



Министерство образования Республики Беларусь
Белорусский государственный педагогический университет
имени Максима Танка

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ В НАУКЕ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

*Сборник статей Республиканской научно-практической конференции
с международным участием*

Минск, 19 ноября 2019 г.

Минск
БГПУ
2019

ISBN 978-985-541-708-9

© Оформление. БГПУ, 2019

Печатается по решению редакционно-издательского совета БГПУ

Редколлегия:

А.В. Деревинский, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент;
А.В. Таранчук, кандидат географических наук, доцент;
А.Л. Козлова-Козыревская, кандидат химических наук, доцент;
И.А. Жукова, кандидат биологических наук, доцент;
А.А. Деревинская, кандидат биологических наук, доцент;
Е.В. Жудрик, кандидат биологических наук, доцент

Современные проблемы естествознания в науке и образовательном процессе : сборник
С56 статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием,
г. Минск, 19 ноября 2019 г. / редкол. А.В. Деревинский [и др.]. – Минск : БГПУ, 2019.
ISBN 978-985-541-708-9.

В сборнике представлены материалы научных и методических исследований, представленных на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы естествознания в науке и образовательном процессе». В конференции принимали участие представители Беларуси, Украины, Российской Федерации и Казахстана. Материалы издаются в авторской редакции

Сборник представляет интерес для преподавателей, учителей, магистрантов, студентов учреждений среднего и высшего образования.

Минимальные системные требования:

Операционная система Windows 98 и выше
Процессор Pentium III, RAM 32 Mb (ОЗУ), HDD 250 Mb
Видеоадаптер с разрешением 800×600, 256 цветов,
32 Mb видеопамяти, DVD-ROM, мышь

© Оформление. БГПУ, 2019

Программное обеспечение: Adobe Acrobat Reader

Ответственный за выпуск А. В. Деревинский
Компьютерная верстка А. А. Покало
Дизайн обложки Е. С. Выдрицкой

Дата подписания к использованию 27.12.19. ____ Мб. Тираж 5 электрон. экз. Заказ 781.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/236 от 24.03.14.
Ул. Советская, 18, 220030, Минск.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЦИС-ДИХЛОРДИАМИНПЛАТИНЫ (II) (ЦИСПЛАТИН), ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.А. Асаёнок, К.А. Макоед

Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка, Минск

Изучена структура и механизм действия цисплатина на ДНК раковой опухоли. Обозначены положительные и отрицательные стороны качества лекарственных препаратов на основе цис-дихлордиамминплатины (II) (цисплатин) для лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: цисплатин, ДНК, противоопухолевые препараты, цитотоксичность.

Создание новых противоопухолевых препаратов является важной и актуальной задачей, так как все существующие в настоящее время лекарственные средства, применяемые в химиотерапии опухолей, обладают низкой избирательностью, высокой токсичностью и, соответственно, оказывают неблагоприятное воздействие на организм. Несмотря на развитие представлений о биохимии раковой клетки и выявление роли различных факторов в канцерогенезе (например, белков-супрессоров опухоли, микро-РНК и др.), традиционные лекарственные формы, направленные на блокирование деления клетки через связывание с ядерной ДНК являются основой химиотерапии при лечении практически всех форм злокачественных новообразований.

Целью работы является изучение научной литературы, посвященной получению и исследованию свойств цис-диаминдихлорплатины (II) (цисплатина) и определению преимуществ и недостатков

В настоящее время известно большое количество координационных соединений ионов различных металлов. Соединения такого типа рассматриваются в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. Противораковые агенты на основе комплексов платины широко используются в терапии злокачественных новообразований. Цисплатин (цис-[Pt(NH₃)₂Cl₂]; цис-диаминдихлорплатина, цис-ДДП), открытый Розенбергом и др. в 1965 году, до настоящего времени является одним из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов, используемых в клинической практике.

