

УДК 547.912.2;615.8

## ПОЛИМЕРНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА С КАНЦЕРОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*И. Илиев, М. Георгиева и В. Кабаиванов*

В обзоре рассмотрены успехи и перспективы исследований в области применения полимерных соединений для активной химиотерапии рака. Указаны основные направления усилий, аргументирована необходимость дальнейшей и всесторонней разработки этой проблемы. Особое внимание уделено использованию синтетических полиэлектролитов в качестве транспортных агентов для активных химиотерапевтических препаратов.

Библиография — 52 наименования.

Лечение раковых заболеваний является одной из самых важных проблем, решаемых в настоящее время медициной. Широкое распространение этих заболеваний во всех частях света, патологическое разнообразие, отсутствие в некоторых случаях средств для полного излечения — все это создает необходимость активного поиска химиотерапевтических противоопухолевых средств.

В настоящее время существует несколько гипотез о природе рака, механизме его возникновения и развития. Сейчас с почти полной уверенностью можно сказать, что раковое заболевание представляет собой новообразование ткани (опухоль), которое возникает в различных частях человеческого организма в результате непрерывного, неконтролируемого деления раковых клеток. Чаще всего это — результат реакций организма на воздействие различных внешних и внутренних раздражителей, токсических веществ, физических (ионизирующее излучение и др.) и биологических агентов (некоторые виды вирусов, гормонов) и т. д.<sup>1</sup>.

Понятие «рак» является собирательным<sup>2</sup> (карциномы, саркомы, лимфомы и др.). Многообразие раковых форм, их морфологические, этиологические и клинические различия делают необходимым подбор специфических средств борьбы с заболеванием. Основные современные методы лечения рака: хирургия, радиотерапия, гормонотерапия, химиотерапия и комбинированные средства<sup>3</sup>. При использовании химиотерапии в борьбе с раком необходимо преодолеть специфическое затруднение — одинаковую реакцию нормальных и раковых клеток при контакте с химиотерапевтическими средствами.

По мнению многих авторов<sup>3—5</sup>, химиотерапевтические препараты, используемые в современной практике, можно разделить на четыре основные группы: алкилирующие агенты, антиметаболиты, антибиотики и препараты растительного происхождения. Ларионов<sup>4</sup> включает сюда и гормональные препараты. Босен и Дейвис<sup>5</sup> выделяют еще одну группу, которая объединяет все препараты с противораковой активностью, которые по принципу действия не входят ни в одну из четырех указанных выше.

Антиметаболиты по преимуществу структурно аналогичны важным для организма химическим соединениям, таким, как витамины, гормоны, аминокислоты.

Антибиотики против раковых клеток не столь эффективны, как против бактериальных инфекций. Однако их способность влиять на метаболизм опухолей, а также наличие вирусной теории некоторых раковых заболеваний<sup>6</sup>, обусловили обращение к ряду антибиотиков в борьбе с раком. Самое широкое применение получили актиномицины.

Из препаратов растительного происхождения наибольшей противоопухолевой активностью обладают алкалоиды колхамин и винblastин.

Основная группа препаратов охватывает алкилирующие соединения с противораковым действием. Она является самой изученной и представлена в клинической практике значительным количеством канцеролитических препаратов.

Различные типы биологических алкилирующих средств, механизм их действия, виды опухолей, на которые они оказывают эффективное ингибирующее действие, способы повышения их селективности и перспективы поиска новых препаратов детально рассмотрены в обзорах<sup>4, 7-9</sup>.

Общим свойством биоалкилирующих агентов является способность алкилировать нуклеофильные центры биологических систем при весьма мягких условиях (водный раствор с pH 7—7,5, температура 37°). В биологических системах встречаются следующие нуклеофильные центры: анионы органических и неорганических кислот, ионизированные сульфогидрильные группы и тиоэфиры. В качестве основных алкилирующих соединений используются β-хлорэтиламины  $R_2NCH_2CH_2Cl$ , эпокси соединения

$\begin{array}{c} \text{RHC}-\text{C} \\ | \\ \text{O} \end{array}$   $\text{CH}_2$ , производные этиленимина  $\begin{array}{c} \text{RN} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$  и эфиры

алкансульфоновых кислот.

Как установлено, многие из алкилирующих веществ реагируют *in vitro* непосредственно с функциональными группами белков и нуклеиновых кислот. Атака происходит по карбоксильным или гидроксильным группам амино- и фосфорных кислот.

Для объяснения биологической активности алкилирующих веществ существуют две гипотезы<sup>7</sup>: 1) возникновение поперечных связей между двумя точками одной и той же биомакромолекулы или между двумя различными биомакромолекулами, 2) местная полимеризация. В последнем случае соединения, способные алкилироваться и содержащие реакционноспособные группы, полимеризуются в организме с образованием макромолекул. Большинство исследователей склонны отдавать предпочтение первой гипотезе. Вместе с тем, вторая дает возможность обнаружения канцеролитической активности некоторых алкилирующих полимеров<sup>10</sup>.

Основным требованием, которое предъявляется к алкилирующим агентам (как и ко всем противораковым химиотерапевтическим средствам) является селективность их действия. Селективность измеряется так называемым химиотерапевтическим индексом, который представляет собой отношение между терапевтической и токсичной дозой данного препарата<sup>9</sup>.

