

ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ХИМИОТЕРАПИИ

К. Н. ЗЕЛЕНИН

Российская военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

ORIGIN AND DEVELOPMENT OF CHEMOTHERAPY

K. N. ZELENIN

The basic principles of chemotherapy, i.e., the treatment of contagious diseases and cancer with the help of chemical substances, are described.

Рассматриваются основные принципы химиотерапии – лечения инфекционных и раковых заболеваний с помощью химических веществ.

www.issep.rssi.ru

НЕМНОГО ИСТОРИИ

Микроорганизмы были открыты в Голландии Антони ван Левенгуком в 1676 году, однако лишь через два века после работ Роберта Коха по изучению сибирской язвы стала ясна их роль в возникновении эпидемий. До этого было известно лишь небольшое число химиотерапевтических средств: сантонин и мужской папоротник в качестве антигельминтных препаратов, хинная кора для лечения малярии, ипекакуана при амёбной дизентерии (природные соединения) и соединения ртути (синтетические препараты) при сифилисе. Считалось, что эти средства усиливают защитные силы организма.

Как зародилась химиотерапия? В монографии А. Альберта “Избирательная токсичность” написано: “В 1891 году Д.Л. Романовский в Петербурге... показал, что у больных, получавших хинин, малярийные плазмодии оказывались поврежденными. Этот вывод имел большое историческое значение, так как раньше никто не предполагал, что лекарственное вещество может действовать таким образом. Романовский предсказывал, что будут найдены специфически действующие вещества для борьбы и с другими заболеваниями, способные в максимальной степени повреждать паразитов и наносить минимальный вред тканям. Предсказания Д.Л. Романовского настолько не соответствовали уровню развития науки того времени, что совершенно не привлекли внимания ученых”.

Идеи Романовского в начале XX века возродил П. Эрлих (1854–1915), основав химиотерапию. Термин “химиотерапия” был предложен им же. Он определил ее как “использование лекарственных средств, поражающих паразита и не причиняющих вреда хозяину”. Эрлих считал, что лекарство выполняет роль магической пули, избирательно поражающей мишень – уязвимое место безвредной клетки.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Бактерии сильно отличаются особенностями строения и функционирования от клеток млекопитающих и человека. Это сулило а priori богатые возможности поиска магических пуль – препаратов с избирательной

токсичностью. Бактерии достаточно сложно устроены, что, в свою очередь, обещало несколько потенциальных мишеней в каждой из них.

Первыми мишенями оказались ферментные системы паразитов, а магическими пулями послужила серия органических соединений мышьяка, предложенных Эрлихом в первом десятилетии XX века для лечения сифилиса. Токсическое действие препаратов мышьяка обусловлено образованием связей As–S с жизненно важными HS-группами ферментов паразита. Избирательная токсичность мышьяковых препаратов невысока, так как HS-группы присутствуют во многих ферментах клеток хозяина.

Следующей группой антибактериальных средств явились сульфаниламидные препараты. Их антибактериальное действие было открыто Г. Домагком в 1935 году на зараженных стрептококком мышьяках, а в 1936 году ему удалось вылечить свою дочь, заразившуюся стрептококком после укола руки иглой. В 1936 году сульфаниламиды стали применять в Англии для лечения послеродового сепсиса. Простейший представитель сульфаниламидных препаратов – стрептоцид или парасульфаниламид.

Механизм действия сульфаниламидов установлен Вудсом в 1940 году. В гное, бактериях и дрожжах было обнаружено вещество – парааминобензойная кислота, – способное ингибировать действие сульфаниламидов на бактерии. Парааминобензойная кислота служит фактором роста бактерий, то есть также важна для них, как витамины для людей. Парааминобензойная кислота участвует в синтезе дигидрофолиевой кислоты, необходимой для создания нуклеиновых кислот.

