

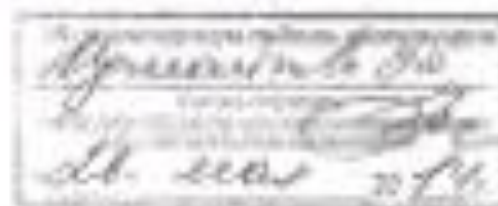
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
СОВРЕМЕННОЙ ГИСТОПАТОЛОГИИ

Сборник научных трудов

Под редакцией д.м.н., профессора Заречной Н.К.



БНДРК-2003

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЯ ГЛИКОЗИЛ-НММ-1

Камчибекова Ч.К., Атарская Л.И., Зурдинов А.З., Шаимбетов Б.О., Джаманбаев Ж.А..

Биолого-почвенный Институт национальной Академии наук Кыргызской Республики ,
Кыргызская государственная медицинская академия , НЦО МЗ КР, Институт химии и
химической технологии, г. Бишкек, Кыргызстан

В связи с ростом численности больных с онкологическими заболеваниями расширение ассортимента эффективных и безопасных химиотерапевтических препаратов является актуальным. К таким средствам можно отнести углеводсодержащие соединения нитрозометилмочевины (НММ), относящиеся к классу нитрозоалкилмочевины (НАМ) [1].

Для получения практически важных углеводных производных нитрозомочевины и полисахаридов при разработке эффективных методов синтеза физиологически активных веществ используются N-гликозиды. Они имеют большое значение в создании препаратов медицинского назначения, в частности, противоопухолевых препаратов, обладающих хорошей растворимостью в воде, малой токсичностью и избирательностью действия.

При разработке этих соединений предусматривалось изучение особенностей строения, реакционной способности углеводов с участием гликозидных связей, которые являются важнейшими структурными элементами многих биологически активных веществ. Свойства N-гликозидов свидетельствуют о возможности использования их в качестве исходных средств при синтезе практически важных углеводных производных, например, для разработки эффективных методов направленного синтеза физиологически активных веществ, в создании противоопухолевых препаратов, отличающихся малой токсичностью, хорошей растворимостью и избирательной проницаемостью через клеточные мембраны [2].

Присоединение НММ к гликозидному центру моносахаридов с незамещенными гидроксильными группами нитрозоалкилмочевин снижает

общую токсичность и изменяет активность препарата. Наблюдаемые при этом эффекты существенным образом зависят от природы углеводного остатка.

Гликозилирование на основе Д-ксилозы приводит к значительному возрастанию активности, расширению спектра действия, повышению химиотерапевтического индекса и изменению ряда фармакологических свойств.

Изучение простых, моносахаридных остатков представляет интерес для решения практически важных задач облагораживания физиологически активных веществ и лекарственных препаратов с известным терапевтическим действием. И данное направление предусматривает разработку рекомендаций по снижению токсичности, изменению водной и липидной растворимости препаратов, а также получению производных с избирательной проницаемостью через клеточные мембраны [3].

Известно, что в онкологической практике используются многочисленные противоопухолевые препараты, представляющие разные классы химических соединений, обладающие различными механизмами действия и противоопухолевой активностью, а также побочными действиями. Антимитотическое действие производных нитрозомочевины связано с тем, что они тормозят синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты и угнетают активность фермента, преобразующего рибонуклеотид в дезоксирибонуклеотид.

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

Нами разработаны методы синтеза углеводсодержащего соединения - гликозил-НММ-1, которому свойственна малая токсичность, выраженная противоопухолевая активность и незначительное влияние на органы кроветворения.

Изучение противоопухолевой активности гликозил-НММ-1 проведено согласно "Методическим рекомендациям по первичному отбору противоопухолевых препаратов" (М, 1980) на животных-опухоленосителях на подкожном варианте асцитной опухоли Эрлиха (АОЭ). Как известно, асцитная опухоль Эрлиха относится к опухоли высокой степени злокачественности. При этом варианте опухоли возможность точного введения опухолевых клеток и быстрый рост патологического процесса делают этот штамм опухоли удобным тест-объектом при первичном отборе противоопухолевых препаратов.

Противоопухолевые свойства гликозил-НММ-1 изучались путем сопоставления кинетики роста опухолей у контрольных и экспериментальных животных, сравнения их продолжительности жизни, регистрации доли излеченных животных, определения степени ингибирования развития опухолевого процесса.

В исследованиях использовались 100 белых линейных мышей-самцов массой 20-25 г. Перевивка опухолевых клеток проводилась подкожно в область бедра. Каждая мышь получала по 0,5 мл опухолевой взвеси при разведении 1:10.

