

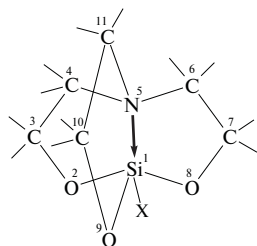
© Коллектив авторов, 2004

М. Г. Воронков, В. П. Барышок

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ СИЛАТРАНОВ (ОБЗОР)

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН

Силатраны — внутрикомплексные кремнийорганические эфиры трис(2-гидроксиалкил)аминов с общей структурой:



обладают широким спектром биологической активности [1 – 5]. Природа заместителей X (у атома кремния) и в силатрановом остове (в положениях 3, 7, 10) влияет на тип и уровень их биологического действия. Некоторые силатраны проявляют высокие мембраностабилизирующие свойства, обладают антистрессорным и иммуностимулирующим действием, а другие — являются нейротропными ядами. Нетоксичные и малотоксичные силатраны интенсифицируют биосинтез нуклеиновых кислот и протеинов, стимулируют рост клеток, особенно регенерирующихся клеток соединительной ткани и печени. Наряду с этим ряд силатранов проявляют канцеростатический эффект [6 – 38].

В 70-е годы прошлого столетия, когда была открыта способность силатранов стимулировать биосинтез белка и ДНК [1 – 3], для химиотерапии опухолей использовались почти исключительно ингибиторы клеточного деления. Вещества с противоположным действием воспринимались как потенциальные канцерогены. Еще в начале прошлого столетия морфологические исследования Н. Н. Финогенова привели к заключению, что барьером безудержному росту опухолевых клеток может являться соединительная ткань [39]. Мощный барьер, создаваемый организмом против развития и роста злокачественной опухоли, обусловлен совокупностью факторов, свидетельствующих об активном состоянии соединительной ткани: интенсивное развитие соединительной стромы, отличающейся наличием нейтральных мукополисахаридов и относительно низкой интенсивностью люминесцентного свечения, присутствие лимфоидноклеточных элементов, содержащих протеолитические ферменты и наличие плазмолитических клеток.

Убежденность в перспективности этого направления привела в 1970 г. к поиску среди силатранов новых противоопухолевых средств, стимулирующих развитие соединительнотканной стромы [7].

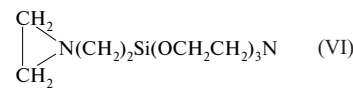
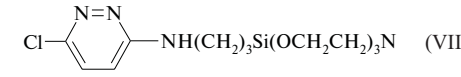
Предполагалось, что введение определенных силатранов в организм повысит его сопротивляемость развитию злокачественной опухоли. Экспериментальная проверка подтвердила эти ожидания. Группе беспородных белых крыс ежедневно внутривентриально вводился 1-этоксисилатран (ЭС) в дозе 250 мг/кг в течение 5 дней. На шестой день всем животным прививалась карцинома Уокера. Введение ЭС продолжалось еще 10 дней. Гистологические, гистохимические и люминесцентно-микроскопические исследования показали, что после введения ЭС в опухолях у животных появляются микронекрозы, дистрофически измененные опухолевые клетки и начинается развитие коллагена. В опухолевой ткани развиваются обширные некрозы и пролиферация соединительной ткани по периферии опухоли с коллагенообразованием. В центральных участках опухоль замещается глыбами коллагена. Так называемые жизненные клетки опухолевой паренхимы с пикнотическими ядрами не имеют обычной для опухоли Уокера структуры, а, скорее всего, были подобны клеткам асцитной опухоли Эрлиха. Торможение роста опухоли превышает 50 %. При этом ЭС не проявляет токсического действия на внутренние органы. В клетках печени не развиваются явления жировой дистрофии и опустошения селезенки от лимфоидноклеточных элементов, обычно имеющие место при наличии в организме злокачественных опухолей. В контрольной группе животных, которым ЭС не вводился, возникают дистрофические изменения печени и опустошение селезенки с ничтожным количеством белой пульпы.

Таким образом, ЭС стимулировал образование коллагена, интенсифицировал развитие соединительнотканной стромы и эффективно тормозил рост опухолевой паренхимы без ущерба для здоровых органов и тканей.

