

УДК 547. 495. 4:615. 277.

ПУТИ СНИЖЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ И ПОВЫШЕНИЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Р.К. Сарымзакова*, Ю.А. Абдурашитова*, Ж.А. Джаманбаев**

(* Киргизский национальный университет им. Ж. Баласагына, ** Институт химии и химической технологии НАН КР)

Рассмотрены вопросы, касающиеся синтеза углеводных аналогов нитрозометилмочевины. Показано, что токсичность и избирательность действия углеводных аналогов нитрозометилмочевины существенно зависит от природы моносахаридного носителя цитоксического агента.

Многие лекарственные препараты проявляют высокую токсичность и оказывают ряд побочных действий, что препятствует широкому использованию их в медицинской практике. Известно, однако, что введение углеводных остатков в структуру биологически активных соединений приводит к резкому снижению их токсичности, что позволяет рекомендовать метод гликозилирования физиологически активного соединения (или его отдельных фрагментов) по гликозидному центру сахаров как один из возможных путей получения малотоксичных лекарственных средств. Гликозилирование приводит также к увеличению водной растворимости препаратов. Водорастворимые гликозиды ряда сульфамидных препаратов были впервые получены авторами [1], однако они оказались гидролитически неустойчивыми и непригодными для использования. Имеются основания полагать, что гликозилирование позволит изменить проницаемость физиологически активных соединений через клеточные мембраны, а привязывание этих соединений к олиго- и полисахаридам увеличит продолжительность жизни лекарственных препаратов.

В последние годы проявился интерес к синтезу препаратов пролонгированного действия на основе полимерных материалов. Для пролонгирования могут быть использованы самые разнообразные синтетические и природные полимеры. Важнейшее требование для препаратов пролонгированного действия — биосовместимость полимерного носителя с форменными элементами крови и специфическими биополимерами клеточных структур. В качестве природных полимерных носителей были рекомендованы растительные полисахариды, такие как целлюлоза, пектины, альгиновая кислота.

Одной из перспективных задач следует назвать синтез медицинских препаратов, в которых полимерный носитель выполняет функции “проводника” лекарственного вещества через иммунные и мемб-

ранные барьеры организма. Для ее решения можно использовать природные и синтетические олиго- и полисахариды, подобные по своей структурной организации природным биополимерам (антигенным полисахаридам, фрагментам групповых веществ крови, гликопротеинам и гликолипидам) [2].

Проведенные работы показали, что при создании малотоксичных углеводсодержащих лекарственных средств с ценными терапевтическими свойствами возникают проблемы устойчивости гликозилированных препаратов, биотрансформации их в животных организмах, а также подбора стыковочных звеньев, при помощи которых осуществляется привязка лекарственного соединения к сахарам.

Для решения этих проблем представляется перспективным использовать производные гликозилмочевины. Хотя мочевины не подвергаются обменным биохимическим превращениям, однако при введении в кровь человека и животных она увеличивает интенсивность оттока жидкостей из тканей, что позволило рекомендовать ее в качестве дегидратирующего средства [3]. Известны и другие сферы ее применения в медицинской практике, однако как химиотерапевтическое средство мочевины сама по себе обладает весьма скромными возможностями в отличие от ее производных, обладающих разнообразными фармакологическими свойствами. Производные мочевины используют в качестве снотворных и наркотических средств, для лечения гликемии, диабета, гельминтозных заболеваний и т.д. Обращает на себя внимание широкая распространенность мочевины среди природных биологически важных соединений, в частности, производных пиримидинового ряда (цитозина, урацила, тимина), производных изоаллоксазина, кофеина, мочевой кислоты и т.д. Поэтому развитие экспериментальных и теоретических исследований в области углеводсодержащих производных со структурными фрагментами мочевины и ее гетероаналогов позволит прояснить

ряд важных вопросов реакционной способности природных соединений. В этом плане карбамидные производные по гликозидному центру моносахаридов являются интересными модельными объектами при изучении не только молекулярных механизмов кислотно-основного и нуклеофильного катализа реакций сахаров, но и в создании устойчивых, малотоксичных, гидролитически устойчивых лекарственных препаратов [4–6]. Например, производные сахаров с N-нитрозо-N-алкилкарбамидными фрагментами, заслуживают особого внимания ввиду их исключительно важной роли в химиотерапии раковых заболеваний [7–9]. Интерес к соединениям этого класса возник в начале 60-х годов после открытия высокой антилейкемической активности 1-метил-1-нитрозо-3-нитрогуанидина (I) [10] и 1-метил-1-нитрозомочевины (II) [11] (схема). В эти же годы из культуральной жидкости стрептомицина был выделен антибиотик стрептозотин (III), структура которого была доказана встречным синтезом из тетра-О-ацетил-D-глюкозиламина и метилизоцианата с последующим нитрозированием и деацетилизацией продукта конденсации [12].

