

Гибридные соединения на основе дикарбоновых кислот в комбинированной химиотерапии злокачественных новообразований.

Борис Сергеевич Федоров, М.А.Фадеев, А.Б.Еремеев, Н.П.Коновалова, Е.Н.Климанова, Т.Е.Сашенкова, С.А.Гончарова, Т.А.Раевская, Г.Н.Богданов, Д.В.Мищенко

Поиск новых высокоэффективных адъювантных средств (таргетных препаратов), приобретает в последнее время весьма важное значение. При этом большой интерес представляют работы по синтезу биологически активных соединений, использующих в качестве носителей биологически активных соединений метаболически активные вещества. Однако выявление таких адъювантных средств носит случайный характер и не поддается систематизации и выявлению классов с такими свойствами. В этой связи в конце прошлого и начале настоящего столетия получило развитие направление, связанное с поиском так называемых таргетных препаратов, мишенями которых являются индукторы клеточной пролиферации или ферменты, участвующие в репликации ДНК. В плане поиска соединений, которые могли бы ингибировать вышеперечисленные процессы, в лаборатории биологически активных веществ ИПХФ РАН были получены гидроксамиды (гидроксамовые кислоты) щавелевой, винной, аспарагиновой и малеиновой кислот. Как было показано в эксперименте на мышах линии BDF₁, эти гидроксамовые кислоты проявляют высокий терапевтический эффект при комбинированной химиотерапии. Так, использование этих гидроксамовых кислот в комбинированной химиотерапии перевиваемых опухолей в сочетании с цис-платином, или циклофосфамидом при лейкемии Р-388, меланоме В-16 и карциноме легких Льюис обеспечивают 100 % выживание лейкозных животных, а также полностью на 100% ингибируют процессы метастазирования при экспериментальных меланоме В-16 и карциноме легких Льюис. В продолжение этих работ нами синтезированы гибридные соединения на основе щавелевой кислоты и таких аминокислот, как глицин, аланин, фенилаланин и некоторых других. Эти гидроксамовые кислоты в комбинации с цис-платином или циклофосфамидом обеспечивают 50 %-ное выживание животных с лейкемией Р-388. При этом, увеличение средней продолжительности жизни неизлеченных животных с лейкемией Р-388 в 2 раза превышает продолжительность жизни животных в контрольной группе. Кроме того следует отметить, что использование гибридного соединения, на основе щавелевой кислоты и фенилаланина, оказалось эффективным на лекарственно-устойчивых опухолях. Известно, что лекарственная устойчивость опухолей – одна из основных проблем химиотерапии, т.к. развивается в ответ на применение тех препаратов, к которым опухоли в начале лечения проявляли высокую чувствительность. Соединения, предлагаемые нами, увеличивают чувствительность резистентных опухолей к химиотерапии традиционными противоопухолевыми препаратами. Эти результаты свидетельствуют о том, что поиск новых противоопухолевых хемосенсибилизаторов, или таргетных препаратов, на основе метаболически активных веществ является многообещающей стратегией в экспериментальной химиотерапии злокачественных новообразований.