Противоопухолевое действие 1-(хлорметил)силатрана (ХМС) при пероральном введении (в виде суспензии в 1 %-ном крахмальном клее) изучено на белых беспородных крысах [8, 9]. При введении ХМС здоровым крысам в дозе 100 мг/кг с интервалом 72 ч признаки токсичности отсутствуют. ХМС не оказывает существенного влияния на комплементарную активность сыворотки крови, а количество лейкоцитов периферической крови после 5-ти введений увеличивается с 8,9 до 13,6 тыс./мм³, удерживаясь на этом уровне до окончания введения вещества. При этом несколько повышается коэффициент кожной пробы с трипановой синью, что указывает на возрастание ак-

Т а б л и ц а 1

Влияние некоторых полизамещенных силатранов на злокачественные опухоли

Соединение	Доза, мг/кг	Увеличение продолжительности жизни, %		
		асцитная опухоль Эрлиха	саркома 37	лейкемия L5178Y
$C_2H_5Si(OCH_2CH_2)_2(OCH(CH_2Cl)CH_2)N$ (I)	17	45	0	—
	28	35	0	—
	45	20	-20	—
	60	18	-45	—
$CH_2=CHSi(OCH_2CH_2)_2(OCH(CH_2Cl)CH_2)N$ (II)	10	0	—	—
	17	10	—	—
	28	10	—	—
	36	-45	-40	—
$C_6H_5Si(OCH_2CH_2)_2(OCH(CH_2Cl)CH_2)N$ (III)	0,22	10	—	0
	0,36	0	—	0
	0,60	10	—	0
	1,00	-45	—	0
$C_6H_5Si(OCH_2CH_2)_2(OCH(CH=CH_2)CH_2)N$ (IV)	0,22	0	—	38
	0,36	0	—	10
	0,60	18	—	-10
	1,00	-25	—	-15
$C_2H_5OSi(OCH_2CH_2)_2(OCH(CH_3)CH_2)N$ (V)	22	-10	-25	0
	36	0	-40	0
	60	30	15	0
	100	-15	-10	0
 (VI)	10	0	—	0
	17	0	—	—
	28	-40	—	—
 (VII)	6	0	0*	0
	10	0	10*	-20
	17	0	20*	0
$CH_3CON(\mu-C_4H_9)CH_2Si(OCH_2CH_2)_3N$ (VIII)	28	0	-20*	—
	45	0	—	0
	75	0	—	-55
	125	18	—	-50
$CH_3CONH(CH_2)_3Si(OCH_2CH_2)_3N$ (IX)	3,6	0	15*	0
	6	0	0*	0
	10	0	-20*	0
	17	0	0*	0
$ClCH_2Si(OCH_2CH_2)_2(OCH_2CH_2CH_2)N$ (X)	10	50	—	-15**
	17	10	0	30**
	28	0	0	0**
	45	0	15	0**
$C_6H_5Si(OCH(CH_3)CH_2)_2(OCH_2CH_2CH_2)N$ (XI)	6	10	0*	0
	10	-10	20*	0
	17	0	25*	0
	28	0	0*	0

* Карцинома легких Льюиса

** Аденокарцинома 755

тивности клеточных элементов и волокнистых структур кожи. Выраженную аутоиммунизацию организма ХМС не вызывает.

Многочисленное введение животным ХМС в дозе 200 мг/кг, начиная с 8-го дня после перевивки, тормозит рост карциномы Герена на 31,3 %, а саркомы 45 — лишь на 14 %. Введение ХМС крысам с карциномой Герена в более поздние сроки после перевивки опухоли (с 12-го дня) не предотвращает рост новообразований и последующую гибель животных. Тем не менее, продолжительность жизни животных, леченных этим препаратом, увеличивается на 6,3 дня по сравнению с контролем. Повышение суточной дозы ХМС не приводит к усилению торможения опухолевого роста. Эти данные дали основание предположить, что перораль-

ное введение ХМС не оказывает прямого ингибирующего действия на опухолевый рост. Наблюдаемое незначительное торможение экспериментальных новообразований являлось, по всей вероятности, результатом стимуляции некоторых защитных реакций организма.

В рамках доклинических испытаний изучалась способность ХМС индуцировать злокачественные новообразования [10, 11]. Животным первой группы (300 мышей) наносили на кожу межлопаточной области 5 % мазь ХМС на основе ланолина, из расчета 200 мг/кг. Животным второй группы (100 мышей) наносился чистый ланолин в той же дозировке; третья группа (100 мышей) — интактные животные. На протяжении 23 месяцев наблюдения новообразования возникают: в 1-й группе у 6,9 %, во II-й — у 20,3 %, в III-ей — у 24,0 % мышей. Средний латентный период появления опухолей для первой, второй и третьей групп составляет соответственно $17,5 \pm 0,62$, $16,2 \pm 0,83$ и $15,4 \pm 1,31$ мес. Во всех трех группах развившиеся злокачественные новообразования по гистоструктуре оказались, в основном, альвеолярными аденокарциномами молочной железы. Кроме злокачественных опухолей возникают доброкачественные — липомы, фиброаденомы. Все развившиеся новообразования относятся к числу спонтанных. Морфологическое исследование гистологических препаратов выявило существенное развитие фиброзной ткани в опухолях животных первой группы. Это, очевидно, связано со способностью ХМС стимулировать рост соединительной ткани.

тельной ткани.

Таким образом, ХМС при введении мышам в течение 23 мес. не только не проявляет бластомогенной активности, но и достоверно предотвращает появление опухолей.