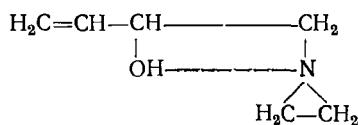
Высокая реакционная способность и малая специфичность алкилирующих соединений при введении их в организм часто препятствует их использованию в качестве химиотерапевтических средств. Таким образом возникла идея использовать инертный носитель, который, как правило, обладает специфическим средством к определенной системе, против которой направлено терапевтическое воздействие.

Важным принципом получения химиотерапевтических соединений с высокой селективностью и малой токсичностью является использование латентной активности<sup>8</sup>. Принцип основывается на возможности вводить в организм неактивные препараты, которые затем под действием фер-

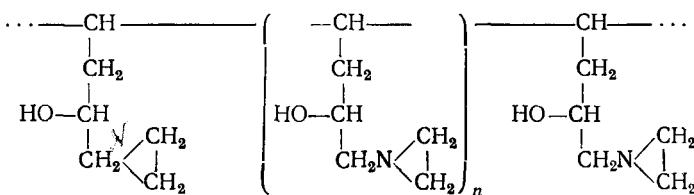
ментов постепенно переходят в свою активную форму. Такими препаратами могут быть высокомолекулярные соединения.

Успешное применение полимеров во всех областях медицины стимулировало синтез полимерных лекарственных препаратов с канцеролитической активностью. Кренцель, Коршак и Тюрина<sup>11</sup> указывают, что интерес к полимерным материалам возрос особенно после того, как получили свое развитие методы стереоспецифической полимеризации, позволяющие синтезировать строго упорядоченные макромолекулы, которые раньше были известны только среди природных соединений. По мнению тех же авторов, существует три особенно перспективных направления синтеза противоопухолевых полимерных препаратов.

Первым важным направлением является синтез физиологически активных полимеров из физиологически активных мономеров. В этом отношении самыми перспективными считаются алкилирующие препараты типа ароматических ди-(2-хлорэтиламинов), производные этиленамина и производные этилена, в которых этиленовая связь активирована такими группами как  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}-\text{COR}$  и т. д. При создании таких препаратов основным является стремление увеличить избирательную способность, регулируя длину макромолекулы и содержание функциональных групп. В большинстве случаев полимеризация таких типов мономерных противораковых алкилирующих веществ затруднена, и успехи в этой области пока незначительны. Первый положительный результат был получен Гиллером и Лидаком<sup>12</sup>, которые осуществили полимеризацию известного противоопухолевого препарата этоксена (1-этенилимино-2-оксибутена):



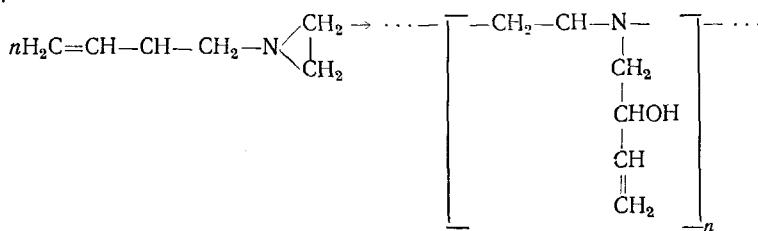
Основная задача синтеза состояла в том, чтобы осуществить полимеризацию за счет двойных связей и сохранить нераскрытым этилениминное кольцо. Это удалось сделать, применив в качестве инициатора перекись водорода при 100°. Получающийся физиологически активный полимер, по мнению авторов, имеет следующую структуру:



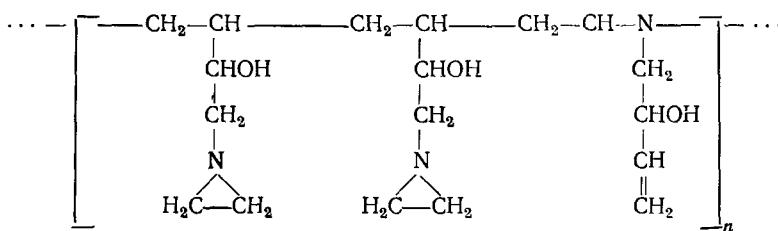
Эта структура предполагает полное сохранение этилениминного цикла, что маловероятно. Полученный полимерный препарат применяется для лечения карциномы пищевода и желудка, принимается *per os*, в результате чего обеспечивается хороший контакт с поверхностью опухоли и предотвращается преждевременная реакция активной алкилирующей этилениминной группы. Полимер проявляет почти такую же противораковую активность против саркомы С-45 у мышей, как исходный мономер, но менее токсичен.

Впоследствии установлено<sup>11</sup>, что полимеризация этоксена протекает не только по двойным связям, но и через раскрытие этилениминного

кольца:



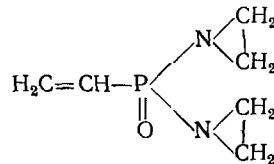
В состав полимера входит до 37% содержащих этилениминовый цикл звеньев, если его получать термической полимеризацией, 58,8% таких звеньев сохраняется при радикальной полимеризации под действием перекиси бензоила и 67—68% — при радиационной полимеризации ( $\gamma$ -лучи кобальтового источника). Таким образом, максимальный противоопухолевый эффект следует ожидать от полимера, получаемого под действием  $\gamma$ -лучей. Этот полимер, по-видимому, имеет структуру "типа:



то есть, из каждого трех мономерных молекул две входят в растущую цепь за счет разрыва двойной связи  $\text{C}=\text{C}$  и одна — за счет раскрытия цикла.

