

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПОЛУЧАЕМЫЕ ИЗ ТРОПОЛОНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

З.М. ЕНИКЕЕВА, А.А. ИБРАГИМОВ, С.Н. НАВРУЗОВ, Д.А. АЛИЕВ

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

Цель исследования – разработка новых противоопухолевых препаратов.

Материал и методы. Изучение токсичности и противоопухолевой активности *in vivo* и *in vitro* проводилось на животных-опухоленосителях, осуществлялись цитогенетические исследования. В лаборатории по разработке противоопухолевых препаратов РОНЦ МЗ РУз осуществлен синтез и изучаются биологические свойства новых соединений, полученных на основе трополоновых алкалоидов колхицина и колхамина с гаммой аминозаместителей в трополоновом и гептадиеновом кольцах алкалоидов, имеющих сниженную токсичность (в 10–400 раз) и высокую противоопухолевую активность *in vitro*, выявленную в NCI США.

Результаты. На основании изучения токсичности и противоопухолевой активности *in vivo* из новых производных отобрано 5 новых перспективных препаратов: К-48, К-42, Дэкоцин, Дэковин, К-20, которые прошли (Дэкоцин) или находятся на стадии предклинических исследований. Эти вещества в 13–360 раз менее токсичны, чем колхицин, их противоопухолевый эффект превышает активность колхицина и колхамина на 20–70%, как и в ряде случаев известных цитостатиков, использованных в качестве контроля. К-48 наряду с выраженной противоопухолевой активностью не снижает иммунитет и гемопоз, что обусловлено его способностью к увеличению количества КОЕс. Цитогенетические исследования показали, что К-48 в терапевтической дозе не вызывает хромосомных aberrаций, к-митозов и полиплоидии в костном мозге, свойственных для тубулининтерактивных и алкилирующих препаратов, а также снижает количество хромосомных aberrаций

после проведенного лечения. Все это свойственно в определенной степени и препарату К-42 при пероральном применении.

Лечение мышей-опухоленосителей К-48 в малых дозах после химио- и лучевого воздействия способствовало восстановлению клеточности костного мозга (кариоцитов), восстановлению массы тела, селезенки, гемопоза (лейкоцитов и гранулоцитов) и иммунитета и уменьшению сроков их восстановления. Исследование влияния терапевтических доз Колхиприта и К-42 в сравнении с Тахо1, винкристином, доксирубицином и колхицином на уровень пролиферации интактных клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* штамма XII, показало, что Колхиприт и К-42 заметнее подавляют рост клеток по сравнению с коммерческими препаратами, при этом изучаемые препараты Колхиприта и К-42 не вызывают развития выраженной резистентности по сравнению с Тахо1, винкристином, доксирубицином и колхицином.

Выводы. Противоопухолевые препараты Дэкоцин и Дэковин обладают также выраженными радиосенсибилизирующими свойствами, превышающими таковое действие 5-фторурацила, что обусловлено их способностью как влиять на синтез ДНК, так и синхронизировать клетки в фазе M+G₂. В настоящее время проходят клинические исследования Дэкоцина. Выявлено, что он обладает способностью лечить рак кожи, при этом не наблюдается негативное влияние на гемопоз и иммунитет. Из имеющихся синтезированных веществ отбираются новые препараты с противоопухолевыми, иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами, а также предотвращающие развитие цирроза печени.