При многократном внутрибрюшинном введении 1-хлорметил-3,7,10-триметилсилатрана (ХТМС) в дозе 50 – 100 мг/кг мышам у них замедляется рост ряда перевивных и индуцированных канцерогеном опухолей на 23,7 – 55,0 % [9]. Наиболее выраженное торможение отмечается при лечении им мышей с саркомой 180 (55 %). Противоопухолевая активность ХТМС сохраняется и при пероральном введении. Его оптимальная противоопухолевая активность проявляется в определенном диапазоне доз. Однако в отличие

от цитостатических препаратов увеличение дозировки не сопровождается усилением торможения роста опухоли.

У мышей с саркомой, вызванной метилхолантrenom, и крыс с перевивными опухолями при курсовом введении ХТМС (в дозах 50 и 100 мг/кг в сутки) увеличиваются весовые коэффициенты селезенки и тимуса и количество в них антигенреактивных розеткообразующих лимфоцитов. Иммуностимулирующее действие этого вещества проявляется и на здоровых животных в тех же дозах. Это позволило предположить, что торможение роста экспериментальных новообразований обусловлено иммуностимулирующим действием ХТМС.

Противоопухолевое действие полизамещенных силатранов I – XI (табл. 1) изучено на 10 тест-системах: асцитной опухоли Эрлиха, асцитном варианте саркомы 37, лимфоидных лейкомих L5178, L5178Y, L120 и P-388, гемоцитобластозе Ла, меланоме B₁₆, карциноме легких Льюиса и аденокарциноме 755 [12]. Первые три штамма перевиваемых опухолей изучены на безлинейных мышах. Лейкемии L5178Y, L120, P-388, меланомы B₁₆, карцинома легких Льюиса и аденокарцинома 755 прививались мышам-гибридам первого поколения линий C₅₇Bl и DBA/2, а гемоцитобластоз Ла мышам линии C₅₇Bl. Лечение начинали через 24 ч после инокуляции опухоли и продолжали ежедневно в течение 5 дней. Все соединения растворяли *ex tempore* в дистиллированной воде и вводили внутривентриально один раз в день. Критерием эффективности служила продолжительность жизни подопытных мышей по сравнению с контрольными (нелечеными). Срок наблюдения — 60 дней. Ни один из силатранов, приведенных в табл. 1, не оказывает влияния на рост лимфоидных лейкомих L1210 и P-388, меланомы B₁₆ и гемоцитобластоза Ла. Наиболее чувствительными к воздействию силатранов являются асцитная опухоль Эрлиха, саркома 37, лимфоидные лейкомих L5178 и L5178Y. Из исследованных 1,3-дизамещенных силатранов (I – V) лишь 1-этил-3-(хлорметил)силатран (I) обладает средним противоопухолевым действием на асцитную опухоль Эрлиха. При замене этильной группы на винильную или фенильную (II, III) антибластические свойства исчезают. При замене 3-хлорметильной группы на винильную противоопухолевой спектр со-

ответствующего соединения (IV) изменяется — сохраняется слабое влияние на развитие асцитной опухоли Эрлиха и появляется среднее антибластическое действие на лимфоидную лейкомию L5178Y. Некоторым ингибирующим действием на асцитную опухоль Эрлиха обладает также 1-этокси-3-метилсилатран (V).

Таким образом, при варьировании заместителей в положении 1- и 3-силатранов их антибластические свойства изменяются.

1-(2'-азиридиноэтил)силатран VI, содержащий этилениминовую группу противоопухолевого действия не проявляет (табл. 1). Антибластический эффект отсутствует также у 1-[γ-(6'-хлорпиридазин-3'-иламино)-пропил]силатрана VII и 1-(ацетамидоалкил)силатранов VIII и IX. Однако последний способствует увеличению продолжительности жизни мышей с лейкомией L5178 (на 60–40 % при ежедневных дозах 6 и 10 мг/кг), хотя и не действует на лейкомию L5178Y. Гомосилатраны X и XI по противоопухолевой активности не отличаются от обычных силатранов. Как и в случае последних, их активность зависит от природы заместителя X при атоме кремния. Так, 1-хлорметил-3-гомосилатран X при ежедневной дозе 10 мг/кг способствует увеличению продолжительности жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха на 50 %. 1-Фенил-3-гомосилатран XI на этот штамм опухоли не действует. Он проявляет лишь неустойчивый эффект на лимфоидную лейкомию L5178.