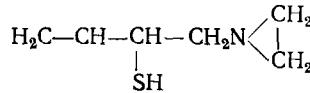
В качестве других перспективных мономерных производных этиленамина, представляющих интерес для синтеза противораковых полимерных препаратов, Шиманская<sup>13</sup> указывает на следующие вещества:

диэтиленимиид винилфосфорной кислоты

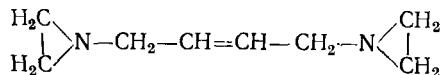


(наличие фосфорильной группы могло бы увеличить латентную активность полимера);

1-этиленимино-2-меркаптобутен-3 (меркаптоаналог этоксена)



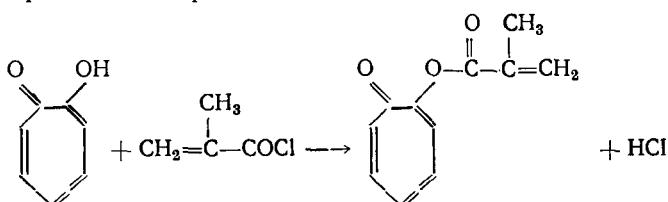
1,4-диэтиленимино-бутен-2 (продукт присоединения этиленамина к бутадиену):



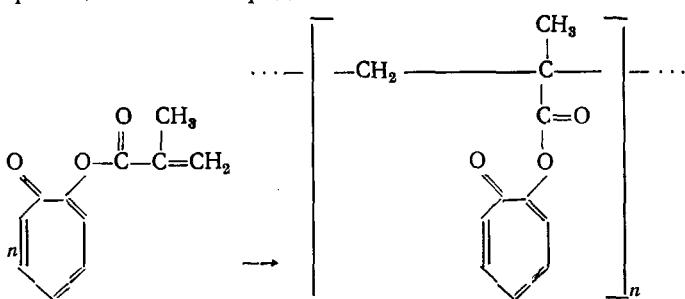
Корнел и Донарума<sup>14, 15</sup> обратились к 2-метакрилокситропону как к мономеру. Они считали, что соответствующий полимер будет оказывать

умеренное физиологическое действие, так как при рН биологической среды он должен быть нерастворимым и устойчивым в процессах биологического распада. Действительно, полимер, получающийся из 2-метакрилоксинитрила<sup>11, 12</sup> дает слабый физиологический эффект. Вместе с тем, по отношению к экспериментально полученным штаммам гомополимер метакрилокситропона проявляет более высокую канцеролитическую активность.

Метакрилокситропон является продуктом реакции между трополоном и хлорангидридом метакриловой кислоты:

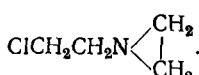


Полимеризацию можно представить схемой:

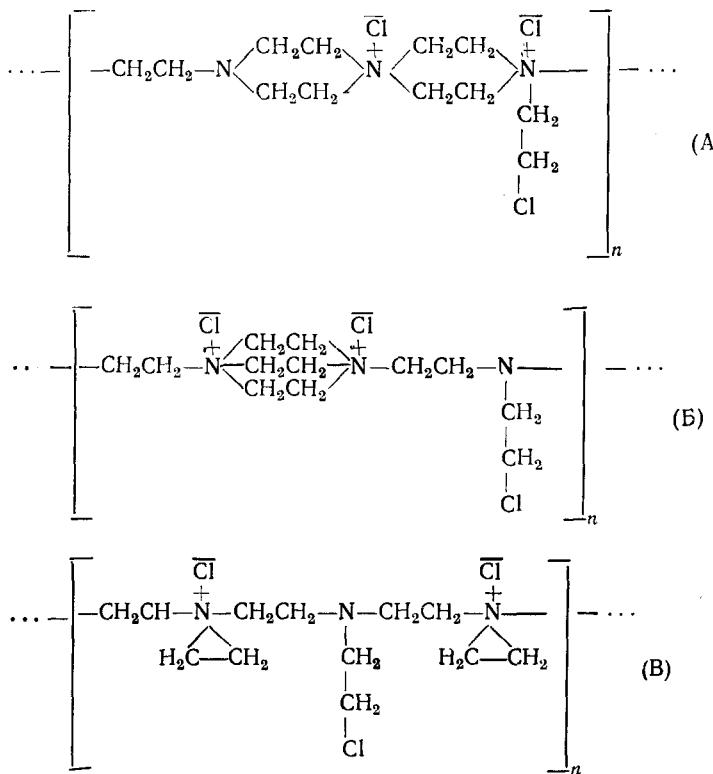


Авторы не объясняют механизм противоракового действия синтезированного ими полимера. Канцеролитичность мономера, по-видимому, обусловливается структурной близостью между трополоном, колхицином и другими подобными тропоноидами, физиологическая активность которых известна. Аналогом этой группы веществ среди препаратов растительного происхождения является колхамин.

