

2. Тулабаева А.К. Клинико–эпидемиологическая характеристика мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан: диссертация доктор философии: 6D110100 / А.К. Тулабаева. – Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Республика Казахстан Алматы: Медицина, 2018. – С. 27–34.

3. Нематова Р.И. Болезнь Помпе, инфантильная форма. Клинический случай: научная статья / Р.И. Нематова // Медицинские науки. – Баку, 2013. – С. 188–191.

4. Маев И.В. Современные аспекты заместительной ферментной терапии при заболеваниях поджелудочной железы: научная статья / И.В. Маев, Е.С.Вьючнова, Ю.А.Кучерявый // Гастроэнтерология. – Московский государственный медико-стоматологический университет, 2009. – №2. – С. 62–66.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АСПЕКТЫ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

ANTITUMOR DRUGS IN THE TREATMENT OF PANCREATIC CANCER: ASPECTS OF PHYSICOCHEMICAL EFFICIENCY

М. М. Янукович, А. В. Бакунович
M. M. Yanukovich, A. V. Bakunovich

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
mariamarmir72@gmail.com, a.bakunovich@iseu.by
International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В борьбе с раком поджелудочной железы, одним из наиболее агрессивных и сложных видов онкологических заболеваний, поиск эффективных лекарственных препаратов является особенно актуальной задачей. Несмотря на значительные прорывы в медицинской науке, лечение этого вида рака остается сложным и часто недостаточно эффективным. В связи с этим важно провести глубокий анализ потенциальных лекарственных соединений с целью выявления препаратов, способных эффективно бороться с раком поджелудочной железы.

In the fight against pancreatic cancer, one of the most aggressive and challenging types of oncological diseases, the search for effective drugs is particularly relevant. Despite significant breakthroughs in medical science, the treatment of this type of cancer remains complex and often insufficiently effective. Therefore, it is important to conduct a comprehensive analysis of potential drug compounds to identify those capable of effectively combating pancreatic cancer.

Ключевые слова: рак, поджелудочная железа, гемцитабин, фторурацил, эрлотиниб

Keywords: cancer, pancreas, gemcitabine, fluoruracil, erlotinib

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-292-296>

Цель данной работы – провести сравнительный анализ гемцитабина, фторурацила и эрлотиниба с акцентом на их эффективность в лечении рака поджелудочной железы. Анализ физико-химических свойств, фармакокинетики и потенциала каждого из препаратов позволит выявить наиболее перспективные направления в разработке новых лекарственных препаратов для борьбы с этой тяжелой и опасной патологией.

Потребление большого количества жиров в пищу, а также курение, хронический панкреатит и сахарный диабет являются одними из главных факторов риска развития рака поджелудочной железы. Если роль сахарного диабета в качестве фактора риска оценивается различными исследователями неоднозначно, то значение хронического панкреатита признано всеобщим. При наличии хронического панкреатита риск развития рака поджелудочной железы увеличивается в 20 раз, а при наследственной предрасположенности – в 60 раз. Сводные данные исследований зарубежных и отечественных авторов показывают, что рак поджелудочной железы выявляется на терминальной стадии (наличие не радикальной опухоли или удаленных метастазов) у 85–90% пациентов, и только в 10–15% случаев сохраняется возможность проведения радикальной операции [1].

Гемцитабин (рис.1) – это лекарственное средство, входящее в группу антагонистов пиримидинов и обладающее цитотоксическим эффектом. Он успешно применяется в химиотерапии нескольких видов рака, включая рак яичек, рак молочной железы, рак яичников, мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы и рак мочевого пузыря. Механизм действия гемцитабина основан на его принадлежности к группе препаратов-аналогов нуклеозидов. Он блокирует процесс создания новой ДНК, что приводит к гибели раковых клеток [2].

