

УДК 616.8-006

В. Ю. Анісімов¹, канд. біол. наук, доц.,
В. Є. Кузьмін², д-р хім. наук, проф.

НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕНОСНИКИ АЛКІЛУЮЧИХ ГРУП У ЛІКУВАННІ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

¹Одеський національний медичний університет

²Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса

Одним з найбільш перспективних напрямів щодо створення лікарських засобів нового покоління є розробка систем спрямованого транспорту протипухлинних препаратів [1]. Серед онкологічних захворювань значну частину становлять пухлини головного мозку [2, 3]. Сучасний стандарт лікування включає хірургічне втручання, променеву терапію та хіміотерапію. Незважаючи на деякі успіхи, яких було досягнуто за останні роки, лікування для більшості пацієнтів залишається паліативним. Особлива роль у терапії раку мозку належить гематоенцефалічному бар'єру (ГЕБ), оскільки більшість хіміотерапевтичних препаратів не здатна його подолати [4]. Тому добра проникність препарату крізь ГЕБ, а відповідно нагромадження у центральній нервовій системі (ЦНС), є однією з важливих функцій для вдалої протипухлинної терапії [5]. Одним із перспективних інструментів доставки лікарських препаратів до пухлин головного мозку є ви-

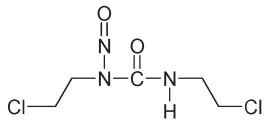
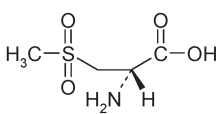
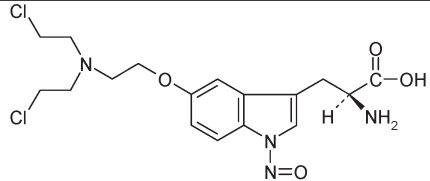
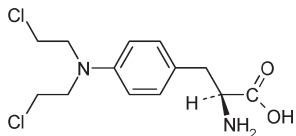
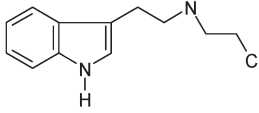
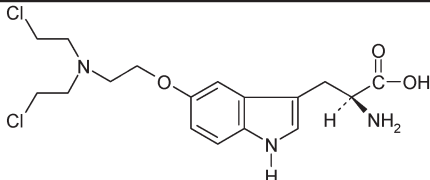
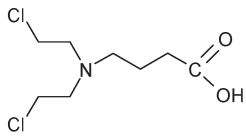
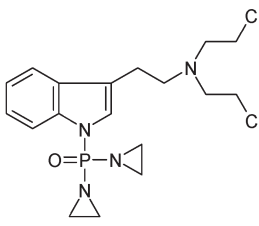
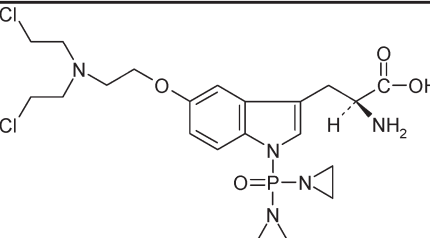
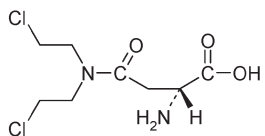
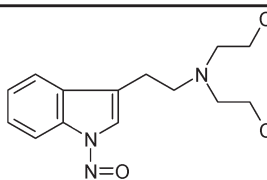
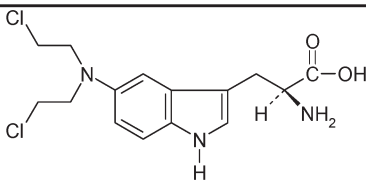
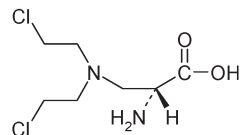
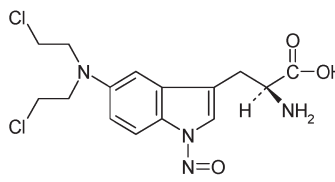
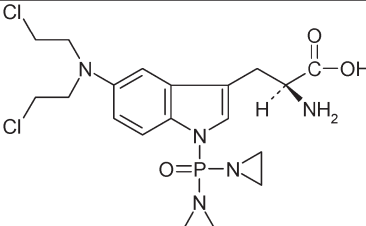
користання переносників, які здатні проникати крізь ГЕБ і потрапляти до пухлинних клітин [6–8]. Як такі переносники можуть бути використані деякі природні амінокислоти, наприклад D-аспарагінова кислота, яка міститься у мозку та периферичних тканинах ссавців, включаючи ендокринні залози, де вона бере участь у регуляції та виділенні гормонів [9]. Амінокислота L-триптофан також може бути використана як потенційний транспортер, оскільки використовується для синтезу у ЦНС нейроактивних сполук, зокрема нейромедіатора серотоніну [10]. Крім того, пухлинні тканини мають збільшене споживання триптофану, оскільки використовують його на процеси запобігання імунній відповіді [11]. Потенційним носієм алкілюючих фрагментів може стати γ -аміномасляна кислота (ГАМК), яка є тормозним медіатором у ЦНС й активно транспортується з позаклітинного простору в нейрони та гліальні клітини NTTs транспортерами [12; 13].