Открытие стрептозотина и установление спектра его терапевтического действия (антибиотического, противоопухолевого и др.) стимулировало дальнейшие экспериментальные исследования в области синтеза и испытания на биологическую активность разнообразных углеводсодержащих N-производных мочевины. В поисках путей получения избирательно действующих противоопухолевых средств с высокой растворимостью в воде и малой токсичностью были разработаны методы синтеза N-нитрозопроизводных карбамидов сахаров с различным расположением N-нитрозомочевинных фрагментов в углеводном кольце, разнообразными заместителями и углеводными остатками [9, 13, 14].

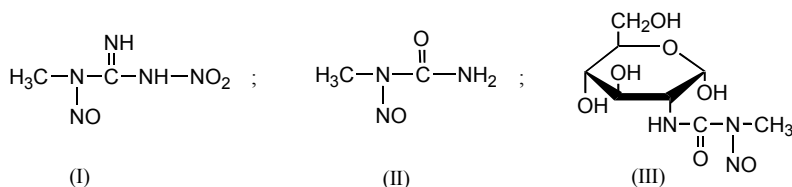
Сравнительными фармакотоксикологическими исследованиями установлено [15], что присоединение N-нитрозо-N-метилмочевины по гликозидному центру моносахаридов приводит к резкому снижению токсичности противоопухолевого препарата и к из-

менению спектра его действия по отношению к ряду экспериментальных опухолевых моделей. Показано также, что токсичность и избирательность действия углеводных аналогов нитрозометилмочевины существенно зависят от природы моносахаридного носителя цитоксического агента, что открывает возможность направленного регулирования фармакологических свойств в противораковых препаратах путем изменения структуры углеводного блока.

Для изучения влияния природы углеводного носителя на общую токсичность и биологическую активность препаратов был разработан новый способ получения моносахаридных производных нитрозометилмочевин. Противоопухолевые свойства изучали путем сопоставления кинетики роста опухолей у контрольных и экспериментальных животных, сравнения сроков жизни животных, регистрации доли излеченных животных, а также определения степени ингибирования развития опухолевого процесса [7, 15]. Эксперименты с мышами показали, что N-гликозилирование нитрозометилмочевины приводит к снижению количественной токсичности препаратов, например, LD₅₀ нитрозометилмочевины (15 мг/кг), углеводного производного нитрозометилмочевины (1800 мг/кг) и стрептозотина (275 мг/кг).

Различие в токсичности двух углеводных препаратов стрептозотина и углеводного производного нитрозометилмочевины можно было бы отнести за счет разных мест привязки цитостатика в углеводном кольце. Однако при дальнейшем изучении токсичности углеводных производных нитрозометилмочевин выяснилось, что на величину общей токсичности оказывает влияние не место привязки цитоксического фрагмента, а природа моносахаридного остатка.

Таким образом, данные по изучению биологической активности углеводных производных нитрозометилмочевин свидетельствует о том, что N-гликозилирование является одним из перспективных подходов к направленной модификации известных медицинских препаратов с целью создания на их основе перспективных лекарственных средств.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лурье С.И., Шемякин М.М. // ЖОХ. 1944. **13**. С. 935.
2. Library V.A. Glycoproteins. Amsterdam, L., N.Y., 1966.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1986. С. 494.
4. Goodman J. // Glycosylureides. Adv. Carbohydrate Chem. 1958. **13**. P. 215.
5. Афанасьев В.А., Джаманбаев Ж.А., Заиков Г.Е. // Усп. хим. 1982. **51**. № 4. С. 661.
6. Бочков А.Ф., Афанасьев В.А., Заиков Г.Е. Образование и расщепление гликозидных связей. М., 1978.
7. Фомина М.М., Джаманбаев Ж.А., Островская Л.А. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1991. № 3. С. 436.
8. Крутова Т.В., Островская Л.А. // Эксперим. онкология. 1986. **8**. № 5. С. 47.
9. Горбачева Л.Б., Кукушкина Г.В. // Хим. фарм. ж. 1979. № 4. С. 25.
10. Greene M.O., Greenderg. J. // Cancer. Res. 1960. **20**. N 8. P. 1166.
11. Эмануэль Н.М., Корман Д.Б., Островская Л.А. Нитрозоалкилмочевины-новый класс противоопухолевых препаратов. М., 1978. С. 290.
12. Herr R.R., Jahnke H.K., Argoudelis A.D. // J. Am. Chem. Soc. 1967. **89**. P. 4808.
13. Пат. США 4656259. 1987.
14. Machinami T., Kobayashi K., Suami T. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1975. **48**. N 12. P. 3761
15. Джаманбаев Ж.А., Островская Л.А., Афанасьев В.А. // Сб. ДСП. Химиотерапия опухолей в СССР. № 52. 1988. С. 145.

Поступила в редакцию 16.01.05

THE WAYS OF LOWERING THE TOXICITY AND INCREASING THE SELECTIVITY OF DRUGS

R.K. Sarimzakova, Yu.A. Abdurashitova, J.A. Djamanbaev

The problems of synthesis of carbohydrates analogies are discussed. It is shown, that toxic and selectivity actions of the carbohydrates analogies nitrozomethylurea depend on carbohydrate carrier nature of citoxyc agents.