевых препаратов поражает клетки организма только в S фазе клеточного цикла.



#### Стрептозотоцин

Открытие природного антибиотика «стрептозотоцина» и установление спектра его биологической активности стимулировали резкое увеличение работ по органическому синтезу аналогов «стрептозотоцина», т.к. выделенный микробиологическим путем экологический препарат, обладающий противоопухолевой активностью является природным гликозидом нитрозометилмочевины.

Целью настоящей работы является обоснование поиска и направленной разработки методов получения более активных противоопухолевых средств среди производных нитрозомочевины.

Исследования кинетики и катализа реакции растительных углеводов с участием гликозидов и гликозидных связей важны для теории строения и реакционной способности углеводов. Они представляют значительный интерес и для решения ряда актуальных задач биорганической химии, поскольку гликозидная связь является одним из важнейших структурных элементов многих биологических веществ.

Гликозиды являются бесцветными или окрашенными кристаллическими веществами, легко растворимые в воде. С увеличением цепочки углеводных компонентов растворимость гликозидов в воде увеличивается. Все природные гликозиды обладают оптической активностью, имеют определенную температуру плавления. Гликозиды обладают выраженной реакционной способностью, как ферментативный и кислотный гидролиз.

Гликозиды в растительном мире распространены широко. Наиболее часто гликозиды встречаются в однодольных растениях семейства ароидных, метликовых, у двудольных лилейных, норичниковых, бобовых, лютиковых, кутровых, астровых, гречишных, розоцветных, крушиновых. Гликозиды могут находиться во всех органах растений. В одном и том же растении они накапливаются в различных органах, в листьях, цветках, траве. Иногда в одном органе могут накапливаться гликозиды, различные по химическому строению, так и по физиологическому действию. В присутствии сапонинов активность гликозидов возрастает.

Содержание гликозидов в растениях колеблется от 0,00001 до 60-70%. В растениях гликозиды находятся в клеточном соке в растворенном состоянии, многие из них обладают флюоросценцией.

Гликозиды играют важную роль в жизнедеятельности растительного организма: участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в растительной клетке; являются переносчиками сахара; многие виды химических веществ в период интенсивного роста и

развития растения находятся в виде гликозидов; в большинстве случаев биологическое значение гликозидов обеспечивается структурой агликона.

Основными факторами, влияющими на накопление гликозидов являются: индивидуальная изменчивость, возраст растения, фаза вегетации, время суток, экологические условия (освещенность, влажность, почва и др.).

Были изучены реакции образования и гидролиза N-гликозидных связей, обменного взаимодействия N-гликозидов с аминами органической и неорганической природы, окислительного дегидрирования растительных моносахаридов. Целью изучения всех указанных реакций гликозидного центра было установление механизмов кислотно-основного, нуклеофильного катализа-мало изученной области химии моносахаридов и их производных. Эти исследования позволили установить некоторые характерные особенности этого вида катализа на примере объектов, которые отличаются высокой лабильностью и склонностью к разнообразным превращениям в условиях катализа различными кислотами и основаниями. Накопленные в литературе сведения о свойствах N-гликозидов растений свидетельствуют о возможности использования их в качестве экологически чистых исходных веществ для органического синтеза многих практически важных природных производных углеводов и полисахаридов для разработки эффективных методов синтеза различных физиологически активных структур. Необходимо отметить, что синтетические возможности этого класса производных сахаров пока еще в должной мере не раскрыты(2).

В связи с этим мы сосредоточили внимание на синтетических аспектах гомогенного катализа и разработке методов направленного синтеза природных углеводосодержащих физиологически активных веществ. Они имеют важное значение в создании широкого ассортимента препаратов медицинского назначения, в частности, противоопухолевых препаратов, обладающих высокой растворимостью в воде, малой токсичностью и избирательности действия.