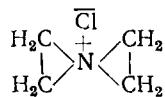
Галстян<sup>16</sup> сообщает об исследованиях противораковой активности полимерного препарата Х-1. Это хлоралкилирующий препарат, полученный Аветяном и Мацояном<sup>17</sup>, исследованный клинически и введенный в химиотерапевтическую практику под названием «полихлоримин». В качестве мономера для его получения используется 2-хлорэтилэтиленимин, представляющий собой комбинацию двух группировок с высокой цитостатической активностью:



Мономер нестабилен и легко полимеризуется в присутствии воды. Управляемая полимеризация была осуществлена в водном растворе диметилформамида при 30—40° и соотношении мономер : вода : диметилформамид (1 : 5 : 1). Данные анализа дают основание сделать вывод, что элементарное звено полученных линейных полимеров содержит два аммониевых иона, образованных в результате циклизации. Предложено три вероятных варианта (А—В) строения полимерной цепи:

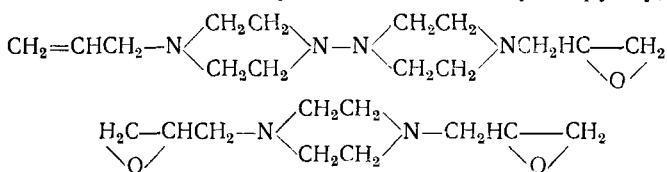


Полимеризация, по мнению авторов, происходит по катионному механизму посредством самоинициирования с участием четвертичной аммониевой соли, возникающей из мономера:



Механизм противоракового действия препарата не установлен. Его эффективность едва ли можно объяснить только наличием в цепи большого количества активных алкилирующих групп. Это привело бы к чрезвычайно большой токсичности и уменьшило бы селективность полимерного хлоралкилирующего средства. Вероятно, что использованный препарат является полизэлектролитом. Таким образом, имея в виду некоторые особенности раковых клеток, которые будут рассмотрены дальше, можно считать, что эффективность препарата основывается на комбинированном воздействии его как полизэлектролита и как активного алкилирующего агента.

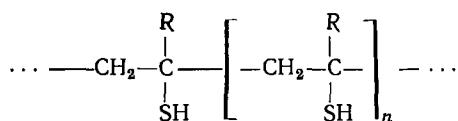
По-видимому, было бы интересно получить и испытать полимерные аналоги ряда соединений, содержащих эпоксидную группу, например:



Интересна также совместная полимеризация метакриловой кислоты с алкилирующими производными на ее основе.

Вторым важным направлением при получении полимеров с канцеролитической активностью, по мнению Кренцеля и сотр.<sup>11</sup>, является создание простейших макромолекул, содержащих физиологически активные группы. Это направление важно еще и потому, что оно дает возможность объяснить влияние, которое может оказывать структура полимера на реакционную способность функциональных физиологически активных групп. Особый интерес в этом отношении представляют полимеры, содержащие сульфидильные и имидазольные группы<sup>18</sup>. Такие полимеры могут ингибировать влияние ионизирующего излучения, которое является причиной ракового перерождения клеток.

В качестве возможного примера укажем поливинилмеркаптаны с различными заместителями в боковой цепи:



Наличие фенольных ядер увеличивает стойкость поливинилмеркаптанов к окислению.

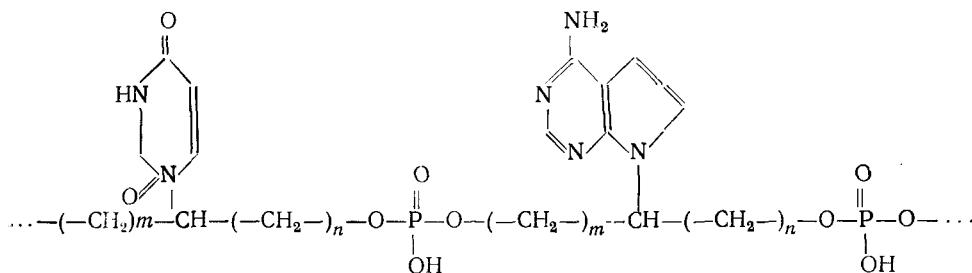
К этому же направлению можно отнести и некоторые сообщения об использовании полимерных молекул в качестве носителей активных противораковых низкомолекулярных веществ. Включения активного препарата сарколизина в молекулу ряда полимеров и сополимеров (условные обозначения полимеров K<sub>2</sub>, K<sub>7</sub>, K<sub>10</sub>, K<sub>12</sub> и т. д.) привело к созданию эффективных средств со сравнительно слабой токсичностью и высокой селективностью<sup>19</sup>.

Верник и Хоппе<sup>20</sup> обнаружили ингибирующее действие комплекса поливинилпиролидона — иодина на карциносаркому Уокера-256. О возможности использования поливинилпиролидона в качестве полимера, образующего комплексы с различными цитостатиками и увеличивающего их селективность, сообщают также и другие авторы<sup>21</sup>.

Третье, исключительно перспективное, но к сожалению, еще не исследованное направление синтеза полимерных канцеролитических веществ — асимметрический синтез<sup>22</sup>. Предпосылкой тому можно считать доказанную многими исследованиями связь стереоизомерии химических веществ, в частности, производных сарколизина<sup>23, 24</sup> с их канцеролитической активностью. Здесь мог бы найти приложение метод полимеризации на полимерных матрицах<sup>25</sup>.

Исследование полимер-аналогов природных макромолекул с целью подавления избирательного действия фермента РНК-полимеразы<sup>26</sup> показало, что полимеры специфической конфигурации могут ингибировать синтез протеина и приостанавливать рост злокачественных опухолей. В работе<sup>26</sup> высказано мнение о возможности синтеза полимера, который по своей структуре напоминал бы различные энзимы со строго определенным чередованием большого числа аминокислот в качестве мономерного звена при соответствующих длине цепи и расстоянии между отдельными элементарными звеньями. Такие «депрессирующие полимеры» значительно легче, чем низкомолекулярные химиотерапевтические вещества, могут «узнать» каким-нибудь своим элементарным звеном соответствующий центр энзима, подходящий для атаки, и блокировать его активность. Для синтеза таких полимеров наиболее подходит метод Мерифилда — полимеризация в твердой фазе<sup>27</sup>.