Противоопухолевая активность 1-йодметил- и 1-(γ-аминопропил)-3-метилсилатрана исследована *in vivo* на мышах с карциномой Герена, лимфосаркомой Плисса, саркомой 37 (асцитный и солидный варианты), саркомой 180 и ЛЮО-1, асцитным раком Эрлиха [13]. Антибластическое действие соединений оценивали по проценту торможения роста опухоли, для асцитных опухолей — по увеличению продолжительности жизни животных. В качестве системы *in vitro* использовали суспензионную клеточную линию лимфосаркомы Плисса (ЛСЖ), спонтанно продуцирующую он-

Таблица 2
Влияние 1-ацилокси- и 1-алкоксиацилоксисилатранов RCOOSi(OCH₂CH₂)₃N на продолжительность жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха

R	Увеличение продолжительности жизни, %	R	Увеличение продолжительности жизни, %
4-FC ₆ H ₄ -	-17,26	2-[5-(PhCO)C ₄ H ₂ O]-	37 – 32
4-ClC ₆ H ₄ -	15,41	C ₂ H ₅ OCH ₂ -	12,52
4-IC ₆ H ₄ -	-40,30	4-BrC ₆ H ₄ OCH ₂ -	32,30
2-[5-(i-C ₅ H ₁₁)-C ₄ H ₂ O]-	25,20	*	114,95**
			83,88**

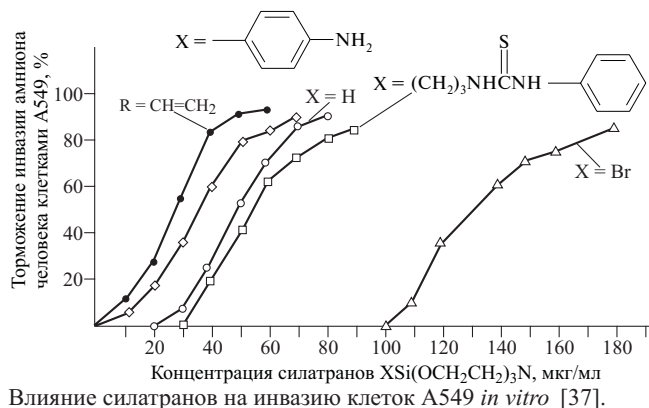
* Заместитель в оригинале [34] не указан.

** P < 0,001

Таблица 3
Влияние силатранов XSi(OCH₂CH₂)₃N на рост клеток А549 и их инвазию мембран амниона человека *in vitro*

Соединение	X	Концентрация* силатрана		
		ингибирующая инвазию клеток А549, мкг/мл		тормозящая рост клеток А549 на 50 % через 2 сут экспозиции, мкг/мл
		на 50 %	на 80 %	
XII	H	49 ± 7	66 ± 8	> 1000
XIII	CH ₂ =CH	28 ± 4	40 ± 6	> 1000
XIV	4-NH ₂ C ₆ H ₄	36 ± 5	50 ± 9	> 1000
XV	C ₆ H ₅ NHC(S)NH(CH ₂) ₃	54 ± 10	80 ± 12	> 1000
XVI	Br	132 ± 18	171 ± 20	> 1000
XVII	I-[(CH ₃) ₃ N(CH ₂) ₃] ⁺	> 400	> 400	> 400

*Силатраны XII – XVI добавляли в культуру клеток в растворе диметилсульфоксида (ДМСО), XVII — в воде. Присутствие ДМСО не влияло как на рост клеток опухоли А549 в двухдневной экспозиции, так и на последующий процесс их инвазии.



ковирус С-типа. Продукцию вирионов С-типа выявляли по присутствию в надосадочной жидкости специфического для онковирусов фермента — обратной транскриптазы. Установлено, что 1-(иодметилсилатран) тормозит рост карциномы Герена (на 52 %), саркомы 180 (на 32 %) без существенных токсических проявлений. 1-(γ -Аминопропил)-3-метилсилатран оказался менее активным и лишь ингибирует (на 21 %) рост саркомы 180 [13]. Зато он эффективно подавляет рост и жизнеспособность суспензионной клеточной культуры ЛСК, замедляя синтез в ней макромолекул. Вызывая умеренное торможение роста клеток ЛСК в концентрации 1 мкг/мл, это соединение не влияет на рост нормальных фибробластов в более высокой концентрации (5 мкг/мл). Продукцию онковирусов в ЛСК-культуре он тормозит на 35 – 52 %, что представляет интерес для углубленного исследования при вирусиндуцированных лейкозах.

1-(γ -Аминопропил)силатран усиливает канцеростатический эффект известного химиотерапевтического средства циклофосамида [14 – 16]. Так, его смесь с циклофосамидом и *n*-аминосолицилатом натрия (20:1:1) в дозах 50 – 175 мг/кг ингибирует рост саркомы 180 на 70 % и увеличивает продолжительность жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха до 51 %.