Метою нашого дослідження є пошук нових потенційних переносників алкілюючих агентів крізь ГЕБ.

Матеріали та методи дослідження

Моделювання структур, які здатні проникати крізь ГЕБ і мають потенційну протипухлинну активність, проводили підбором носія та функціональної групи, що характеризується алкілюючою дією. Як носії нами було обрано такі біологічно-активні сполуки, що здатні вільно долати ГЕБ: ГАМК, D-аспарагінова кислота і L-триптофан. Структури підбирали з використанням функціональних груп: біс(2-хлоретил)аміно, 3,3-диметилтріаз-1-ен-1-іл, біс(азиридин-1-іл)фосфорил та метилсульфонілокси. Для порівняння були обрані сполуки кармустин і мелфалан, які належать до групи протипухлинних препаратів алкілюючого типу та містять аналогічні функціональні групи. Отримані структури проаналізовано у базі даних PubChem, виявлено відсутність

Структури амінокислот, завантажені алкілюючими агентами

1		6		11	
2		7		12	
3		8		13	
4		9		14	
5		10		15	

Примітка. Структури 1 і 2 — контрольні (1 — кармустин, 2 — мелфалан).

їх існування. Оцінку потенційної біологічної активності отриманих структур і структур порівняння проведено з використанням програми PASS 11 Professional* [14].

Результати дослідження та їх обговорення

За допомогою комп'ютерного скринінгу було проаналізовано 20 структур похідних амінокислот, 13 з яких показали досить високу імовірність протипухлинної активності ($P_a > 0,5$), зокрема проти раку мозку (табл. 1).

* Автори висловлюють щире вдячність проф. В. В. Поройкову (ІБМХ РАМН, Москва) за надану можливість використання програми PASS.

Так, комп'ютерний аналіз кармустину (структура 1) і мелфалану (структура 2), контрольних структур з відомою протипухлинною дією показав високу імовірність наявності у них протипухлинної та цитостатичної активності, що свідчить про коректність роботи програми і дозволяє порівняти з активністю запропонованих структур. Серед цих структур високою імовірністю до протипухлинної дії характеризувалися похідні ГАМК та D-аспарагінової кислоти. Найбільшу імовірність мали структури 3 і 5 (рис. 1), причому імовірність існування даного виду активності була більш високою, ніж у контрольній структурі мелфалану. Струк-

тури похідних L-триптофану показали менш високу імовірність протипухлинної активності порівняно з похідними ГАМК та D-аспарагінової кислоти, причому найбільшою імовірністю вирізнялися структури 7 і 14. Слід зазначити, що структури з найбільш високою імовірністю до протипухлинної активності при раку мозку містять біс(2-хлоретил)аміно групу.