Синтез полимера такого типа осуществлен Гиллером<sup>28</sup>, который получил олигомерные полинуклеотиды, комплементарные природным аминокислотам и имеющие следующее строение:

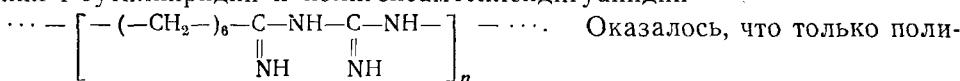


Во всех упомянутых случаях активность объясняют на основании уже установленных механизмов действия алкилирующих веществ на биологические центры или механизмов подавления деятельности ферментов, ответственных за деление клеток. При этом полимерные препараты обладают почти одинаковой активностью как к раковым, так и к нормальным клеткам. Поэтому даже незначительное качественное отличие между раковыми и нормальными клетками становится объектом многочисленных широких исследований с целью нахождения новых путей ингибирования роста опухоли.

Еще одним интересным направлением, дающим возможность создавать различные комбинации и модификации полимерных веществ, является использование полиэлектролитов. По-видимому, с одинаковым успехом можно использовать как поликатионы, так и поланационы, т. е. полиоснования и поликислоты.

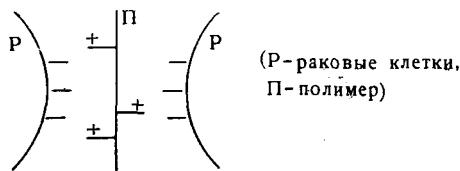
Большинство природных и биополимеров являются полиэлектролитами. К их числу принадлежат, например, пептиды и энзимы<sup>29, 30</sup>. Поверхность нормальных и раковых клеток обладает определенным электрическим зарядом. Возможность возникновения электростатических связей между полиэлектролитами природного или синтетического характера и биополимером живого организма создает еще одну предпосылку для ингибирования роста опухоли. Например, связывание подходящего полиэлектролита с ответственными за деление клетки ферментами (ДНК-азой) могло бы замедлить или остановить такое деление. В этом случае также возникает необходимость защиты организма от токсического воздействия полиэлектролитов, так как они с одинаковой силой действуют и на раковые, и на нормальные клетки<sup>29</sup>. Наиболее селективными оказались катионные полиэлектролиты. Это следует связать с отрицательным зарядом поверхности клеток, составленной главным образом ионизированными фосфатными или карбоксильными группами.

Опираясь на опыт ряда исследователей, Амброуз, Джеймс и Лоуик<sup>31</sup> при помощи электрофореза доказали, что отрицательные заряды, возникающие на поверхности нормальной и раковой клеток, отличаются по величине. Впоследствии Амброуз, Иисти и Джонс<sup>32</sup> подтвердили это опыты с раковыми клетками из почек и легких мышей. Они испытали синтетические поликатионы как противоопухолевые препараты *in vitro*. Были исследованы полиэтиленимин ...—[—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH—]<sub>n</sub>—..., поливинил-4-бутилпиридин и полигексаметилендигуанидин



Этиленимин обладает выраженной противоопухолевой активностью. Наи-

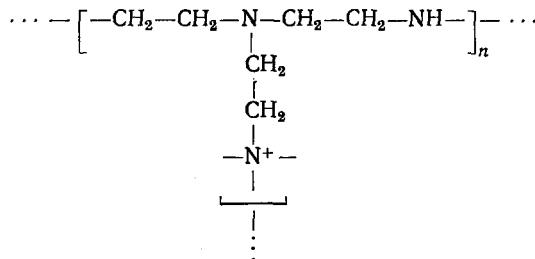
большая эффективность достигается при небольшой концентрации исследуемых полимеров. Аглютинация клеток опухоли в этих опытах подтверждает гипотезу о том, что раковая клетка обладает большей величиной отрицательного заряда по сравнению с нормальной. По мнению упомянутых исследователей, это объясняется уменьшением на поверхности раковых клеток количества ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , которые играют роль межклеточного адгезива. Уменьшение количества этих ионов на поверхности раковых клеток ухудшает межклеточную связь. Поликатионы, которые соединяются с отрицательно заряженной поверхностью, вызываютнейтрализацию заряда поверхности. Это увеличивает адгезию между клетками и вызывает аглютинацию клеток опухоли<sup>33</sup>.



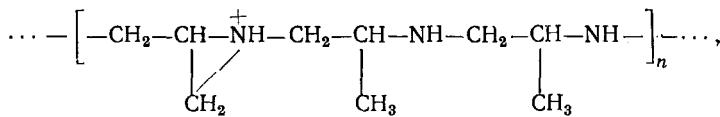
Доказано, что звенья сиаловых кислот в большей степени, чем фосфатные остатки, ответственны за возникновение отрицательного заряда поверхности раковых клеток<sup>33, 34</sup>.