Противоопухолевое действие 1-морфолинометил-, 1-(γ -морфолинопропил)-, 1-(γ -ацетиамидопропил)- и 1-[γ -(*n*-метоксибензилиденамино)пропил]силатрана изучено на 12 тест-системах (асцитная опухоль Эрлиха, асцитный вариант саркомы 37, лимфоидные лейкомии L1210, P-388, L5178 и L5178V, гематоцитобластоз Ла, плазмоцитома МОРС, карцинома легких Льюиса, аденокарцинома 755, аденокарцинома толстого кишечника АКАТОЛ и меланома V₁₆ [17]. 1-(Морфолинометил)силатран оказывает противоопухолевое действие на саркому 37 и саркому 38, увеличивая продолжительность жизни мышей на 30 – 100 % при ежедневных дозах 6, 10 и 17 мг/кг. При этих же дозах наблюдается умеренное антибластическое действие и на асцитную опухоль Эрлиха (30 – 40 %) и аденокарциному толстого кишечника АКАТОЛ (25 – 47 %). 1-(γ -Морфолинопропил)силатран противоопухолевой активностью не обладает. 1-(*N*-Метилпиперазинометил)силатран в дозах 28 и 45 мг/кг способствует уве-

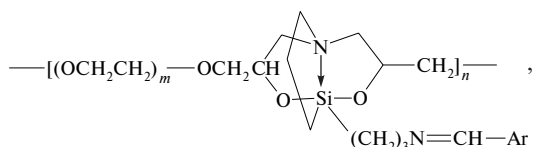
личению продолжительности жизни мышей с карциномой легких Льюиса на 15 – 18 %, а на асцитную опухоль Эрлиха и лимфоидную лейкемию L1210 не влияет [18]. 1-(γ -Ацетиамидопропил)силатран проявляет среднюю противоопухолевую активность по отношению к асцитной опухоли Эрлиха и лимфоидной лейкемии L5178 (увеличение продолжительности жизни на 30 – 65 %). 1-[γ -(*n*-Метоксибензилиденамино)пропил]силатран способствует увеличению продолжительности жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха, саркомой 37 и аденокарциномой 755 на 30 – 50 %. На лимфоидные лейкомии L1210, P-388 и L5178Y, гематоцитобластоз Ла, плазмоцитому МОРС и меланому V₁₆ изученные силатраны не действуют.

Замещенные 4-(γ -силатранилпропиламино)хинолины проявляют противоопухолевую активность по отношению к асцитной опухоли Эрлиха и лейкемии L5178 [19 – 23]. Так, 4-(γ -силатранилпропиламино)-7-хлорхиолин в дозах 17,28 и 45 мг/кг способствует увеличению жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха на 50 – 60 % [21]. Выраженное противоопухолевое действие на асцитную опухоль Эрлиха, саркому 37 и аденокарциному 755 оказывают также 2-, 3- и 4-(γ -силатранилпропилкарбамоил)хинолины. Они тормозят рост аденокарциномы 755 на 35 – 45 % и способствуют увеличению продолжительности жизни мышей с саркомой 37 и асцитной опухолью Эрлиха (на 30 – 50 % в дозах 28 – 45 мг/кг).

3-Силатранилпропиламиды замещенных 2-, 3- и 4-хиолинкарбоновых кислот способствуют увеличению продолжительности жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха на 70 – 90 %, а также ингибируют рост аденокарциномы 755 на 35 – 50 % [20, 22, 24, 25].

В качестве карциноостатических лекарственных средств против асцитной опухоли Эрлиха предложены *N*-(силатран-1-илпропил)имины — $N(CH_2CH_2O)_3Si(CH_2)_3N=CRAg$, где R=H или алкил; Ag=пиридил или замещенный фенил C₆H₂R'R''R''' [R',R'',R''' = Br, I, CN, алкоксикарбонил, алкилтио- или бис(галогеналкил)амино-группы] [26 – 30]. Среди соединений этого ряда следует отметить 1-[3'-(3'',4'',5''-триметоксибензилиденамино)пропил]силатран (R=H, R' = R'' = R''' = OCH₃) и *N*-(3'-силатран-1-илпропил)имино-3'''-пиридин (R = H, Ag = 3-C₅H₄N), которые в дозе 200 мг/кг внутрибрюшинно способствуют увеличению продолжительности жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха на 245 и > 237 %, соответственно [27, 28]. Бис-[*N*-(3-силатранилпропил)-2-гидроксибензилиденаминато]медь, 1-[γ -(3'-нитробензилиденамино)-, 1-[γ -(3'-гидроксибензилиденамино)- и 1-[γ -(2',4'-дигидробензилиденамино)пропил]силатраны ингибируют развитие асцитной опухоли Эрлиха у мышей [29, 30].

Бензилидениминопропилсилатраны, содержащие фрагмент полиэтиленгликоля:



в концентрации 50 мг/мл подавляют рост культуры опухолевых клеток $[(1, 3 - 1, 1) \cdot 10^5 \text{ кл/мл}]$ при экспозиции 4 ч — на 23,3 – 66,3 %, 8 ч — 39,7 – 74,1 %, 24 ч — 57,8 – 92,5 % [31].