Також було визначено імовірність цитостатичної дії досліджуваних похідних амінокислот (рис. 2). Виявлено, що найбільш високу імовірність до цитостатичної дії мають похідні L-триптофану (структури 12–15), які містять біс(2-хлоретил)аміно групу, причому імо-

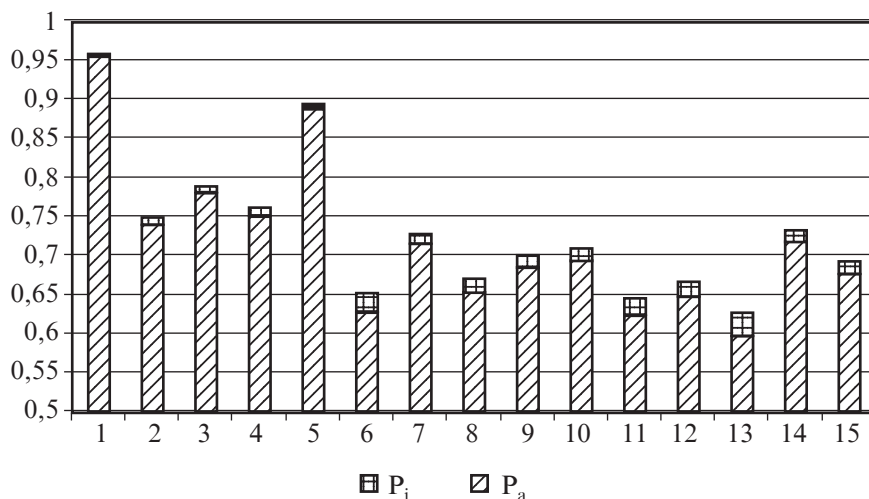


Рис. 1. Імовірність протипухлинної активності (рак мозку) похідних амінокислот з алкілюючими групами за результатами комп'ютерного скринінгу. На рис. 1, 2: P_a — розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; P_i — розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

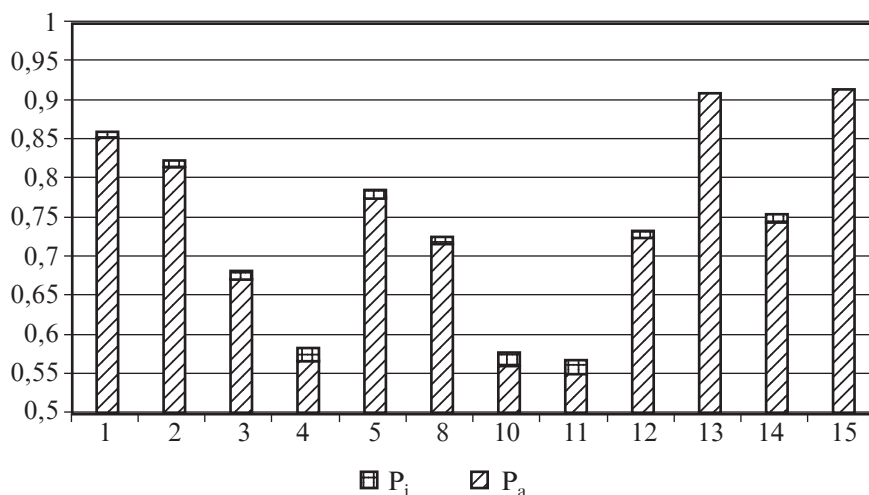


Рис. 2. Імовірність цитостатичної дії похідних амінокислот з алкілюючими групами за результатами комп'ютерного скринінгу

вірність цитостатичної дії підвищується при введенні біс(азиридин-1-іл)фосфорил групи (структури 13 і 15). Слід зазначити, що введення нітрозогрупи в положення 1 бензimidазольного кільця зменшує імовірність цитостатичної активності. Серед похідних ГАМК і D-аспарагінової кислоти найбільш високою імовірністю до цитостатичної активності характеризується структура 5.

