ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ГРУППЫ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ

© Алексеева Галина Михайловна, Екимов Алексей Александрович

Санкт-Петербургский Государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А. E-mail: ekimov@anchem.pro

Ключевые слова: комплексные соединения платины, дипептиды, противоопухолевая активность, острая токсичность.

Введение. Онкологические заболевания занимают второе место по смертности после сердечно-сосудистых заболеваний. Россия первое по числу больных. В настоящее время в мире, для эффективной терапии опухолевых заболеваний, в 50–70% случаев, используют комплексные соединения платины (II). Платиносодержащие схемы химиотерапии показали высокую эффективность при раке легкого, яичника, яичка, молочной железы, кишечника и других солидных новообразованиях. Однако, наряду с их широким спектром противоопухолевого действия наблюдается большое количество серьезных побочных эффектов, таких как угнетение кроветворения, нейро-, гепато- и нефротоксичность. Они вызывают тошноту, рвоту и иммуносупрессию.

Цель исследования. Перспективным направлением исследований в области получения новых соединений платины является синтез менее токсичных и более растворимых соединений способных к иному способу связывания, что вероятно приведёт к изменению спектра их противоопухолевого действия. Дипептиды как лиганды в составе комплексных соединений обладают способностью целенаправленной доставки (опухолевые клетки для своего роста и размножения нуждаются в некоторых аминокислотах из организма, поскольку сами лишены способности синтезировать амиды аминокислот, в то время как нормальные клетки наделены этой способностью). В связи с этим, актуальным является получение и исследование комплексных соединений платины с дипептидами, которые по литературным данным являются менее токсичными и более растворимыми в водных растворах.

Результаты. Нами были получены комплексные соединения платины со следующими дипептидами: глицил-глицин, глицил-D,L-валин, глицил-D,L-норвалин,D,L-аланил-L-лейцином, D,L-аланил-глицином, D,L-аланил-L-норлейцином, D,L-аланил-D,L-аспарагином и D,L-аланил-D,L-аланином. Скрининг перспективных противоопухолевых агентов проводили при помощи оценки антимикробной активности, возможность ингибирования сер/тре протеинкиназ при использовании тест системы M.smegmatis APHVIII, острая токсичность и изучение противоопухолевых свойств на опухолевых клетках рака прямой кишки in vitro.

Открытию противоопухолевой активности цис-ДДП (Цисплатин) предшествовало обнаружение его угнетающего действия на кишечные палочки *Escherichia coli*. Поэтому была выдвинута гипотеза о наличии корреляции между противоопухолевой и антимикробной активностью. Оценку антимикробной активности проводили методом радиальной диффузии в агар на *St. aureus (*штамм 209P*), B. subtilis* (штамм ATCC 6633), *Ps. aeruginosa* (штамм NCTC 2134) и *E. coli* (штамм 25922). Было выявлено, что наибольшей антимикробной активностью обладают комплексные соединения платины (II) моноядерного типа с D,L-аланил-D,L-аспарагином и D,L-аланил-глицином а так же биядерного типа с D,L-аланил-L-лейцином диаметры зон задержки роста были сопоставимы с препаратом сравнения — «Цисплатин». Таким образом из 16 синтезированных соединений были отобраны 3, которые так же показали эффективность ингибирования сер/тре протеинкиназ при использовании тест системы M.smegmatis APHVIII. При этом LD_{50}, оцененное по методике Прозоровского на белых мышах самцах при внутрибрюшинном введении, составило 605, 2040 и 11,8 мг/кг для моноядерных комплексных соединений с D,L-аланил-глицином и D,L-аланил-D,L-аспарагином и биядерного комплексного соединения с D,L-аланил-L-лейцином соответственно. Для препарата сравнения «Цисплатин» LD_{50} составило 6,05 мг/кг.

Для дальнейшего изучения противоопухолевых свойств были отобраны моноядерные комплексные соединения с D,L-аланил-D,L-аспарагином и D,L-аланил-глицином

показавшие наибольшую активность на тест системе M.smegmatis APHVIII и наименьшую острую токсичность. Изучение противоопухолевых свойств было выполнено на опухолевых клетках рака прямой кишки DLD-1 и HT-29. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

LC_{50} отобранных полученных соединений и «Цисплатин» в отношении опухолевых клеток DLD-1 и HT-29.

Лиганд	LC_{50}, μM	
	DLD-1	HT-29
D,L-аланил-D,L-аспарагин	89	79
D,L-аланил-глицин	255	206
Цисплатин	10	12

На основании представленных данных можно сделать заключение, что наибольшей активностью в отношении указанных клеток обладает комплексное соединение моноядерного типа с D,L-аланил-D,L-аспарагином, но его активность меньше чем у препарата сравнения «Цисплатин», при этом острая токсичность полученного соединения составляет 2040 мг/кг, что в более чем 300 раз ниже, чем у, используемого в настоящее время препарата, «Цисплатин». Этот факт позволит значительно расширить терапевтическую широту и его противоопухолевую эффективность для комплексного соединения моноядерного типа с D,L-аланил-D,L-аспарагином по сравнению с лекарственным препаратом «Цисплатин».

Выводы. Исходя из проведенного исследования можно сделать вывод, что использование скрининговых тест систем для оценки противоопухолевой активности позволяет значительно снизить финансовые и трудозатраты при оценке перспективности большого числа синтезированных соединений и существенно уменьшить время на проведение фармацевтической разработки при получении новых противоопухолевых лекарственных препаратов.