Размеры аниона парааминобензойной кислоты и неионизированной формы стрептоцида почти одинаковы (рис. 1). Это свидетельство высокой степени подобия двух молекул. Только одна из них жизненно необходима бактериям, а другая оказывает на них губительное действие. Вещества, которые близки по строению продуктам обмена веществ – метаболитам и вступают с ними в конкурентные отношения, называют антиметаболитами. Сульфаниламиды – антиметаболиты парааминобензойной кислоты. Известна мысль Э. Фишера о соответствии энзима субстрату (метаболиту) по принципу ключ–замок. Продолжая эту мысль, можно сказать, что стрептоцид – это такой ключ, который вводят в замок, чтобы сломать его.

Сульфаниламиды не оказывают губительного действия на клетки человека, так как наш организм не производит дигидрофолиевой кислоты, а получает ее с пищей. Сульфаниламиды действуют на те виды микробов, которые самостоятельно проводят синтез дигид-

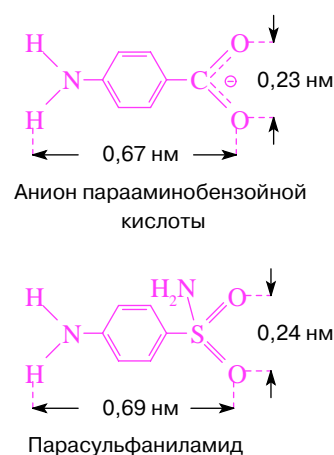


Рис. 1. Метаболит – анион парааминобензойной кислоты и антиметаболит – парасульфаниламид

рофолиевой кислоты, и не действуют на бактерии, которые утилизируют ее в готовом виде.

Через семь лет после появления сульфаниламидов наступила эпоха антибиотиков. В практике антимикробной химиотерапии появился первый антибиотик – пенициллин. Антибиотики – низкомолекулярные токсичные соединения, продуценты некоторых видов бактерий и грибов, а также особого класса организмов актиномицетов, чаще всего обитающих в почве. Теперь известно множество антибиотиков, но не более двух десятков нашли применение в практике, так как прочие не обладают выраженной избирательной токсичностью. Кроме того, к настоящему времени синтезировано несколько десятков антибиотиков.

Для понимания механизма действия антибиотиков требовалось знание их строения.

Некоторые антибиотики блокируют активность ферментов, другие ингибируют трансляцию (синтез белков), изменяют структуры клеточных мембран. В природных источниках обнаружена серия β-лактамов антибиотиков – цефалоспоринов, мишенью действия которых также служат ферменты, ответственные за синтез новой клеточной оболочки бактерий. Антибиотик циклосерин, применяемый при лечении устойчивых форм туберкулеза, ингибирует сразу два фермента биосинтеза бактериальной стенки. Стенки клеток бактерий становятся непрочными, и осмотическое давление их разрывает. Другие антибиотики вызывают повреждение плазматической мембраны. Таковы, например, амфотерицин и полимиксин.

В настоящее время в распоряжении медиков имеется множество антибактериальных препаратов, которые принадлежат к самым разным классам органических веществ как природного происхождения, так и

созданных руками синтетиков. Эти антибиотики обладают сильнейшим эффектом и предназначены для лечения или профилактики самых различных микробных инфекций. Практически для каждого из видов болезнетворных микробов создан свой собственный набор химиотерапевтических препаратов.

