

**Л.В.Бутько**, зав. экспериментально-биологической клиникой МГМИ;

**Б.Б.Кузьмицкий**, доктор медицинских наук, профессор;

**А.С.Захаревский**, доктор медицинских наук, профессор;

**Е.В.Юшкевич**, кандидат биологических наук;

**Т.Н.Нановская**, кандидат медицинских наук

*Экспериментально-биологическая клиника Минского медицинского института*

УДК 636:619:615.015.4

## **Простагландины: синтез и фармакологические свойства новых производных**

*Изложены сведения об общебиологической роли и фармакологической активности природных простагландинов. Представлены химические группы синтезированных в Институте биоорганической химии НАНБ производных простагландинов и уже выявленная в экспериментальных условиях фармакологическая активность их: влияние на гладкую мускулатуру внутренних органов и сосудов, агрегацию тромбоцитов, секреторную и регенеративную способность слизистой желудка, иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. Подтверждена перспектива исследования синтезирующих соединений с целью разработки новых лекарственных средств.*

Простагландины (PG) – гидроксильированные продукты превращения арахидоновой и других полиненасыщенных жирных кислот в живых организмах.

*The general biological role and pharmacological activity of natural prostaglandins are presented in this article. The chemical group of the prostaglandin derivatives synthesized at the Research Institute of Biorganic Chemistry of the National Academy of Science of the Republic of Belarus and their pharmacological activity found in experiments have been revealed; their influence on smooth muscles of inner organs and vessels; thrombocytes aggregation, secretory and regeneration activity of the stomach mucous membrane, immunomodifying and antitumour action were revealed too. The validity of synthesized compounds studies to develop new drugs has been proved.*

Молекула природного PG состоит из 20 атомов углерода и включает пятичленное кольцо и две боковые цепочки, которые принято обозначать как  $\alpha$ - и  $\omega$ -цепь.

В зависимости от структуры циклопентанового кольца PG делят на группы, обозначаемые прописными буквами латинского алфавита: PGA, PGB, PGE, PGF, PGJ. Боковые цепи молекулы PG содержат разное число двойных связей, которые обозначают цифрой после буквы:  $PGA_1$ ,  $PGA_2$ ,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$  и т.д. Стереоспецифичность молекулы PG принято обозначать малой греческой буквой  $\alpha$  или  $\beta$ , которые всегда отмечаются после цифры. Например, изомерные формы  $PGF_{1,2,3,\alpha}$ .

Простагландины участвуют, практически, во всех ответных физиологических реакциях организма на изменения внешней среды и гомеостаза. Наиболее важным считается участие простагландинов в репродуктивной функции человека, млекопитающих, морских беспозвоночных, земноводных, пресмыкающихся, птиц и рыб (20).

Физиологический ответ на PG опосредуется через специфические рецепторы, выявленные во всех тканях и органах живых организмов. Установлена взаимосвязь PG с внутриклеточными регуляторами – циклическими нуклеотидами и участие их в формировании клеточного ответа на нейрогуморальные сигналы (15, 20). Многие химические вещества стимулируют или ингибируют синтез (16), угнетают метаболический распад простагландинов (18), а также блокируют простагландиновые рецепторы. Ряд химических веществ: N-изотропил-п-нитрофенилэтаноламин, соталол и др. потенцируют действие PG, вероятно, вследствие увеличения числа рецепторов или повышения их чувствительности (21), а четвертичные C-8 аналоги простагландинов; 2-индапропиановые кислоты и 7-оксипростагландины блокируют простагландиновые рецепторы. Тормозят синтез PG многие растительные препараты, получаемые из растений арнебия, имбирь, альпиния, сыть, издревне используемых китайской медициной как лекарственные средства (24). Аналогичным действием обладают синтетические нестероидные противовоспалительные средства.

В настоящее время в медицинской и ветеринарной практике применяют несколько лекарственных препаратов, относящихся к модифицированным или нативным природным PG. Основным направлением применения простагландинов в ветеринарии является регулирование воспроизводительной функции сельскохозяйственных животных. Они используются для стимуляции и синхронизации эструса (13), повышения плодовитости самцов за счет улучшения качества спермы (25), повышения эффективности трансплантации эмбрионов (10), родостимуляции (9), лечения ряда заболеваний: функциональных нарушений яичников (образование персистентного желтого тела, лютеиновых кист), субинволюционных послеродовых эндометритов и др. (11), а также с целью прекращения нежелательной беременности (14). Обосновывается целесообразность применения PG для повышения репродуктивной способности сельскохозяйственных животных (26).