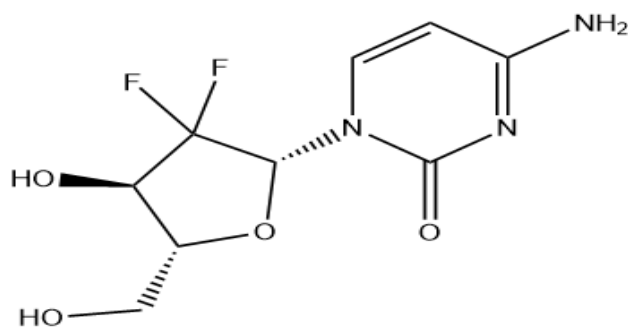


Рисунок 1 – Структурная формула гемцитабина

Фторурацил (рис. 2) также является нуклеозидным аналогом и широко применяется в онкологии, особенно в лечении рака толстой кишки и других форм рака. Данный препарат используется для лечения пациентов, подвергшихся хирургическому удалению опухолей, а также при проведении лучевой терапии и на второй стадии химиотерапевтического курса [1].

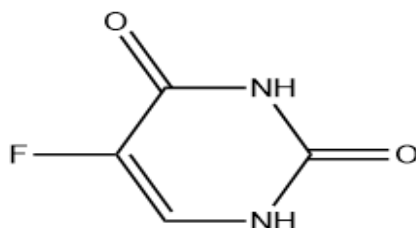


Рисунок 2 – Структурная формула фторурацила

Эрлотиниб (рис. 3) относится к классу ингибиторов тирозинкиназы и широко применяется в лечении неоперабельного рака немалых клеток легких и рака поджелудочной железы. Он демонстрирует специфичное направленное действие на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), что делает его эффективным инструментом в лечении определенных форм рака, включая рак поджелудочной железы. Благодаря своим свойствам, эрлотиниб способен уничтожить возникающие онкоткани и предотвратить их негативное воздействие на здоровую ткань. В ноябре 2005 года было одобрено применение Эрлотиниба в сочетании с гемцитабином для лечения местно-распространенного, неоперабельного или метастатического рака поджелудочной железы [3].

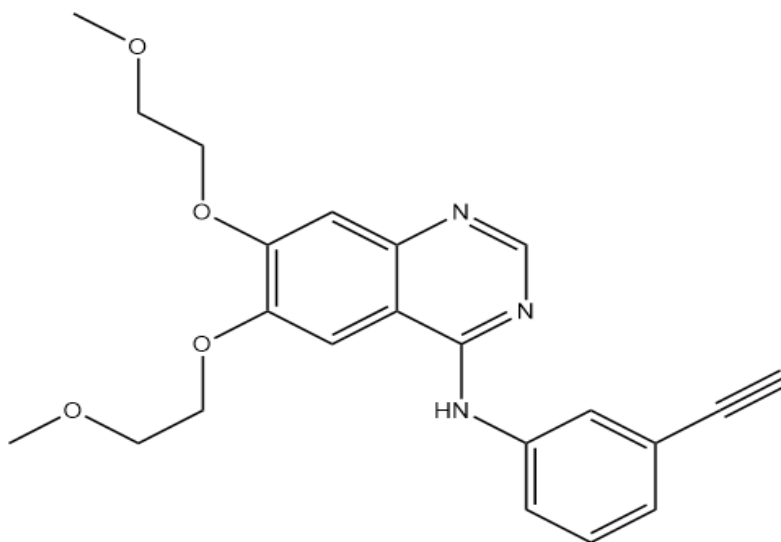


Рисунок 3 – Структурная формула эрлотиниба

Гемцитабин, Фторурацил и Эрлотиниб представляют собой три различных класса противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия и фармакологическими профилями. Комплексное сравнение их физико-химических свойств, и фармакокинетики согласно веб-инструмента SwissADME, разработанного группой молекулярного моделирования Швейцарского института биоинформатики SwissADME представлено в таблице 1.