Казалось бы, бактериальные инфекции окончательно побеждены. Однако в действительности ситуация выглядит удручающей. И причиной этого служит явление резистентности, открытое еще в 1905 году П. Эрлихом и его сотрудниками. Резистентность – это выработка микроорганизмами устойчивости к действию химиотерапевтических препаратов. Эпидемиологи считают, что в истории человечества произошли три так называемых эпидемиологических сдвига. Первый из них – 5–10 тысячелетий тому назад – был вызван переходом человечества к оседлому образу жизни на определенном уровне социального развития общества. Концентрируясь в поселениях и окружая себя многочисленными переносчиками инфекций (комары на рисовых плантациях, блохи, грызуны), человечество вступило в эпоху жесточайших эпидемий, средства борьбы с которыми отсутствовали. Второй эпидемиологический сдвиг произошел в 50–60-х годах XX века, когда успехи химиотерапии вселили людям уверенность в близости окончательной победы над инфекционными заболеваниями. Сейчас мы переживаем третий эпидемиологический сдвиг, когда многие инфекционные заболевания возвращаются вновь в новом качестве, как результат приобретенной микроорганизмами резистентности к химиотерапевтическим препаратам.

ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА¹

Существует свыше 200 заболеваний, характеризующихся неограниченным ростом тканей. Их объединяют собирательным названием “рак”. Проблема создания противораковых химиотерапевтических препаратов значительно сложнее, чем поиск противомикробных. Недаром Эрлих, начинавший свои изыскания с поиска противоопухолевых средств, вынужден был отказаться от дальнейших исследований, столкнувшись с непреодолимыми для того времени препятствиями.

Раковые клетки отличаются от здоровых морфологическими, иммунофенотипическими, цитохимическими и генетическими аномалиями. С точки зрения проблем химиотерапии особенно важна их способность к быстрому неконтролируемому делению – митозу. В первую очередь химиотерапевтическими мишенями и являются те клеточные структуры раковых клеток, которые принимают участие в процессе митоза. Во-первых, это системы синтеза и функционирова-

ния ДНК. Во-вторых, можно поразить ферменты, ответственные за отдельные стадии митоза. Наконец, можно воздействовать на отдельные микроструктуры самого аппарата митоза.

Первым химиотерапевтическим противораковым препаратом был примененный в 1946 году эмбихин. С него и начинается эпоха химиотерапии рака. Появление эмбихина привело к созданию серии препаратов, среди которых укажем цитоксан и тиюТЭФА. Механизм действия этой группы веществ заключается в алкилировании нуклеофильных центров молекулы ДНК, что может вызывать ковалентную необратимую сшивку двух цепей ДНК (рис. 2), а это ведет к прекращению деления клеток и роста раковой опухоли.



Препараты этой группы столь же токсичны, как и мышьяксодержащие препараты Эрлиха, так как они поражают ДНК и здоровых клеток.

Другой путь создания противоопухолевых препаратов – конструирование антиметаболитов, нарушающих процесс биосинтеза ДНК или ее функционирование. Они могут принадлежать к трем группам. Существуют “фолатные”, пуриновые и пиримидиновые антиметаболиты.

Уже сказано, что дигидрофолиевая кислота принимает участие в биосинтезе нуклеиновых кислот. Среди ее антиметаболитов наиболее перспективным оказался синтезированный в 1949 году метотрексат, отличающийся от дигидрофолиевой кислоты незначительными изменениями – наличием метильной группы при атоме азота и заменой оксогруппы аминогруппой. Метотрексат останавливает биосинтез ДНК. Это свойство позволило применять его для лечения лейкоза (рак кроветворной ткани) и некоторых злокачественных опухолей, поражающих детей.

Пиримидиновые и пуриновые антиметаболиты ингибируют синтез ДНК на последней стадии. Антиметаболиты в клетке превращаются в дезоксирибозиды, конкурирующие с нормальными нуклеозидами. В опухолевой клетке действие отдельных ферментов изменено, часто происходит синтез изоферментов, а потому включение антиметаболитов в нуклеиновые кислоты может быть интенсивнее, чем в нормальных клетках. При включении модифицированного производного пурина или пиримидина в ДНК возникает так называемый летальный синтез, вызывающий наруше-

¹Словосочетание предложено П. Эрлихом.