Недостатками природных PG являются кратковременность вызываемых ими эффектов и наблюдаемые при их применении побочные эффекты. Это стимулировало в свое время получение структурных аналогов простагландинов, которые обладали бы большей продолжительностью и, главное, избирательностью действия, устойчивостью к действию метаболических ферментов. Так были получены, например, аналоги 11-дезоксипростагландина. На основе одного из них разработан лекарственный препарат дипростон.

Однако около 20 лет тому назад стало ясно, что PG природной структуры не могут найти широкого практического использования. Причиной тому является не только недостаточная метаболическая стабильность естественных PG, так как идея повышения её была успешно осуществлена при получении препаратов PG первого поколения для прерывания беременности в ранние сроки. Например, 15-метил- $PGF_{2\alpha}$  оказался препаратом, полупериод существования которого продлевался в десятки раз по сравнению с нативным  $PGF_{2\alpha}$ .

Для практического использования PG как лекарственных средств важна их химическая стабильность. Накоплен большой материал по модификации структуры природных PG, что привело к веществам, неограниченно стойким при хранении.

Модификации PG позволили решить и проблему повышения избирательности действия препаратов, что приводит к значительному ограничению числа неблагоприятных побочных эффектов. Плодотворными явились также подходы, позволяющие изменять химические свойства функциональных групп в желаемую сторону не только в боковых цепях, но и производить изменения в структуре циклической части молекулы.

В этом плане были получены и подвергнуты фармакологическому исследованию 7-аза и 13-азапростагландиниды, проявляющие в экспериментальных условиях противоишемическую и антиритмическую активность (3), оказывающие противовоспалительное и противоязвенное действие (4); 10-метилпростагландиниды и 11-метил-13, 15-изооксазолпростагландиниды, проявляющие противовоспалительную и противоязвенную активность (3, 4, 9); 10-окса- и 11-окса- 13-азапростагландиниды, оказывающие антиагрегатное действие (6, 7); аналоги 11-дезоксипростагландина, у которых выявлены иммуномоделирующие, противоопухолевый, противовоспалительный и противоязвенный эффекты (5, 6, 7).

Из данных специальной литературы следует, что одним из первых выявленных биологических эффектов простагландинов была их способность влиять на гладкие мышцы – вызывать в чрезвычайно малых концентрациях сокращение изолированного миометрия и дилатацию изолированных сосудов. В последующем было установлено, что простагландинам присуще «тотальное» влияние на сократительную способность гладких мышц, хотя в наибольшей степени оно выражено в отношении миометрия, желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровеносных сосудов.

Таблица. Влияние исследуемых соединений на сократительную активность изолированного миометрия белых крыс ( $1 \cdot 10^{-8}$ М).

Исследуемые соединения			Сократительная активность миометрии					
Группа	Химическое название	Количество	Амплитуда			Частота		
			стимулируют	угнетают	не изменяют	стимулируют	угнетают	не изменяют
1	11-Дезокси-PGE <sub>2</sub> аналоги	4	2	0	2	0	1	3
2	11-Дезокси-PGE <sub>2</sub> и PGF <sub>2α</sub> аналоги	2	0	2	0	0	0	2
3	9-Дезокси-10-метил-PGD <sub>2</sub> аналоги	3	0	1	2	0	2	1
4	9-Дезокси-10-метил-PGA <sub>2</sub> аналоги	7	0	4	3	0	4	3
5	10-метил-PGY <sub>2</sub> аналоги	4	0	4	0	0	1	3
6	11-метил-13,15-изооксазол-простаноиды	8	0	2	6	1	1	6
7	13-азапростаноиды	3	1	2	0	0	3	0
8	Циклопентанопростаноиды с модифицированными α- и ω-цепями	4	1	2	1	0	2	2
9	Карбоциклические аналоги эндоперекиси простагландинов	4	1	0	3	0	1	3
	Итого	39	5	17	17	1	15	23

Учитывая вышеприведенные данные, в ЦНИЛ Минского мединститута в течение нескольких лет проводятся фармакологические исследования ряда оригинальных аналогов простагландинов, синтезированных в ИБОХ НАН Беларуси.