*Сравнительный анализ физико-химических свойств
и фармакокинетических параметров противоопухолевых препаратов*

Свойство	Гемцитабин	Фторурацил	Эрлотиниб
Формула	$C_9H_{11}F_2N_3O_4$	$C_4H_3FN_2O_2$	$C_{22}H_{23}N_3O_4$
Молекулярная масса (г/моль)	263,20	130,08	393,44
Количество тяжелых атомов	18	9	29
Количество ароматических тяжелых атомов	6	6	16
Доля Csp ³	0,56	0,00	0,27
Количество вращательных связей	2	0	10
Количество атомов, принимающих водородные связи	7	3	6
Количество атомов, отдающих водородные связи	3	2	1
Молярная рефрактивность	54,83	27,64	111,40
TPSA (Å ²)	110,60	65,72	74,73
Log Po/w (iLOGP)	0,74	0,44	3,67
Log Po/w (XLOGP3)	-1,46	-0,89	3,31
Log Po/w (WLOGP)	-0,76	-0,38	3,48
Log Po/w (MLOGP)	-1,20	-0,32	1,48
Log Po/w (SILICOS-IT)	-0,94	1,78	4,06
Консенсусный Log Po/w	-0,72	0,13	3,20
Log S (ESOL)	-0,67	-0,58	-4,11
Log S (Ali)	-0,36	-0,01	-4,56
Log S (SILICOS-IT)	-0,34	-1,71	-7,26
Поглощение в ЖКТ	Высокое	Высокое	Высокое
Проницаемость через гематоэнцефалический барьер	Нет	Нет	Да
Субстрат Р-гликопротеина	Нет	Нет	Нет
Ингибитор CYP1A2	Нет	Нет	Да
Ингибитор CYP2C19	Нет	Нет	Да
Ингибитор CYP2C9	Нет	Нет	Да
Ингибитор CYP2D6	Нет	Нет	Да
Ингибитор CYP3A4	Нет	Нет	Да
Log Kp (проницаемость через кожу)	-8,94 см/с	-7,73 см/с	-6,35 см/с
Правило Липинский	нет нарушений	нет нарушений	нет нарушений
Оценка биодоступности	0,55	0,55	0,55
Синтетическая доступность	3,71	1,52	3,19

Анализ представленных данных показал, что гемцитабин имеет молекулярную массу 263,20 г/моль, включая 18 тяжелых атомов и 6 ароматических тяжелых атомов. С долей sp³-углеродов (Csp³) в 0,56 и 2 вращающимися связями, гемцитабин представляет собой умеренную структурную сложность. Он обладает 7 атомами, способными принимать водородные связи, и 3 атомами, способными выступать в качестве доноров водородных связей, что способствует его высокой молярной рефрактивности (54,83).

Фторурацил, аналог пиримидина, имеет молекулярную массу 130,08 г/моль, с 9 тяжелыми атомами и 6 ароматическими тяжелыми атомами. Он не содержит углеродов с гибридизацией sp³ (доля Csp³: 0,00) и вращающихся связей, что указывает на относительную простоту молекулярной структуры. Фторурацил имеет 3 атома, способных принимать водородные связи, и 2 атома, способных донорствовать водородные связи, что приводит к более низкой молярной рефрактивности (27,64).

Эрлотиниб, имеет более высокую молекулярную массу 393,44 г/моль, с 29 тяжелыми атомами и 16 ароматическими тяжелыми атомами. У него умеренная доля sp³-углеродов (Csp³: 0,27) и значительное количество вращающихся связей (10), что свидетельствует о более сложной молекулярной структуре. Эрлотиниб имеет 6 атомов, способных принимать водородные связи, и 1 атом, способный донорствовать водородные связи, что приводит к более высокой молярной рефрактивности (111,40) по сравнению с другими соединениями.

Параметр TPSA представляет собой площадь молекулы, доступную для водородных связей. Большие значения TPSA могут указывать на то, что молекула имеет больше возможностей для взаимодействия с водой и другими молекулами через водородные связи. Наибольшей площадью поверхности обладает гемцитабин (110,60 Å²), что указывает на его больший потенциал для образования водородных связей и взаимодействия с водой. Фторурацил

имеет наименьшее значение TPSA (65,72 Å²), что может указывать на его меньшие возможности для водородных связей по сравнению с гемцитабином и эрлотинибом.

