

Студ. Т.П. Ахламёнок

Науч. рук. зав. кафедрой В.Н. Леонтьев
(кафедра биотехнологии и биоэкологии, БГТУ)

ПРИМЕНЕНИЕ АЛКИЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

1. Введение и краткая характеристика

На протяжении 25-и лет в Беларуси наблюдается рост заболеваемости раком. Активно ведутся разработки различных противоопухолевых препаратов, одни из них алкилирующие препараты, успешно доказавшие свою эффективность.

Алкилирующие антинеопластические препараты — это химиотерапевтические противоопухолевые лекарственные препараты, чей механизм действия основан на **присоединении алкильной группы к ДНК** и, как следствие, нарушении структуры ДНК и невозможности для злокачественной клетки поделиться, осуществить митоз. Это запускает в повреждённой клетке механизм апоптоза.

Однако, все противоопухолевые лекарственные средства не являются строго специфичными, они действуют не только на опухолевые клетки, но и на нормальные, в первую очередь, на ткани с быстрой пролиферацией. Следовательно они обладают мутагенным и тератогенным действием [1].

Поэтому низкая избирательность и высокая токсичность противоопухолевых алкилирующих препаратов остро стоит по сей день. При использовании в качестве носителя алкилирующих групп различных соединений удастся изменить их свойства, что является основой поиска новых и более совершенных препаратов этой группы, тем самым решая проблему токсичности и действия препарата.

Классификация алкилирующих противоопухолевых препаратов, предложенная ВОЗ:

1. Алкилсульфонаты;
2. Этиленимины;
3. Производные нитрозомочевины;
4. Хлорэтиламины.

2. Механизм действия алкилирующих агентов

2.1 На примере производных бис-β-хлорэтиламина.

Наиболее часто используются производные горчичного газа. Но только пять обычно используются в терапии рака на сегодняшний день (рисунок 2). Характерной химической является бисхлорэтильная группа. Все его производные реагируют через промежуточный

азиридиий. (рисунок 1). Остальная часть молекулы важна для определения физических свойств молекулы и влияет на транспорт, распределение и реактивность конкретных агентов [2].

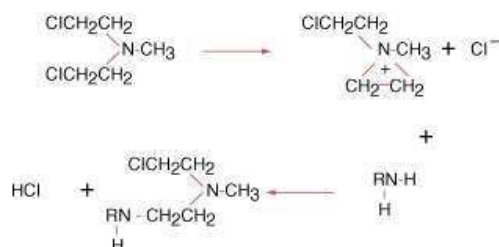


Рисунок 1 – Механизм действия

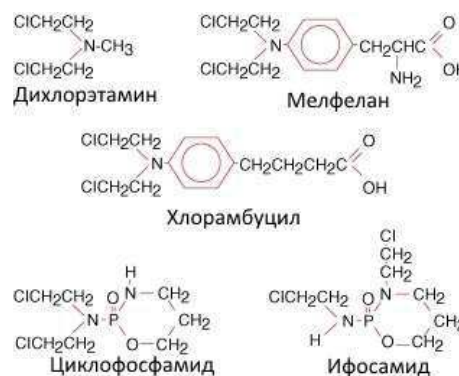


Рисунок 2 – Производные бис-β-хлорэтиламина

2.2 На примере тиразина, гидразина

Прокарбазин и дакарбазин (рисунок 3), метаболизируются в реакционноспособные промежуточные соединения, которые разлагаются для получения метилдiazония, который метилирует ДНК [2].



Рисунок 3 – Структуры монофункциональных алкилирующих агентов

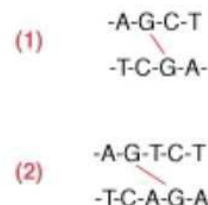


Рисунок 4 – Интерстриндровое сшивание ДНК азотистыми соединениями

2.3 Общая схема синтеза производных бис-β-хлорэтиламина (рисунок 5б) [3] и дакарбазина (рисунок 5а) [4].

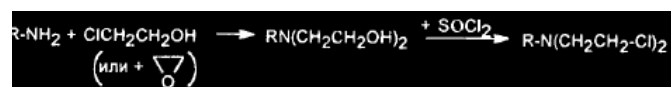
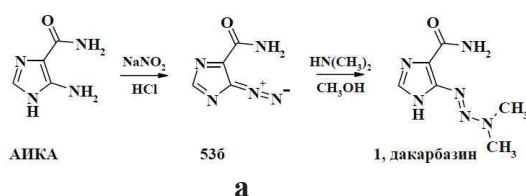


Рисунок 5 – Общие схемы синтеза:

а – дакарбазина; б – производных бис-β-хлорэтиламина

3. Алкилирующие агенты, используемые в мире и в Республике Беларусь

В настоящее время в мире применяется широкий арсенал лекарственных средств: производные нитрозомочевины, алкилирующие агенты второго поколения, комбинации различных соединений: PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин), PNV (прокарбазин, нидран, винкристин). В Республике Беларусь на сегодняшний день используются препараты проспидин и карбоплатин.

Проспидия хлорид, также известный как **проспидин** (рисунок 6а), относится к производным бис-β-хлорэтиламина. Малотоксичен. Усиливает противоопухолевое действие лучевой терапии.

Карбоплатин (рисунок 6б) — цитостатический препарат алкилирующего действия. Производное платины. Препарат является более совершенным и менее токсичным аналогом цисплатина.

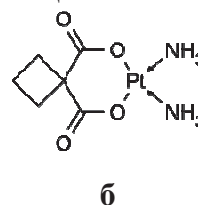
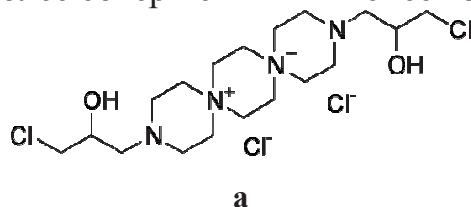


Рисунок 6 – Используемые алкилирующие агенты:
а – проспидия хлорид; б – карбоплатин

Исследования в данном направлении предполагают следующие этапы:

1. Выбор схемы синтеза;
2. Выбор методов анализа;
3. Приобретение реактивов и растворителей;
4. Осуществление синтеза и выделение целевого продукта;
5. Проведение биологических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. для практикующих врачей / А.А. Кубанова, В.И.Кисина, и др.; под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. М.: Литтерра, 2005. – 882 с.
2. Colvin M. Alkylating agents/ Colvin M., Kufe D. [et al] // Holland-Frei Cancer medicine 6th edition. – 2003. – P. 6–7, 15–16.
3. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик – М.: Химия, 2001. – 192 с.
4. Мокрушин В.С. Химия гетероциклических диазосоединений / В.С. Мокрушин, Е.В. Садчикова. – СПб.: Проспект Науки, 2013. – 224 с.