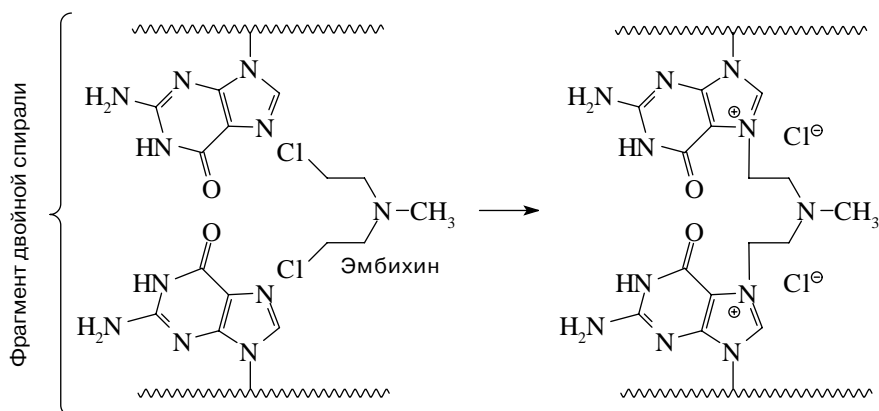
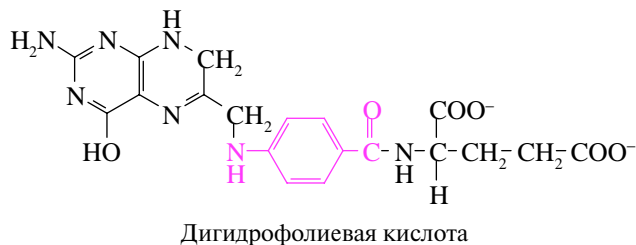
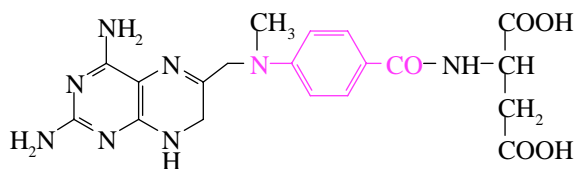


Рис. 2. Образование поперечных сшивок между двумя цепями ДНК под действием эмбихина

ние репликации или транскрипции и тем самым гибель раковых клеток.



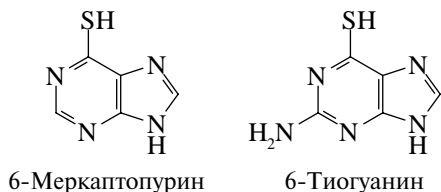
Дигидрофолиевая кислота



Метотрексат

В качестве типичных антиметаболитов – свободных оснований приведены примеры пуриновых производных, 6-меркаптопурина и 6-тиогуанина.

6-Меркаптопурин и 6-тиогуанин занимают прочное место в лечении злокачественных новообразований, особенно лейкозов:

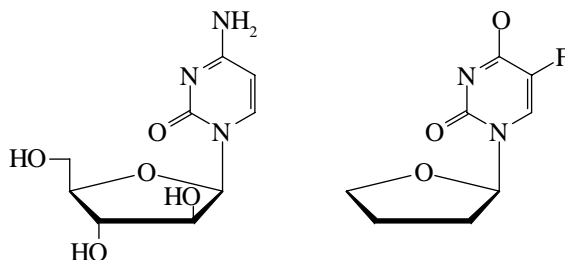


6-Меркаптопурин

6-Тиогуанин

В качестве примеров антиметаболитов – модифицированных нуклеозидов рассмотрим цитарабин (или

цитозин арабинозид) и фторафур:



Цитарабин, цитозин арабинозид

Фторафур

Цитарабин – изомер цитидина, являющегося промежуточным продуктом синтеза ДНК. В отличие от природного *цис*-изомера в молекуле цитарабина гидроксильные группы фуранового кольца имеют *транс*-конфигурацию. Цитарабин подавляет развитие острого лейкоза, а также является эффективным средством для лечения некоторых видов рака у подростков.