Липофильность – это химическое свойство молекулы, определяющее ее склонность к взаимодействию с липидами или другими не летучими органическими соединениями. Это важное свойство для фармацевтических препаратов, так как оно влияет на их растворимость в жировых средах, а, следовательно, на их способность проникать через биологические мембраны и достигать целевых тканей. Липофильность может влиять на такие параметры, как:

- Растворимость: более липофильные соединения имеют тенденцию лучше растворяться в липидных средах, таких как мембраны клеток или липидные слои, что может улучшить их перенос через биологические барьеры и обеспечить более эффективное воздействие на целевые органы или ткани.
- Абсорбция: липофильные соединения имеют возможность проникать более легко через мембраны желудочно-кишечного тракта и другие биологические барьеры, что может повлиять на скорость и полноту их всасывания и распределения в организме.
- Метаболизм: липофильные соединения могут быть лучше метаболизированы печенью или другими органами, что может влиять на их метаболическую стабильность и скорость выведения из организма.
- Токсичность: высокая липофильность может способствовать, и повышают накопления соединений в жировых тканях и органах, что может повысить их токсичность и вызвать нежелательные побочные эффекты.

Коэффициент разделения октанол / вода (log Po/w) – это один из наиболее распространенных параметров, используемых для оценки липофильности. Высокое значение log P указывает на высокую липофильность, то есть большую склонность к органической фазе.

Гемцитабин демонстрирует умеренную липофильность с значениями Log Po/w, варьирующимися от -1,46 до 0,74. Водорастворимость (Log S) гемцитабина указывает на очень растворимое поведение. Хотя эрлотиниб демонстрирует умеренную или высокую липофильность (диапазон Log Po/w: от 1,48 до 4,06), его водорастворимость относительно ниже, классифицируемая как умеренно растворимое или плохо растворимое. Фторурацил обладает ограниченной липофильностью с значениями Log Po/w, варьирующимися от -0,89 до 1,78. Несмотря на низкую молекулярную массу, фторурацил демонстрирует наивысшую растворимость среди трех рассматриваемых соединений, что указывает на его лучшую способность к растворению в воде. Сравнивая эти свойства, гемцитабин и эрлотиниб проявляют более выраженную структурную сложность и липофильность по сравнению с фторурацилом. Эрлотиниб скорее всего будет иметь наибольшую способность к взаимодействию с липидными структурами, в то время как гемцитабин и фторурацил будут менее липофильными в сравнении с ним. Однако фторурацил проявляет очень высокую водорастворимость, несмотря на свою более простую структуру. Эти различия в физико-химических свойствах могут влиять на их фармакокинетическое поведение, эффективность и токсичные профили, подчеркивая важность учета молекулярных характеристик при разработке и оптимизации лекарств для онкологических применений.

Фармакокинетика является ключевым аспектом фармакологических исследований, поскольку она описывает пути и скорость, с которыми лекарственные препараты абсорбируются, метаболизируются, распределяются и выводятся из организма. Эти фармакокинетические свойства оказывают существенное влияние на эффективность и безопасность лекарственных препаратов при их применении в клинической практике. Все три рассматриваемых препарата (гемцитабин, фторурацил и эрлотиниб), проявляют высокую способность к поглощению через желудочно-кишечный тракт, что может обеспечить эффективное системное действие при их применении. Гемцитабин и фторурацил не проникают через гематоэнцефалический барьер, что может обеспечить дополнительную безопасность при их применении в лечении рака поджелудочной железы, в то время как эрлотиниб проникает через этот барьер, что может быть полезным при лечении опухолей головного мозга. Все три препарата не являются субстратами для Р-гликопротеина, что может предотвратить их выведение из клеток опухоли и способствовать сохранению их терапевтической концентрации в опухолевой ткани.

Гемцитабин и фторурацил не обладают свойствами ингибиторов ферментов цитохрома P450, что снижает риск нежелательных взаимодействий при их одновременном применении с другими лекарственными средствами, метаболизируемыми этими ферментами. В то время, как эрлотиниб обнаружен как ингибитор CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, что может оказать влияние на метаболизм других лекарств или их биодоступность. Все препараты обладают отрицательными значениями константы распределения в коже (Log Kp), что может указывать на их ограниченную способность проникновения через кожу, что может быть важным при оценке их потенциала для трансдермального применения.