В соответствии с последними исследованиями, Моросон<sup>34</sup> считает, что помимо кулоновского цитостатического связывания раковых клеток, описанного выше, поликатионы вообще повышают иммунную реакцию организма к трансплантированным извне клеткам. Были исследованы *in vivo* и *in vitro* поликатионы следующего типа:

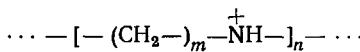
полиэтиленимин с молекулярным весом 600, 1800, 60 000, 100 000:



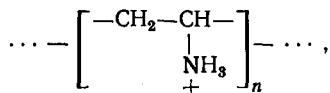
полипропиленимин с молекулярным весом 10 000—15 000:



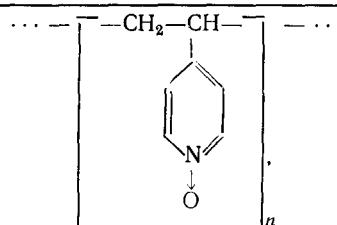
полиамин с молекулярным весом 30 000—50 000:



поливиниламин с молекулярным весом 10 000—300 000:



поливинилпиридин — N — окись с молекулярным весом 100 000-

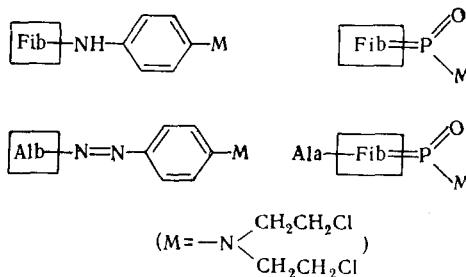


Эти полимеры обнаруживают щелочную реакцию, и в нейтральной форме каждый из четырех атомов азота в них несет положительный заряд. Механизм полимеризации мономера этиленимина включает стадию образования четвертичного иммониевого иона и затем взаимодействие еще с одной молекулой этиленимина. Молекулы полиилиенимина с более высоким молекулярным весом (более 100 000) были получены при обработке этиленхлоридом.

Кроме ингибиования роста опухоли путем непосредственного электростатического присоединения, поликатионы, по мнению некоторых исследователей, способны транспортировать к раковой клетке сильные цитостатические вещества. С этой целью Вудмен<sup>35</sup> использовал в своих экспериментах хитозан (сополимер гексозамина и N-ацетилгексозамина), полиилиенимин, полипропиленимин, диэтиламинодекстрон, «полибрен» (поли-1,5-диметил-1,5-диазоундекаметилен диметилбромид) и другие полимеры. Эти высокомолекулярные соединения способны образовывать комплексы с иоддезоксицитидиловой кислотой и таким образом переносить иоддезоксиуридин — активный метаболит. Наличие поликатионов, вероятно, облегчает проникновение через клеточную мембрану активного метаболита после его ферментативного распада (дефосфорилирование клетки<sup>8</sup>), либо даже целого комплекса поликатион — метаболит. В результате действие ядерной ДНК-азы ингибируется.

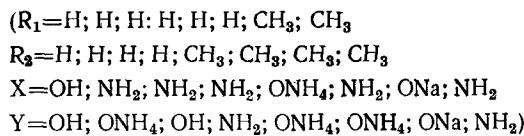
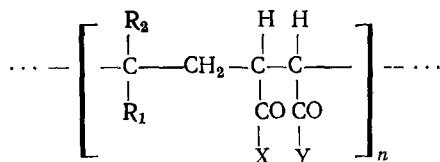
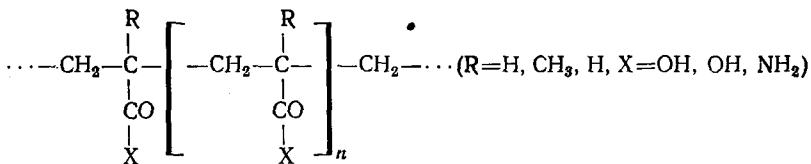
Райзер<sup>36</sup> и Ларсен<sup>37</sup> обнаружили увеличение пропускной способности модели клеточной мембраны (тиолированная желатина) в присутствии поликатионов. В связи с этим Ларсен и Торлинг<sup>38</sup> объясняют установленное ими противораковое ингибирующее влияние диэтиламинодекстрина и натриевой соли сульфированного декстрина облегчением проникновения макромолекулы через мембрану клетки.

Большой интерес представляет также возможность транспортирования с помощью поликатионов цитостатиков другого типа. Опыты с комплексами метотрексата, хлорамбуцила и др. и полиилиенимином оказались безуспешными, так как эти комплексы диссоциируют в 0,015 M NaCl. Азотистый иприт, связанный ковалентно с альбумином (природный полизлектролит), как и полимер фенилаланин-иприта не обнаружили ожидаемой противоопухолевой активности<sup>39</sup>. Однако дифениламиновый аналог иприта и некоторые его производные показали высокую химиотерапевтическую селективность. Эти препараты оказались эффективными по отношению к некоторым опухолям у мышей<sup>40</sup>. Некоторые производные азотистого иприта, связанные с биополикатионами типа альбумина, глобулина и фибриногена, обнаружили высокую латентную активность<sup>40</sup>:



Регелсон с сотр.<sup>41</sup> обнаружили многостороннюю противоопухолевую активность многих синтетических полианионов — гепариноидов. Эту активность Регельсон связывает с противораковым действием самого гепарина, который является ингибитором клеточного деления. Гепарин представляет собой сульфомукополисахарид — анионный гидрофильный природный полимер и действует как коагулятор. В то время как причины противоракового действия поликатионов известны сравнительно точно, в случае полианионов существует большое число вероятных механизмов и гипотез. Предполагается, что полианионы связывают ионы  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , удерживая их на поверхности клетки, что способствует склеиванию между клетками. Как уже упоминалось выше, раковые клетки отличаются ухудшенной межмолекулярной адгезией за счет меньшего заполнения их поверхности ионами  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Mg}^{2+}$ . Полианионы могут также соединяться с различными биополикатионами — энзимами, в результате чего уменьшается или полностью исчезает активность энзимов, способствующая неконтролируемому делению клеток. Полианионы ингибируют также деятельность ядерной ДНК-азы раковых клеток.