Опыты проведены на 5 группах животных: контроль-1 (виварийный контроль), контроль-2 – (вводился физ.раствор) и 3 опытные группы, получавшие 1/20, 1/10 и 1/5 дозы ЛД₅₀ исследуемого соединения.

После моделирования опухоли гликозил-НММ-1 вводился внутривентриально через 72 часа в 3-х дозах (1/20, 1/10, 1/5 от ЛД₅₀), трем опытным группам животных, ежедневно по 0,5 мл в течение 10 дней. Исследование состава периферической крови проводилось на 7-й день после проведенной терапии. Животные умерщвлялись через три месяца после лечения. Параметрами противоопухолевого эффекта являлись: масса тела, объем опухоли, продолжительность жизни животных и изменения показателей периферической крови. Наблюдение проводилось в течение 3-х месяцев и до полной гибели животных в контроле (рис. 1, 2).

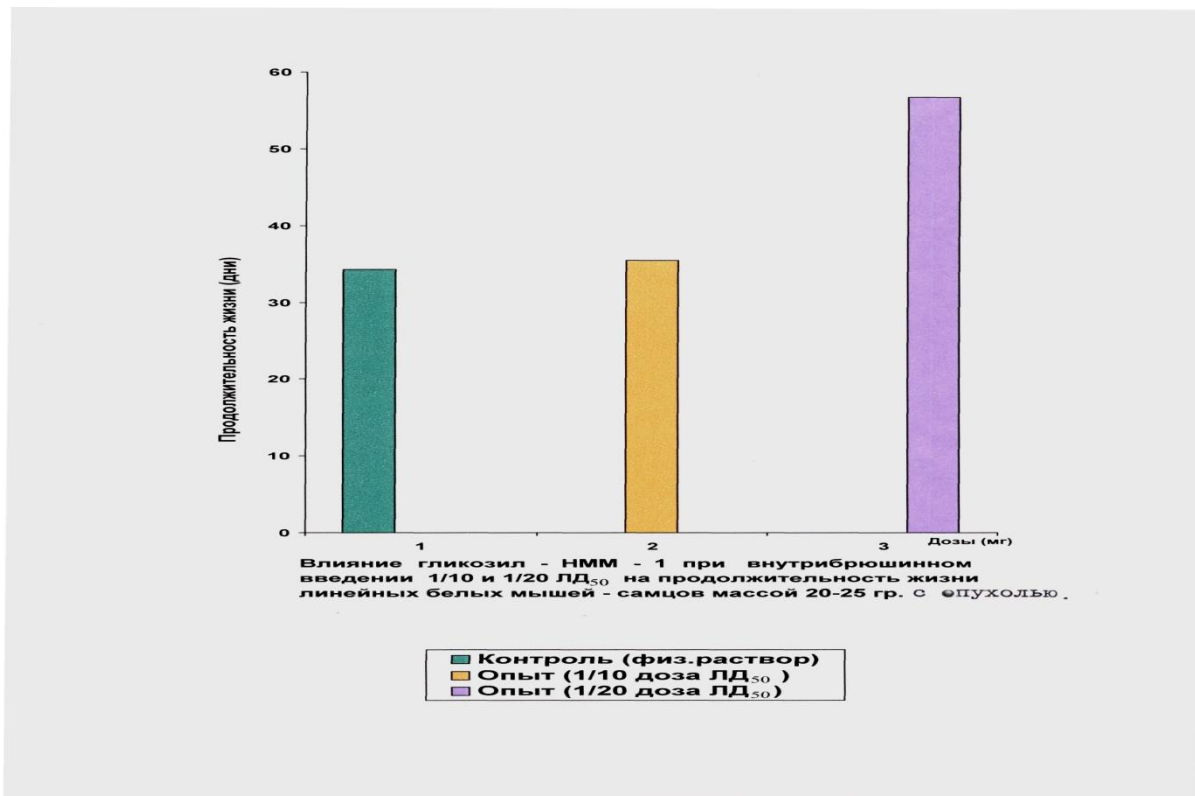


Рис. 1

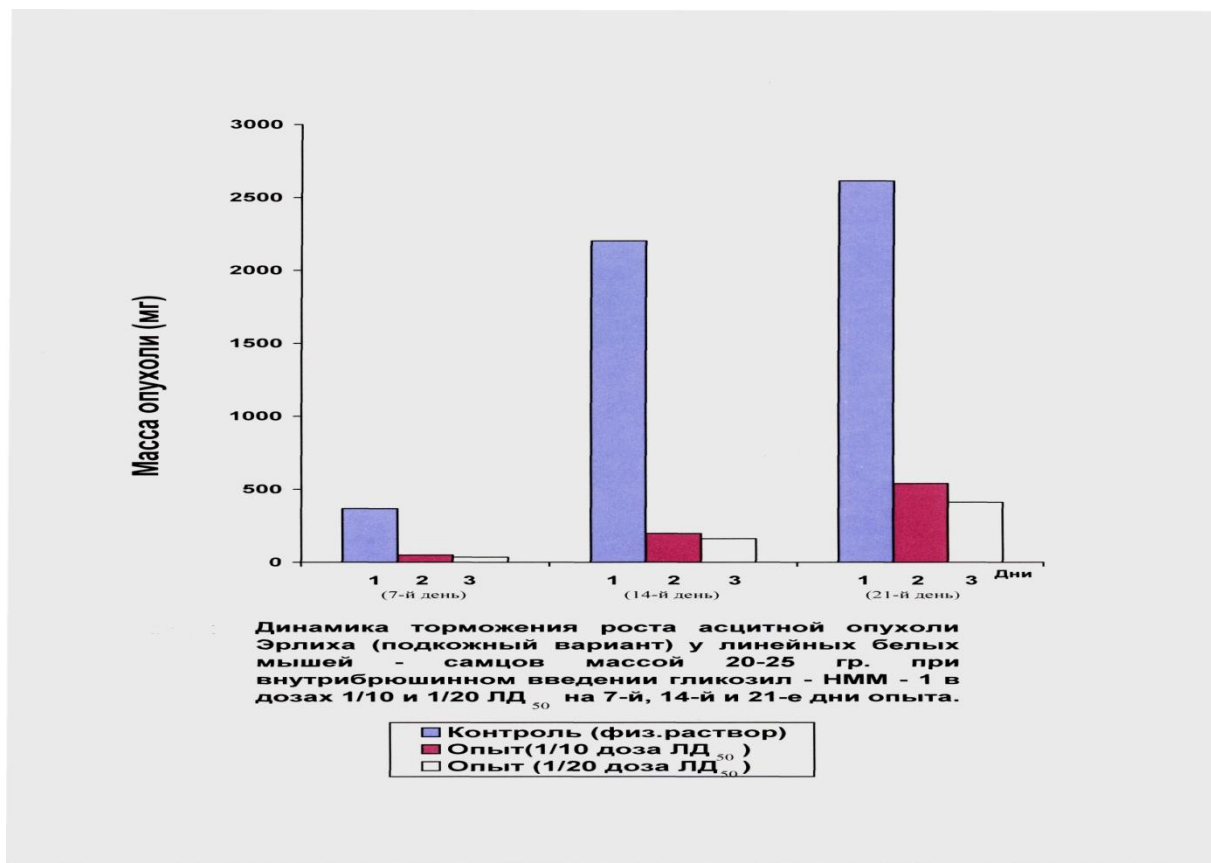


Рис. 2

Гликозил-НММ-1 обладает широким диапазоном доз терапевтического действия (200-1000 мг/кг) при однократном и многократном применении. При применении в максимально переносимых дозах соединение оказывает незначительное влияние на органы кроветворения.

Представленные данные свидетельствуют о том, что гликозилирование является одним из перспективных подходов к направленной модификации противоопухолевых препаратов класса НАМ с целью создания эффективных лекарственных средств.

Результаты проведенных исследований при использовании соединения гликозил-НММ-1 показали, что отмечается увеличение продолжительности жизни подопытных животных на 102,5-162,4% и торможение роста опухоли на 84,5-96%, по сравнению с контролем.

Литература

1. Эммануэль Н. М., Корман Л. Б., Островская Л. А. и др. Нитрозоалкилмочевины - новый класс противоопухолевых препаратов. М., Наука, 1978. - 225 с.
2. Джаманбаев Ж. А., Камчибекова Ч. К. и др. Технология производства и аналитический контроль углеводных производных нитрозомочевин / Сб. науч. тр. ИХХТ НАН КР, Бишкек, Илим, 2000. - Ч. 1.
3. Джаманбаев Ж. А., Зурдинов А. З., Камчибекова Ч. К. и др. Медико-фармакологические предпосылки создания новых противоопухолевых препаратов класса НАМ // Центр.-Азиат, мед. журн., Бишкек, 1999. - Т. 5. - № 6.