Фторафур объединяет в молекуле пиримидиновое кольцо и тетрагидрофурановый остаток, моделирующий рибозу и дезоксирибозу. Фторафур широко применяется для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта и молочной железы.

Еще один способ воздействия на молекулу ДНК – интеркаляция (то есть вставка) молекулы лекарственного препарата между соседними парами оснований двойной спирали. В месте интеркаляции наблюдается локальное раскручивание спирали, что препятствует нормальному функционированию молекулы ДНК в целом. Среди интеркаляторов известны несколько антибиотиков, в том числе применяемых в онкологической практике.

Как происходит интеркаляция одного из таких антибиотиков, актиномицина Д, показано на рис. 3. Молекула актиномицина содержит в своем составе плос-

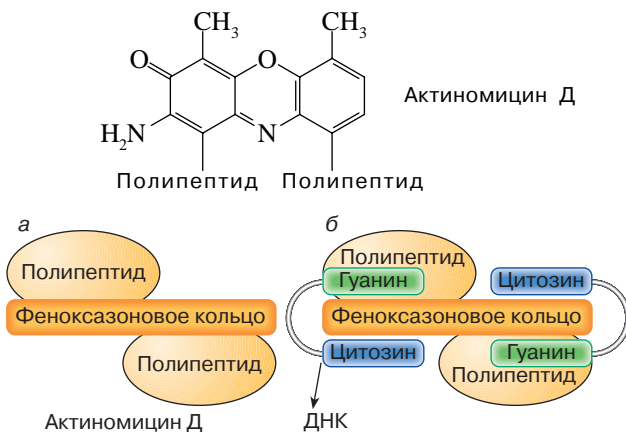
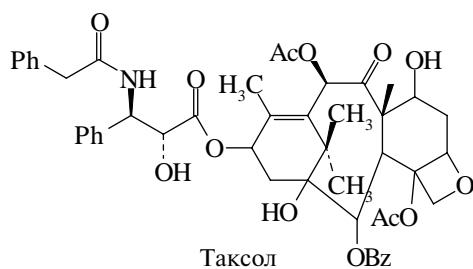


Рис. 3. Актиномицин (а) и его интеркаляция (б)

кий гетероциклический феноксазоновый фрагмент и две полипептидные цепи, присоединенные к конденсированному циклу. Это изображено в виде структурной формулы и условных топологических схем (а, б). Феноксазоновый цикл актиномицина инеркалирует за счет ван-дер-ваальсовых сил между ним и двумя парами нуклеотидов – над ним и под ним. От гетероциклического остова ответвляются две полипептидные цепи, которые выходят за внешние участки молекулы ДНК. Тем самым они препятствуют продвижению фермента РНК-полимеразы вдоль поверхности ДНК, что необходимо для транскрипции информации с молекулы ДНК.

Обратимся к новой мишени – микротрубочкам. Это обязательные органеллы процесса митоза, присутствующие во всех клетках. В конце 50-х годов в Национальном раковом институте (США) начата научная программа, которую возглавил М. Уолл. Суть программы состояла в систематическом скрининге биологических источников для поиска физиологически активных веществ. К 1981 году скринингу было подвергнуто 130 241 растительных и животных экстрактов. Результатом явилась находка нового противоопухолевого препарата, который специалисты рассматривают как средство XXI века.

В 1964 году была обнаружена противоопухолевая активность экстрактов древесины тихоокеанского тиса *Taxus brevifolia*, а в 1971 году была установлена структура активного начала, названного таксолом:



Таксол вызывает стабилизацию микротрубочек и их неспособность к деполимеризации и тем самым останавливает неконтролируемый процесс деления клеток. Аппарат митоза перестает функционировать.

Синтез сложной молекулы таксола трудоемок, включает несколько десятков стадий, а его выход составляет менее 4%. Ведь помимо двух шести-, восьми- и четырехчленного колец в молекуле таксола имеется 11 асимметрических атомов углерода. Только единственный из общего числа 2^{11} стереоизомеров представляет собой таксол.