С 70-х гг. прошлого века исследование взаимодействия ДНК с соединениями платины проводится очень активно [1]. Парадокс химической структуры этого соединения по отношению к его фармакологическому эффекту состоял в том, что изменение расположения лигандов в координационной сфере платины приводило к потере противоопухолевой активности (см. на рисунок 1 структуру активного препарата цис-ДДП и его неактивного транс-изомера). Цисплатин активно применяется при лечении опухолей мочевого пузыря, шеи, головы, а также мелкоклеточного рака легких через внутривенное введение.

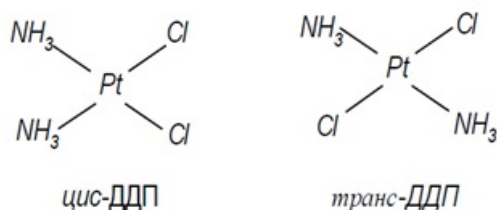


Рисунок 1 – Структура цис-ДДП и ее неактивного транс-изомера

Процесс попадания препаратов платины в клетки изучен достаточно хорошо. ДНК является главной мишенью для цисплатина. Каждая молекула ДНК связывает около 9 атомов платины, однако именно такое связывание дает биологический эффект. Цис-ДДП блокирует репликацию ДНК через образование координационной связи с основаниями (преимущественно гуанином). При этом наблюдается ярко выраженная избирательность к GC-парам.

При комплексообразовании происходит последовательное замещения хлора в координационной сфере платины на воду (что приводит к образованию акваформы $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]^+$ или $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$), а затем вода замещается на N₇ атом гуанина или аденина. Причем присоединение к аденину было обнаружено только на второй стадии связывания *цис*-ДДП с ДНК, то есть после того, как один из атомов хлора заместился на N₇ атом гуанина [2]. При взаимодействии с ДНК аквапроизводных *цис*-ДДП сначала образуется одна координационная связь (монофункциональный аддукт), а затем вторая (бифункциональный аддукт) (рисунок 2). Для реализации такого взаимодействия необходимо время не менее 4 часов при 37°C [3].

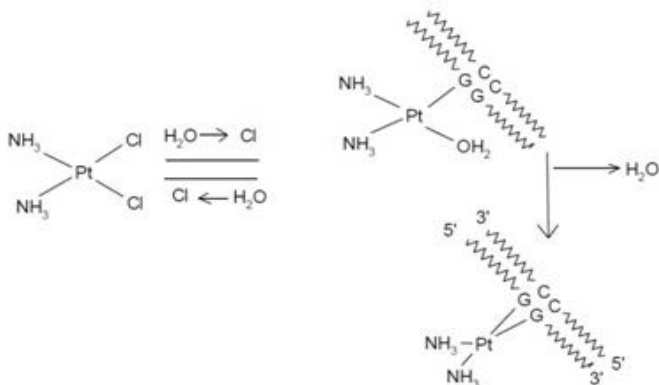


Рисунок 2 – Стадии связывания *цис*-ДДП с ДНК

Бифункциональные аддукты могут быть с образованием как межцепочечных, так и внутрицепочечных сшивок, возможны также монофункциональные аддукты (рисунок 3).

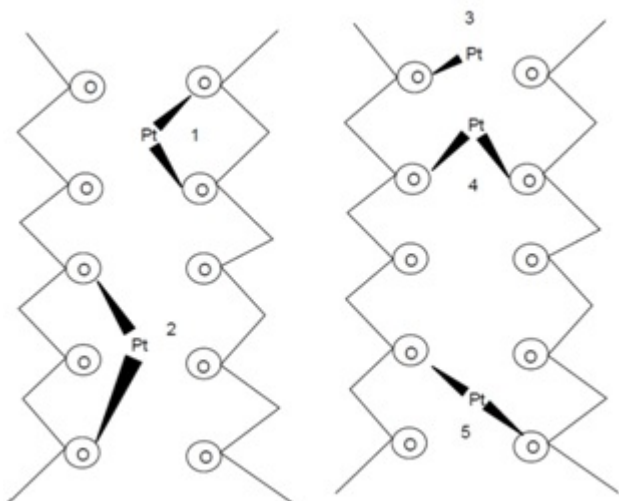


Рисунок 3 – Модели связывания ДНК с *цис*-ДДП:

- 1 – 1,2-внутрицепочечная сшивка;
- 2 – 1,3-внутрицепочечная сшивка;
- 3 – монофункциональное связывание;
- 4 – 1,1-межцепочечная сшивка;
- 5 – 1,2-межцепочечная сшивка

В отличие от *цис*-ДДП, *транс*-ДДП формирует, в основном, монофункциональные аддукты (~ 50 %), хотя образуется и некоторое количество 1,1-межцепочечных сшивок (~ 12 % для линейной ДНК) предпочтительно между гуанином и комплементарным цитозином. *Цис*-ДДП при связывании с ДНК предпочитает GC-пару (что термодинамически более выгодно, чем аналогичное взаимодействие с AT-парой) [3].

Транс-изомер цисплатина, *транс*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$, или трансплатин, оказался неактивным *in vivo* и значительно менее активным, чем цисплатин *in vitro* [4]. Этому было предложено множество объяснений, большая часть которых основана на обусловленном эффектом *транс*-влияния различии в закономерностях нуклеофильного замещения в платиновых комплексах *цис*- и *транс*-строения, а также наблюдаемых отличиях в структуре аддуктов *транс*-платина и цисплатина с ДНК.

При образовании большого количества комплексов *цис*-ДДП с ДНК наблюдается уменьшение стабильности спирали, тогда как малое количество аддуктов (при $R_i < 0,4$, где R_i – отношение количества атомов платины к числу пар оснований ДНК) не вызывает дестабилизации двойной спирали. 1,2-внутрицепочечные сшивки d(GpG) могут являться главной

причиной изгиба спирали ДНК, – она изгибается примерно на 60° по направлению к большой бороздке [5].

В настоящее время цисплатин является одним из наиболее успешных противоопухолевых препаратов. Однако его использование сопряжено с рядом существенных недостатков, к которым относятся его высокая токсичность, естественная и приобретенная резистентность ряда опухолей к его действию, а также низкая растворимость в водной среде и невозможность перорального применения.

Несмотря на положительную динамику, наблюдаемую в процессе лечения раковых опухолей лекарственными препаратами на основе цис-диаминдихлорплатины (II), цисплатин оказывает серьезные побочные эффекты на достаточно большое количество органов и систем органов: пищеварительная система (тошнота, рвота, стоматит, анорексия), система кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения), центральная нервная система (судороги, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, нарушения цветовосприятия, ототоксичность), обмен веществ (гипокальциемия, гипомагниемия), репродуктивная система (аменорея, азооспермия), сердечнососудистая система (тахикардия, артериальная гипотензия), аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек, осиплость голоса), нефротоксическое действие [4].

Таким образом, стремление преодолеть указанные ограничения и недостатки лекарственных препаратов на основе цисплатина обуславливает огромный интерес к синтезу новых платиновых комплексов и изучению механизма их действия.

Список использованных источников

1. Rosenberg, B. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents / B. Rosenberg [et al.] // Nature. – 1969. – V. 222. – P. 385–386.
2. Fichtinger-Schepman, A.M. Adducts of the antitumor drug cisdiaminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification and quantitation / A.M. Fichtinger-Schepman [et al.] // Biochemistry. – 1985. – V. 24. – P. 707–713.
3. Herman, F. A d(GpG) – platinatedecanucleotide duplex is kinked. An extended NMR and molecular mechanics study / F. Herman [et al.] // Eur. J. Biochem. – 1990. – V. 194. – P. 119–133.
4. Hug, F. Platinum and Other Heavy Metal Compounds in Cancer Chemotherapy. Molecular Mechanisms and Clinical Applications / F. Hug [et al.] // 16–17 мая 2018 г. ; редкол.: И. В. Пантук (отв. ред.) [и др.]. – Минск : БГУ, 2018. – Chem.Rev.– 2009. – V. 1. – P.11–17.
5. Donnelly, K.F. Application of 1,2,3-triazolylienes as versatile NHC-type ligands: synthesis, properties, and application in catalysis and beyond / K.F. Donnelly, A. Petronilho, M. Albrecht // Chem. Commun. – 2013. – Vol. 49. – P. 1145–1159.