Канцеростатическая активность γ -N-[(бензилиден-аминоэтил)аминоэтил]аминопропилсилатранов $\text{R}'\text{R}''\text{R}'''\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_3\text{N}$ зависит от природы заместителя в ароматическом ядре [32, 33]. Так, нитропроизводное ($\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$, $\text{R}''' = 3\text{-NO}_2$) тормозит рост онкоцитов KB носоглотки и лейкемии HL-60 [32]. В то же время γ -N-[(*m, n*-дихлорбензилиденаминоэтил)аминоэтил]-аминопропилсилатран ($\text{R}' = \text{H}$; R'' , $\text{R}''' = 3,4\text{-Cl}_2$) и его бром аналог ($\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$, $\text{R}''' = 2\text{-Br}$) мало активны в отношении онкоцитов KB носоглотки, но ингибируют рост раковых клеток K562, вызывающих эритролейкемию [33].

1-Этоксиацетокси-, 4-бромфеноксиацетокси-, 4-хлорбензоилоксисилатраны и силатранильные эфиры 5-замещенных 2-фуранкарбоновых кислот в дозе 100 мг/кг способствуют увеличению продолжительности жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха, тогда как 4-фтор- и 4-иодбензоилоксисилатран в этом тесте оказывают токсическое действие (табл. 2) [34].

[(γ -Силатранил)пропил]аминометиленмалоновый эфир $(\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO})_2\text{C}=\text{CHNH}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ в дозе 45 мг/кг тормозит рост аденокарциномы 755 на 50 %, а в дозе 75 мг/кг — на 68 % и способствует увеличению продолжительности жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха на 35 % [35]. На мышцах чистых генотипических линий установлено, что иммуноактивные комплексы на основе тимусзависимых и тимуснезависимых антигенов с 1-(этоксикарбонилалкил)силатранами общей формулы $\text{RSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$, где $\text{R} = (\text{EtOCO})_2\text{CHCH}_2$, $(\text{EtOCO})_2\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})(\text{COOEt})(\text{CH}_2)_3$, активируют В-клетки и инициируют процесс синтеза антителопродуцентов при развитии экспериментального опухолевого процесса (саркома 180) [36]. При этом усиление иммуногенности антигена достигается последовательными инъекциями антигена и 1-(этоксикарбонилалкил)силатранов без их предварительной конъюгации. В зависимости от дозы силатрана усиливается не только пролиферация клон В-клеток, но и обратный процесс — нарастание иммунной депрессии. Однако прямой зависимости между этими процессами и ростом опухолей не наблюдается.

Одним из принципиальных путей распространения злокачественных опухолей является вторжение их клеток в ткани организма. Действие силатранов $\text{XSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ ($\text{X} = \text{H}$, Br , $\text{CH}_2=\text{CH}$, $4\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ и $\text{I}(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_3^+$) (XII – XVII) на инвазию в воднооболочечную мембрану человека (ВМ) клетками карциномы легких человека А549 изу-

чено *in vitro* [37]. Опухолевые клетки предварительно выдерживались в течение двух дней с растворами силатранов в диметилсульфоксиде или воде и отмывались от раствора. Затем изучалась активность их инвазии в культуру клеток человеческого амниона, результаты приведены в табл. 3 и на рисунке.

Судя по зависимости степени инвазии от концентрации силатранов в экспозиционном растворе, наибольшую ингибирующую активность проявляют 1-винилсилатран ($\text{X} = \text{CH}_2=\text{CH}$) и 1-*n*-аминофенилсилатран ($\text{X} = 4\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$). По сравнению с интактными клетками они уменьшают степень инвазии на 80% при содержании в растворе соответственно 40 и 50 мкг/мл (рисунк, табл. 3).

Активность 1-(γ -фенилтиокарбамидопропил)силатрана ($\text{X} = \text{C}_6\text{H}_5\text{NHC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_3$) и 1-гидросилатрана ($\text{X} = \text{H}$) в этом тесте несколько ниже. 1-Бромсилатран оказывает действие на инвазию в более высоких концентрациях. При этом в концентрациях до 1000 мкг/мл изученные силатраны не влияют на морфологию клеток А549, их жизнеспособность и рост, а также (как эффект последствия) степень прикрепленности клеток карциномы к мембране ВМ. Йодид 1-(γ -триметиламмонипропил)силатрана, отличающийся присутствием в молекуле двух терминальных положительно заряженных атомов азота, в нетоксичных для клеток А549 концентрациях слабо ингибирует инвазию. Примечательно, что 1-оксованадатран $\text{O}=\text{V}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$, содержащий в молекуле полярную группу $\text{V}=\text{O}$, также мало активен в этих тестах.