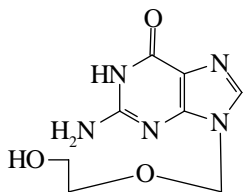
Способ его производства столкнулся с экологической проблемой. Требуется около 100 лет, чтобы редко встречающийся тис достиг 12-метровой высоты. Необходимо переработать древесину семи таких деревьев, чтобы получить таксол в количестве, достаточном для излечения единственного пациента. Однако проблема производства таксола была успешно решена с помощью биотехнологии. Таксол – эффективный терапевтический агент в клинике рака яичника. Другая область применения – рак легких.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

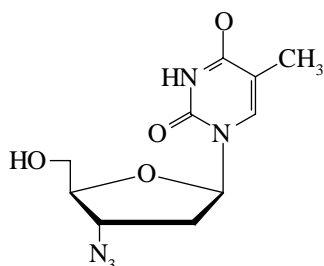
В отличие от бактерий вирус устроен чрезвычайно просто. Он состоит только из белковой оболочки и находящейся внутри нее ДНК или РНК. Вирус размножается внутри клетки хозяина: прикрепляясь к клеточной стенке, проникает через нее внутрь, где сбрасывает свою оболочку. После этого начинаются репликация вирусной ДНК (или синтез ДНК на РНК под контролем обратной транскриптазы) и образование новых вирусов, для которых используется материал клетки-хозяина. Размножившиеся вирусы в конце концов разрушают клетку, после чего проникают в новые клетки.

При такой биологии вируса в принципе трудно создать лекарство, которое бы различало мишени самого вируса и клетки-хозяина. Оно должно обладать свойством прерывать репликацию генетического материала за счет того, что вирусные ферменты ошибочно принимают его за нормальный нуклеозид. В двух случаях это удалось.

Антиметаболитом для вируса *Herpes simplex* послужил аналог нуклеозидов ацикловир. Он в 3000 раз более токсичен для вируса, чем для клеток человека. Ацикловир эффективен против герпесных инфекций. Особенно опасен герпесный энцефалит – воспаление мозга, при котором выживает лишь 25% заболевших. Ацикловир повышает выживаемость до 75%. Активность ацикловира обусловлена его структурным сходством с дезоксигуанозином – нуклеозидом, необходимым для сборки любой ДНК.



Ацикловир



Азидотимидин

Другой применяемый в клинике антиметаболит — азидотимидин, по существу единственный пока препарат, проявляющий некоторый положительный эффект при лечении СПИДа.

Химиотерапия прошла долгий и плодотворный путь создания химических средств борьбы с болезнями. Однако еще больше ей предстоит сделать. Глубокое проникновение в интимные механизмы функционирования болезнетворных бактерий и вирусов в сочетании с современными технологиями конструирования лекарственных средств поможет ей решать задачи будущего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность: В 2 т. М.: Медицина, 1989. Т. 1. 400 с.; Т. 2. 428 с.
2. Стратегия химиотерапии. М.: Изд-во иностр. лит., 1960. 410 с.
3. Пожарский А.Ф., Солдатенков А.Т. Молекулы-перстни. М.: Химия, 1993. 257 с.
4. Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1977. 318 с.
5. Янов Ю.К., Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Молекулярно-генетические подходы в оценке эффективности лечения онкогематологических больных // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2000. № 1. С. 86–93.

Рецензент статьи Н.Т. Берберова

* * *

Кирилл Николаевич Зеленин, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой химии Российской военно-медицинской академии, заслуженный деятель науки РФ, академик Российской академии естественных наук и Российской военно-медицинской академии. Область научных интересов — органическая химия азотистых соединений. Автор свыше 330 публикаций и учебника по химии для медицинских институтов.