В качестве первого аналога гепарина Регельсон исследовал  $\text{Na}$ -соль полиэтиленсульфокислоты (молекулярный вес 15 000—35 000)<sup>42</sup> и доказал ее противораковое действие на разных видах культур. Позже, чтобы подтвердить свою гипотезу, он исследовал противораковое влияние других полианионов — полиакриловой кислоты и сополимеров этиленмалеинового ангидрида<sup>43</sup>, чистых и гидролизованных. Были рассмотрены также полианионы в амидокислотной форме. Указанные формы полианионов различаются плотностью электрических зарядов:



Оказалось, что амидокислотная форма сopolимера этилена и малеинового ангидрида обладает широким спектром противоопухолевого действия, в то время как гидролизованная форма более эффективно ингибирует рост саркомы 180 (сравнивались эквивалентные дозы). Самая большая эффективность достигается, однако, если карбоксиамидные группы распределены по главной цепи сopolимера. Повышенное противоопухолевое действие Со-, Си- и Ni-солей сopolимера этилена и малеинового ангидрида против саркомы Уокера у мышей константировано также Ходнетом с сотр.<sup>44</sup>

Интересным противоопухолевым действием обладает другой полианион-пирановый сополимер, исследованный Мериганом, Регелсоном и др.<sup>45-48</sup>. Для облегчения вывода его из организма (с мочой) удобно использовать полимер с молекулярным весом 17 000. Установлено, что пирановый сополимер индуцирует образование в организме активного интерферона, обусловливая этим широкий спектр канцеролитического действия<sup>49</sup>. Интерферон, представляющий собой низкомолекулярный белок, обладает универсальным антивирусным действием. Он появляется в клетках многих животных и человека вследствие воздействия вирусов и вирусных нуклеиновых кислот. Доказана его активность против канцерогенных вирусов<sup>49</sup>.

Пирановый мономерный цикл получается в полимерной цепи после сополимеризации дивинилового эфира с малеиновым ангидридом (в чистом виде и с 50%-ной примесью амидокислотной формы) или при взаимодействии метилвинилового эфира с малеиновым ангидридом (тоже в чистом виде и с 50%-ной примесью амида). Известны и другие методы образования такого цикла, например, реакцией малеинового ангидрида и стирола. Установлено, что метилирование 50% карбоксильных групп не блокирует образование интерферона, в то время как амидирование иногда оказывает блокирующее действие. Способность этих сополимеров индуцировать образование интерферона зависит от пространственной доступности карбоксильных групп в момент присоединения их к раковым клеткам. Сополимеры без свободных карбоксильных групп неактивны<sup>45</sup>.

Наконец, нужно выделить также направление поиска канцеролитических веществ, прямо связанное с интересной гипотезой Сент-Дьердьи о сущности раковой клетки<sup>50</sup>. В соответствии с его мнением, клетки живого организма находятся в состоянии равновесия при наличии свободного метилглиоксала. Благодаря его большой активности для нормального воспроизведения клеток достаточно лишь следов метилглиоксала. Деление нормальных клеток начинается в результате освобождения фермента глиоксалазы, который инактивирует метилглиоксаль. Когда клетка способна связывать глиоксалазу, деление в нужный момент прекращается. Если клетка теряет эту способность, она превращается, по мысли Сент-Дьердьи, из нормальной в раковую клетку. Возможно, что специальное введение извне метилглиоксала, инактивированного глиоксалазой, могло бы дать определенный терапевтический эффект. Полимерные носители обладают возможностью поддерживать постоянную терапевтическую концентрацию метилглиоксала, освобождающегося при постепенном разрушении цепи полимера. В ряде работ<sup>51, 52</sup> содержатся экспериментальные доказательства противораковой активности метилглиоксала и его производных.

Несмотря на бурно развивающееся применение полимеров во всех областях медицины и, особенно в последнее время, в химиотерапии, канцеролитическая активность доказана или хотя бы исследована лишь для небольшого числа полимерных препаратов. Причиной этого является, по-видимому, отсутствие исчерпывающего объяснения механизма канцерогенеза и регуляции деления клетки, а также механизма противоопухолевого действия различных полимерных веществ. Это затрудняет поиск новых препаратов и заставляет исследователей изучать в основном доступные промышленные полимеры с предполагаемой канцеролитической активностью.

Вне всякого сомнения, полимеры являются исключительно перспективным объектом для поиска противоопухолевых средств. Они особенно подходящи для осуществления принципа латентной активности (при использовании полимеров — носителей, обладающих высокими канцероли-