Действие 1-замещенных силатранов [$\text{X} = \text{CH}_2=\text{CH}$, CNCH_2CH_2 , $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NHSCNH}(\text{CH}_2)_3$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_n\text{NH}_{2-n}(\text{CH}_2)_3$ ($n = 2$ или 1)¹] на рост привитой метастазирующей клеточной карциномы почек RENCA изучено на мышцах линии BALB/c [38]. Силатраны вводили животным один раз или дважды в неделю подкожно (водорастворимые — в растворе фосфатного буфера, не растворимые — в смеси фосфатного буфера с твином-80 состава 5:1), начиная со следующего дня после прививки опухоли. У леченных силатранами животных опухоли развиваются значительно медленнее и гибель мышей (от опухоли) наступает гораздо позднее, чем в контрольных группах. Токсическое действие более высоких доз растворимых в воде 1-(γ -аминопропил)силатрана и его N-(β -гидроксиэтил)замещенного, а также токсический эффект более высокой концентрации твина-80 не позволяют использовать высшие дозировки силатранов для достижения лучшего лечебного эффекта.

Наиболее эффективно тормозит рост опухоли 1-(β -цианэтил)силатран. 1-Винилсилатран и N- γ -(силатран-1-ил)пропил-N-аллилтиокарбамид проявляют сходный эффект.

Поскольку растворимые в воде силатраны также препятствуют росту злокачественных новообразований, предположено [38], что противоопухолевое дей-

¹ В работе [38] не приведены ни точное название, ни строение этого соединения

ствие силатранов обусловлено не проникновением в мембраны опухолевых клеток, а либо блокированием их определенных специфических опухолевых функций, либо за счет стимуляции определенных противоопухолевых факторов иммунной системой. Однако проникновение вещества в клеточные мембраны определяется не просто степенью растворимости в воде, а, по меньшей мере, соотношением его распределения в системе “липид – вода”, типом мембраны и природой клетки [40]. Предположение же об иммуностимулирующем действии совершенно согласуется с ранее полученными данными [4, 9, 36], однако не объясняет эффект снижения инвазивной активности опухолевых клеток *in vitro*, отмытых после их предварительной экспозиции в растворах силатранов. Такой эффект может быть обусловлен ингибированием определенного фактора, придающего клетке свойства опухолевой, однако без дополнительных предположений трудно представить столь существенное вмешательство в функции клеток без влияния, как минимум, на их мембраны.

Известно, что молекулы 1-аминоадамантана препятствуют фагоцитозу клеток, концентрируясь на их мембранах и, вероятно, изменяя заряд последних [40]. Примечательно, что производные аминоадамантана подобно силатранам обладают иммунорегулирующими свойствами [41]. Поэтому нельзя исключить аналогичное блокирование силатранами механизма пиноцитоза и/или фагоцитоза опухолевых клеток, понижающее их способность к инвазии. Возможно, силатраны, встраиваясь в мембраны нормальных клеток, также ограничивают эту функцию, что повышает устойчивость последних к канцерогенезу. Однако влияние *in vitro* на устойчивость к инвазии опухолевых клеток в отношении клеток, предварительно выдержанных в растворе силатранов, еще не исследовано.