Висновки

Таким чином, отримані нами дані показують високу імовірність існування протипухлинної активності при раку моз-

ку у структур похідних ГАМК, D-аспарагінової кислоти та L-триптофану, які містять біс(2-хлоретил)аміно і біс(азиридин-1-іл)фосфорил групи, що вказує на можливість використання цих амінокислот як транспортів і відкриває перспективний напрям у цілеспрямованому синтезі нових протипухлинних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

- Северин Е. С. Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии / Е. С. Северин, А. В. Родина // Успехи биологической химии. – 2006. – Т. 46. – С. 43–64.
- Chamberlain M. C. Neuro-oncology: a selected review of ASCO 2011 abstracts / M. C. Chamberlain // Expert

Rev. Neurother. – 2011. – Vol. 11, N 10. – P. 1371–1377.

3. Kesari S. Understanding glioblastoma tumor biology: the potential to improve current diagnosis and treatments / S. Kesari // Semin. Oncol. – 2011. – Vol. 38 (4). – P. S2–10.

4. Gilert A. Nano to micro delivery systems: targeting angiogenesis in brain tumors / A. Gilert, M. Machluf // J. Angiogenesis Res. – 2010. – Vol. 8, N 2 (1). – P. 20.

5. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов / И. А. Кравченко. – Одесса : Астропринт, 2000. – 174 с.

6. Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery / R. Sinha, G. J. Kim, S. Nie [et al.] // Mol. Cancer Ther. – 2006. – Vol. 5, N 8. – P. 1909–1917.

7. Kievit F. M. Cancer nanotherapeutics: improving imaging and therapy by targeted delivery across biological barriers / F. M. Kievit, M. Zhang // Adv. Mater. – 2011. – Vol. 23, N 36. – P. H217–247.

8. Nanotechnology platforms; an innovative approach to brain tumor therapy / B. G. Nair, S. H. Varghese, R. Nair [et al.] // Med. Chem. – 2011. – Vol. 7, N 5. – P. 488–503.

9. D-aspartate: an atypical amino acid with neuromodulatory activity in mammals / F. Errico, F. Napolitano, R. Nistico [et al.] // Rev. Neurosci. – 2009. – Vol. 20, N 5/6. – P. 429–440.

10. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications / J. P. Ruddick, A. K. Evans, D. J. Nutt [et al.] // Expert Rev. Mol. Med. – 2006. – Vol. 31, N 8 (20). – P. 1–27.

11. Prendergast G. C. Cancer: Why tumours eat tryptophan / G. C. Prendergast // Nature. – 2011. – Vol. 478, N 7368. – P. 192–194.

12. Li K. The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development / K. Li, E. Xu // Neurosci. Bull. – 2008. – Vol. 24, N 3. – P. 195–200.

13. Kristensen A. S. SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation / A. S. Kristensen, J. Andersen, T. N. Jorgensen // Pharmacol. Rev. – 2011. – Vol. 63, N 3. – P. 585–640.

14. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т. А. Глоризова, Д. А. Филимонов, В. В. Поройков [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – Т. 32, № 12. – С. 32–39.

НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕНОСНИКИ АЛКІЛУЮЧИХ ГРУП У ЛІКУВАННІ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Наводяться результати пошуку нових потенційних переносників алкілюючих груп крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) з метою подальшого цілеспрямованого синтезу нових протипухлинних препаратів для лікування пухлин головного мозку. Як потенційні нанопереносники було обрано γ -аміномаєляну кислоту, D-аспарагінову кислоту та L-триптофан. Моделювання структур проводили з використанням біс(2-хлоретил)аміно, 3,3-диметилтріаз-1-ен-1-іл, біс(азіридин-1-іл)фосфорил та метилсульфонілокси груп. Оцінку потенційної біологічної активності отриманих структур проводили з використанням програми PASS 11 Professional. Отримані дані показують високу імовірність існування протипухлинної активності при раку мозку у структур, які містять біс(2-хлоретил)аміно і біс(азіридин-1-іл)фосфорил групи, що вказує на можливість використання цих амінокислот як переносників алкілюючих груп крізь ГЕБ.