тическими свойствами). Комплексы с ионной связью или полимеры, модифицированные ковалентно связанным агентом, могли бы осуществлять транспорт активной формы в связанном виде к раковой клетке, в которой вследствие химического изменения — распада, восстановления, окисления — создавалась бы возможность для освобождения и активного цитостатического действия против злокачественных образований. Большие возможности открываются также в связи с использованием синтетических поликатионов в качестве ковалентных или ионных носителей алкилирующих средств. Таким образом, полимерная химиотерапия рака предлагает большие, не исследованные еще возможности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Иконописов, Наука в борьбе с раком, Медицина и физкультура, София, 1965.
2. Е. Каудри, Раковые клетки, ИЛ., М., 1958.
3. Le traitement du cancer (Rapport d'un Com. d'experts de l'OMS), OMS, Genève, 1966.
4. Л. Ф. Ларионов, Химиотерапия злокачественных опухолей, Гос. изд. мед. лит., М., 1962.
5. E. Boesen, W. Dawis, Cytotoxic drugs in the treatment of cancer, London, 1969.
6. Л. А. Зильбер, Вирусогенетическая теория возникновения опухолей, «Наука», М., 1968.
7. В. А. Чернов, Цитостатические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований, «Медицина», М., 1964.
8. У. Росс, Биологические алкилирующие вещества, «Медицина», М., 1964.
9. А. К. Белоусова, Биохимические подходы к химиотерапии опухолей, «Медицина», Л., 1964.
10. J. A. Hendry, F. L. Rose, A. L. Walpole, Brit. J. Pharmacol. Chemother., 6, 357 (1951).
11. В. А. Кренцель, Ю. В. Коршак, Е. П. Тюрина, в сб. Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов, «Медицина», М., 1967.
12. М. Ю. Лидак, С. А. Гиллер, Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов, «Медицина», М., 1962.
13. М. В. Шиманская, Изв. АН ЛатвССР, 201, 56 (1964).
14. R. J. Cognell, L. G. Donaghya, J. Polymer. Sci., p. A, 827 (1965).
15. R. J. Cognell, L. G. Donaghya, J. Med. Chem., 8, 385 (1965).
16. Д. А. Галстян, Вопросы рентгенологии и онкологии, 8, 239 (1965).
17. М. Г. Аветян, С. Г. Мацоян, Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов (Сборник трудов III конф.), «Медицина», М., 1970.
18. C. G. Overberger, J. J. Fergal, Purg. Appl. chem., 521 (1964).
19. О. В. Зубова, Ю. Е. Кирш, Т. Е. Лебедева, А. А. Шорохова, А. А. Силаев, В. А. Кабанов, В. А. Каргин, ДАН, 186, 477 (1969).
20. J. Vergé, E. T. Norpe, Surgery, 59, 278 (1966).
21. G. H. Svoboda, M. J. Sweeney, W. Walkling, J. Pharm. Sci., 60, 333 (1971).
22. P. Rino, F. Giardelli, G. Lorenzi, Chim. e ind., (Milano), 45, 605 (1963).
23. Л. Ф. Ларионов, в сб. Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов, «Медицина», М., 1962.
24. Е. Н. Шкодинская, З. П. Софина, О. С. Васина, В. П. Ягужинская, К. Н. Курдюмова, Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов, «Медицина», М., 1967.
25. V. A. Kabanov, K. V. Aliev, O. V. Kargin, T. J. Patriceva, V. A. Kargin, J. Polymer. Sci., C16, 1079 (1967).
26. Z. Simon, Rev. Roum. Biochem., 1969, 239.
27. H. B. Merrifield, Science, 150, 174 (1965).
28. С. А. Гиллер, см.<sup>12</sup>.
29. A. Katchalsky, Biophys. J., 1964, 9.
30. С. Е. Бреслер, в сб. Успехи химии и технологии полимеров, Госхимиздат, М., 1957.
31. E. J. Ambrose, A. M. James, J. H. Lowick, Nature, 177, 576 (1956).
32. E. J. Ambrose, D. M. Easty, C. T. Jones, Brit. J. Cancer, 12, 439 (1958).
33. J. A. Forester, E. J. Ambrose, J. A. McPherson, Nature, 196, 168 (1962).
34. H. Moroson, Cancer Res., 31, 373 (1971).
35. R. J. Woodman, Там же, 28, 2007 (1968).
36. H. J. Ryser, Nature, 215, 984 (1967).
37. B. Larsen, Там же, 215, 641 (1967).
38. B. Larsen, E. B. Thörling, Acta pathol. microbiol. scand., 75, 237 (1969).

39. C. W. Moscher, R. H. Iwamoto, E. M. Acton, L. Goodman, J. Med. Chem., **1965**, 650.
40. R. Wade, M. E. Whisson, M. Szekerké, Nature, **215**, 1303 (1967).
41. W. Regelson, Adv. Cancer Res., **11**, 233 (1968).
42. W. Regelson, J. Holland, Nature, **181**, 46 (1958).
43. W. Regelson, S. Kuhag, M. Tunis, J. Fields, J. Jonson, E. Gluesenkamp, Там же, **186**, 778 (1960).
44. E. Hodnett, N. Purdie, W. Dunn, J. Harger, J. Med. Chem., **1969**, № 12, 111.
45. T. C. Merigan, Nature, **214**, 416 (1967).
46. T. C. Merigan, W. Regelson, The New Engl. J. Med., **277**, 1283 (1967).
47. M. A. Chirigas, W. Turgel, Int. J. Cancer, **1969**, 267.
48. W. Regelson, Adv. Chemotherapy, **3**, 304 (1968).
49. В. Д. Соловьев, Т. А. Бектимирров, Интерферон в теории и практике медицины, «Медицина», М., 1970.
50. А. Сент-Дьердьи, Биоэлектроника, «Мир», М., 1971.
51. L. G. Eggyd, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., **54**, 200 (1965).
52. L. G. Eggyd, Science, **160**, 1140 (1968).

Высший химико-технологический  
ин-т, каф. технологии пласти-  
ческих масс, София, НР Болгария