Все три соединения соответствуют правилу Липински, что указывает на их благоприятные лекарственные свойства. Оценка биодоступности представлена одинаковым значением для всех трех препаратов и составляет 0,55. Это значение указывает на среднюю или умеренную вероятность усвоения препаратов организмом после их введения. Такая оценка говорит о том, что препараты могут быть усвоены в организме, но у них может быть некоторое ограничение в биодоступности, что может потребовать дополнительных мер для обеспечения их эффективного воздействия. При этом, гемцитабин имеет наивысший показатель синтетической доступности (3,71), за ним следует эрлотиниб (3,19), а затем фторурацил (1,52), что указывает на относительную легкость синтеза.

Рак поджелудочной железы считается одним из наиболее агрессивных видов онкологических заболеваний. Даже при отсутствии биологических предпосылок для быстрого развития злокачественного процесса, локализация этого органа создает трудности в лечении. Даже небольшая опухоль поджелудочной железы вовлекает в патологический процесс важные структуры живота, требуя обширных хирургических операций. Один из единственных способов обеспечить продолжительную жизнь пациента – это операция, которая в некоторых случаях дополняется химиотерапией до или после хирургического вмешательства. Однако необходимость применения химиотерапии возникает практически всегда, за исключением случаев, когда пациент находится в слишком тяжелом состоянии. Если на первом этапе проведение операции невозможно, то пациенту предлагается длительное химиотерапевтическое лечение, успех которого определяет возможность последующей операции. В целом, сравнительный анализ подчеркивает различия в физико-химических свойствах и фармакокинетике у гемцитабина, фторурацила и эрлотиниба, которые могут влиять на их эффективность, безопасность и пригодность для фармацевтических применений.

В зависимости от конкретных требований, таких как целевая активность, биодоступность, токсичность и др., каждое из рассмотренных соединений может быть использовано в клинической практике. Например, эрлотиниб, благодаря своей липофильности и целевой активности, может быть предпочтительным в лечении определенных видов рака, в то время как гемцитабин и фторурацил, с их высокой растворимостью в воде, могут быть предпочтительными для лечения других заболеваний, где важна хорошая растворимость в воде. Препараты обладают высоким поглощением через желудочно-кишечный тракт, и низкой способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер. Гемцитабин и фторурацил не влияют на ферменты цитохрома P450. Кроме того, константы распределения в коже для всех препаратов отрицательны, что может указывать на низкую скорость проникновения через кожу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы: научная статья / Л. Б. Лазебник [и др.] // Вып. 2: Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2012. – С. 3–6.
2. Царева Е.В. Современное состояние проблемы лечения диссеминированного рака поджелудочной железы и возможные перспективы: научная статья / Е.В. Царева, И.С. Базин // Вып. 3: Онкология, гематология и радиология. – Москва, 2013. – С. 20–23.
3. Костина Ю.Д. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы современное состояние проблемы / Ю.Д. Костина, К. В. Павелец // Том 3, вып. 3: Медицина: Теория и практика. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 16–21.

INVESTIGATION OF CHARGE TRANSFER INTERACTION BETWEEN TRIMETHOPRIM WITH PICRIC ACID WITH DENSITY FUNCTIONAL THEORY

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕРЕНОСА ЗАРЯДА МЕЖДУ ТРИМЕТОПРИМОМ И ПИКРИНОВОЙ КИСЛОТОЙ МЕТОДОМ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛА ПЛОТНОСТИ

W. Hui¹, S. Fulei¹, H. Wentao¹, M. Atroshko¹, S. Shahab^{1,2,3}

Ван Хуэй¹, Шан Фулей¹, Ху Вэньтао¹, М. А. Амрошко¹, С. Н. Шахаб^{1,2,3}

¹ *International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

wanghai2010@163.com, atroshkomikhail@gmail.com, siyamakshahab@mail.ru

² *Institute of Physical Organic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus*

³ *Institute of Chemistry of New Materials National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus*

¹ *Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь*

² *Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

³ *Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

This article presents the ground state structure and CT transition of the complex generated by the reaction of picric acid (PA) with the Trimethoprim (TMP) were theoretically investigated by density functional theory (DFT).