Таким образом, силатраны проявляют выраженный противоопухолевый эффект, *in vitro* ингибируя способность опухолевых клеток к инвазии, *in vivo* задерживая рост опухоли и продлевая жизнь животных. Зависимость этого эффекта от строения силатранов и природы заместителя X позволяет надеяться найти среди них и их структурных аналогов соединения, перспективные в качестве нетоксичных противоопухолевых средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Г. Воронков, В. М. Дьяков, *Силатраны*, Наука, Новосибирск (1978), сс. 3 – 206.
2. M. G. Voronkov, *Topics in Current Chemistry*, **84**, 77 – 135 (1979).
3. R. J. Fessenden and J. S. Fessenden, in: *Advances in Organometallic Chemistry*, Acad. Press, New York – London – Toronto – Sydney – San-Francisco (1980), pp. 275 – 299.
4. В. Б. Казимировская, В. М. Дьяков, М. Г. Воронков, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(9), 3 – 5 (2001).
5. М. Г. Воронков, М. К. Нурбеков, М. М. Расулов, *Бюл. эксп. биол. мед.*, **134**(10), 397 – 400 (2002).
6. I. Haiduc and C. Silvestru, *Coordination Chem. Rev.*, **99**, 253 – 296 (1990).
7. М. Г. Воронков, Г. А. Григалинович, Г. И. Зелчан, *ДАН СССР*, **200**(4), 967 – 969 (1971).
8. М. А. Игнатенко, *Хим.-фарм. журн.*, **21**(4), 402 – 408 (1987).
9. К. П. Балицкий, И. Г. Векслер, В. М. Дьяков и др., *Тез. докл. II Всесоюз. симп.*, Иркутск (1977), сс. 153 – 158.
10. Б. С. Ручковский, М. Г. Воронков, В. Ф. Цапенко и др., *Тез. докл. III Всесоюз. симп.*, Иркутск (1980), сс. 18 – 19.
11. Б. С. Ручковский, В. Ф. Цапенко, Т. М. Бойм, *Физиол. активные вещества*, **14**, 106 – 108 (1982).
12. Г. И. Зелчан, А. Ф. Лапсиня, И. И. Соломенникова и др., *Тез. докл. II Всесоюз. симп.*, Иркутск (1977), сс. 28 – 35.
13. К. П. Балицкий, И. Г. Векслер, А. Л. Воронцова и др., *Тез. докл. II Всесоюз. симп.*, Иркутск (1980), сс. 120 – 121.
14. H. Kozłowski, A. Radecki, J. Lukasiak, et al., *Abstr. of VIIIth Internal. Conf. on Organometal. Chem.*, Tokyo (1977), p. 100.
15. H. Kozłowski, A. Radecki, J. Lukasiak, et al., *Communications of Vth Pol. Symposium on Silicon Chem.*, Gdansk (1980), p. 55.
16. H. Kozłowski, A. Radecki, J. Lukasiak, et al., *Exp. Patol.*, **28**, 215 – 223 (1985).
17. Э. Я. Лукевиц, А. Ф. Лапсиня, Г. И. Зелчан и др., *Изв. АН Латв. ССР, Сер. хим.*, № 3, 338 – 342 (1978).
18. Э. Я. Лукевиц, Э. П. Попова, *Изв. АН Латв. ССР, Сер. хим.*, № 2, 207 – 211 (1978).
19. А. Ж. Дауварте, Г. И. Зелчан, А. Ф. Лапсиня и др., *Тез. докл. Всесоюзного совещания “Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей”*, ч. 2, Черноголовка (1980), сс. 61 – 64.
20. Г. В. Лапина, А. А. Сухова, В. А. Воронова и др., *Тез. докл. V Всесоюз. конф. по химии и применению кремнийорг. соединений*, ч. 2, Тбилиси (1980), с. 327.
21. Э. Лукевиц, Т. В. Лапина, А. А. Зидермане и др., *Тез. докл. III Всесоюз. симп.*, Иркутск (1980), с. 41.
22. Л. М. Игнатович, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Рига (1984).
23. А. с. СССР 540459 (1976), *Бюл. изобрет.*, № 9 (1978).
24. Э. Я. Лукевиц, А. А. Зидермане, А. Ж. Дауварте и др., *Хим.-фарм. журн.*, **12**(7), 62 – 66 (1978).
25. Э. Лукевиц, Т. Лапина, Н. М. Сухова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **15**(11), 53 – 56 (1981).
26. Заявка 61–76494, Япония; *РЖ Химия*, 9 О 76П (1987).
27. Патент Японии 62,221,692 (1987); *Chem. Abstr.*, **108**, 186983z (1988).
28. Патент Японии 62,212,392 (1987); *Chem. Abstr.*, **108**, 221892t (1988).
29. Q. Ding, X. Luo, and R. Xhuo, *Chem. J. Chinese Universities*, **10**(12), 1254 – 1256 (1989).
30. Q. Ding, X. Luo, and R. Xhuo, *Chem. J. Chinese Universities*, **10**(4), 369 – 372 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 77314u (1990).
31. Q. Ding, X. Luo, and R. Xhuo, *Functional Polymer*, № 11, 15 – 18 (1988); *Chem. Abstr.*, **111**, 23574q (1989).
32. J. M. Lin, L. Fang, and W. T. Huang, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **25**(4), 1467 – 1476 (1995).
33. J. M. Lin and L. L. Xu, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **27**(3), 419 – 430 (1997).
34. Ji. Wang, Q. Xie, R. Liao, et al., *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **9**(5), 466 – 469 (1988); *Chem. Abstr.*, 111, 23574g (1989).
35. Т. В. Лапина, А. А. Зидермане, А. Ж. Дауварте и др., *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, № 5, 617 – 619 (1982).
36. Н. М. Пнингина, Н. П. Рютин, А. Г. Семенов и др., *Тез. докл. Всесоюз. конф.*, Иркутск (1990), с. 31.
37. A. Grna, N. Ledinko, F. Fazely, et al., *Anticancer Res.*, № 8, 249 – 254 (1988).
38. A. Grna, H. K. Koo, and J. Hogan, *Anticancer Res.*, № 12, 565 – 570 (1992).
39. Н. Н. Финогенов, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Санкт-Петербург (1909).
40. Э. Альберт, *Избирательная токсичность*, Н. В. Хромов-Борисов и В. А. Филов (ред.), Мир, Москва (1971), сс. 3 – 429.
41. Заявка ФРГ 19531342 (1997); *РЖ Химия* 12О263П (1998).

Поступила 25.02.03