Ключові слова: рак мозку, алкілюючі групи, переносники.

THE NEW POTENTIAL CARRIERS OF ALKYLATING GROUPS IN THE TREATMENT OF BRAIN TUMORS

This paper presents results of new potential carriers of alkylating groups through the blood-brain barrier (BBB) to further purposeful synthesis of new anticancer drugs for the treatment of brain tumors. As a potential nanocarriers there were selected γ -aminobutyric acid, D-aspartic acid and L-tryptophan. Modeling structures were performed using bis(2-chloroethyl)amino, 3,3-dimethyltriaz-1-en-1-yl, bis(aziridin-1-yl)phosphoryl and methanesulfonyloxy groups. Assessing potential biological activity obtained structures were performed using the program PASS 11 Professional. The data show a high probability of the existence of antitumor activity (brain cancer) structures containing bis(2-chloroethyl)amino and bis(aziridin-1-yl)phosphoryl group, indicating that the use of these amino acids as possible carriers of alkylating groups through BBB.

Key words: brain cancer, alkylating group, carriers.

УДК 613.2:546.173/.175:616-092:574.24

В. В. Бабієнко

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В УМОВАХ ВПЛИВУ ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ НА ПРЕНАТАЛЬНОМУ ЕТАПІ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Одеський національний медичний університет

Одним із проявів несприятливого впливу діяльності людини на навколишнє середовище є його забруднення нітритами та нітратами внаслідок інтенсифікації сучасного сільського господарства, недосконалості очисних споруд великих населених пунктів, порушення технології зберігання та використання азотовмісних мінеральних добрив, забруднення атмосферного повітря окисами азоту тощо. Зростання вмісту нітритів і нітратів у воді, повітрі та біосистемах у цілому призводить до збільшення надходження їх в організм людини [1–3].

Донедавна нітрати вважали малотоксичними хімічними сполуками, які навіть у великих дозах не спричиняють істотних відхилень у стані здоров'я людини. Нітрати життєво необхідні рос-

линам, без них неможливий нормальний ріст і розвиток [4]. Однак неконтрольоване використання азотних добрив у приватному секторі (в Україні застосовують загалом 20 млн т на рік) призвело до нагромадження їх небезпечного рівня у продуктах рослинного походження. Згідно з даними МОЗ України, вміст нітратів у 10 % рослинної продукції постійно перевищує допустимі рівні [5].

У зв'язку із широким використанням азотних добрив у сільському господарстві та їх міграцією в ґрунтові води й харчові продукти, поширення нітратних отруєнь набуло епідемічного значення [5; 6]. Водночас досі невідомо, як саме впливає експозиція на пренатальному етапі онтогенезу на основні функціональні резерви організму [6; 7].

Метою роботи була оцінка впливу прекурсорів NO на пренатальному етапі в експериментальних тварин.

Матеріали та методи дослідження

Для оцінки впливу на нащадків тварин, які зазнали впливу нітратів, була сформована експериментальна група, в яку увійшли 15 самиць щурів, що після спарювання споживали з водою нітрат натрію у концентрації 50 мг/л (відповідає 1 ГДК за Державними санітарними правилами й нормами ДСанПіН 2.2.4-171-10). Після народження щурят проводився моніторинг їх розвитку шляхом вимірювання маси тіла. Усього було досліджено 109 щурят (I дослідна група). Контрольна група — новонароджені щуря-