Учитывая трудности в препаративном синтезе углеводовных производных со специфичными олиго- и полисахаридными фрагментами, представляется целесообразным на первом этапе исследований уделить внимание на изучение химии с более простыми, растительными моносахаридными остатками. Эти исследования представляют интерес для решения практически важных задач облагораживания физиологически активных веществ и лекарственных препаратов с известными терапевтическими действиями. И данное направление предусматривает разработку рекомендаций по снижению токсичности, изменению водной и липидной растворимости препаратов, а также получению ряда углеводовных производных НАМ с избирательной проницаемостью через клеточные мембраны животного организма /3/.

Фармакологическими исследованиями было установлено, что гликозилирование приводит к резкому снижению токсичности лекарственных препаратов ( $LD_{50}$  снижается, как правило, на два порядка). Одновременно увеличивается водная растворимость.

В клинической онкологии важное значение имеет не только высокая противоопухолевая активность углеводсодержащих препаратов из группы нитрозомочевины, но и их способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что открывает реальные возможности для химиотерапии метастазов и первичных опухолей головного мозга. Большинство известных противоопухолевых препаратов не проходят через гематоэнцефалический барьер и поэтому не предупреждают распространение в организме метастазов в головной мозг, и они практически не эффективны при поражении центральной нервной системы.



Относительная всасываемость ( $v_1$ ) и относительная реакционная способность ( $v_2$ ) моносахаридов

Моносахарид	$v_1$	$v_2$
Глюкоза	1,0	0
Галактоза	1,1	0,64
Фруктоза	0,4	-
Манноза	0,2	0,73
Ксилоза	0,15	0,81
Арабиноза	0,09	1,03
Рибоза	-	1,19
Ликсоза	-	1,25

Что касается избирательности действия, известно, что проницаемость некоторых клеточных мембран животного организма по отношению к моносахаридам различна, а степень проницаемости коррелируется с нуклеофильной реакционной способностью моносахаридов (табл.1) /4/.

Таким образом, из этого вытекает принципиальная возможность регулирования процессов прохождения N-гликозидов различных углеводных препаратов через клеточные барьеры животного организма путем изменения природы моносахаридов или углеводного носителя, а также их биологической активности.

#### Литература

1. Аничков С.В. Механизм действия лекарственных средств как биологическая проблема // Современная медицина. 1963.-№8.-С. 3-8.
2. Афанасьев В.А. и др. Строение и реакционная способность N-гликозидов. Фрунзе, «Илим», 1976. 221 с.
3. Никольский Н.Н., Трошин А.С. Транспорт сахаров через клеточные мембраны. Л., «Наука», 1973.
4. Эммануэль Н.М., Корман Л.Б., Островская Л.А. и др. Нитрозоалкилмочевины-новый класс противоопухолевых препаратов. М., «Наука», 1978.-295 с.

### ЭКОЛОГИЯ ПРИРОДНЫХ ГЛИКОЗИЛКАРБАМИДОВ И ПАРАМЕТРЫ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

The ecology of natural glycosilcarbomides and parameters of their pharmacy activity

Камчибекова Ч.К. – БПИ НАН КР, Бузурманкулова З.Б. – КГПУ им.И.Арабаева, Зурдинов А.З. – КГМА, Джаманбаев Ж.А. – ИХиНТ НАН КР, Шаимбетов Б.О., Атарская Л.И. – КНИИОиР

Целенаправленный синтез природных гликозилкарбамидов и изучение механизма их действия на подопытных животных продолжают оставаться одним из актуальных направлений современной химии и медицины. Известно, что множество из синтезированных природных химических субстанций не находят практического применения, из-за узкого спектра фармакологического действия и лишь немногие препараты находят применения в клинике. С этой целью были синтезированы физиологически активные соединения (ФАВ) с гликозиламидными связями, в сочетании с объектами природного происхождения, в частности с углеводами, без существенного изменения функций детерминантных групп.

Литературные данные указывают на перспективность использования карбамидного фрагмента в качестве связующего мостика в природных углеводсодержащих соединениях.