В опытах на изолированной матке белых крыс установлено, что более половины исследуемых соединений обладают миотропным действием, причем подавляющим является токолитическое действие (табл.).

Подобный характер влияния исследуемых соединений подтверждается и в опытах на целостных животных (белые крысы). Так, стимулирующим действием на миометрий обладают 11-Дезокси-PGE<sub>2</sub> аналоги (группа 1) и 13-азапростаноиды (группа 7) и тормозящим — 9-Дезокси-10-метил PGD<sub>2</sub> и PGA<sub>2</sub> аналоги (группа 3, 4) и циклопентанопростаноиды с модифицированными α- и ω-цепями (группа 8).

Отмеченный эффект исследуемых соединений на миометрий, вероятно, опосредуется через специфические простагландиновые рецепторы, так как действие проявляется в чрезвычайно малых дозах, а предварительное применение их, как правило, не влияет на окситочические эффекты веществ медиаторного типа действия (ацетилхолин, адреналин) и гормональных препаратов (окситоцин).

Изучено влияние ряда исследуемых соединений на функциональное состояние гладких мышц изолированного кишечника и кровеносных сосудов кролика. И в этих условиях отмечается выраженное миотропное действие соединений. По конечной направленности вызываемый ими эффект (стимуляция или торможение) не всегда совпадает с таковым, установленным для миометрии, но подобное различие в «тропности» к гладким мышцам разных органов и физиологических систем организма свойственно и другим известным простаглан-

диноподобным лекарственным препаратам и химическим соединениям.

Более широкому экспериментальному изучению были подвергнуты 13-азапростаноиды. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать некоторые из них для клинических испытаний на сельскохозяйственных животных в качестве новых потенциальных средств родовспоможения (замедления или ускорения родового процесса), а возможно и при другой ветеринарной патологии, в патогенезе которой ведущую роль играют изменения функционального состояния гладких мышц.

Таким образом, проведенные синтез и фармакологические исследования большой группы производных простагландинов подтверждают перспективность использования их для разработки новых лекарственных средств.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Кузмицкий Б.Б. и др. Антиишемическая и антиаритмическая активность некоторых 7-Аза и 13-Аза простаноидов / Б.Б.Кузмицкий, Т.И.Игнатьева, Г.С.Хлебникова, Ф.А.Лахвич // Вест. АН БССР. — 1989. — № 5. — С.65–68.
- Кузмицкий Б.Б. и др. Противовозвратная и противовоспалительная активность некоторых 7-АЗА-13 кето- и 7-кето-13-азапростаноидов / Б.Б.Кузмицкий, М.Б.Голубева, Н.Д.Мизуло, В.Н.Романова // Вест.АН БССР — 1989. — № 6. — С.82–86.
- Кузмицкий Б.Б. и др. Модификация структуры и оценки противовозвратной активности некоторых 11-метил-13,15-изоксазолпростаноидов / Б.Б.Кузмицкий, Н.А.Мизуло, В.Н.Романова и др. // Вест. АН БССР. — 1990. — № 4. — С.71–74.
- Кузміцкі Б.Б. і інш. Біялагічныя эфекты 11-метыл-13,-15-ізоксазолапрастанаідаў / Б.Б.Кузміцкі,

В.А.Казінец, А.М.Кандраценкава і інш. // Вест.АН БССР. – 1990. – № 5. – С.67–72.

5. Кузмицкий Б.Б. и др. Некоторые биологические свойства синтетических простагландинов серии 11-дзокси-Еи Fa / Б.Б.Кузмицкий, Б.Б.Голубева, И.Г.Дадьков и др. // Вест. АН БССР. – 1987. – № 6. – С.72–76.

6. Малаева Л.П., Пашкоўскі Ф.С., Кузміцкі Б.Б. Антыагрэгацыйная актыўнасць некаторых 10-окса-13-аза-11-окса-13 азапрастаноідаў серыі В. // Вест.АН Беларусі. – 1993. – № 2. – С.59–61.

7. Н.А.Мізула Н.А. і інш. Цытапратэктарная і матэалітычная актыўнасць некаторых аналагаў 11-дзэокси - PQE і PQF / Н.А.Мізула, В.Н.Раманава, В.М.Насек і інш., // Вест. АН Беларусі. – 1993. – № 2. – С.62–66.

8. Раманава В.М. і інш. Біялагічная актыўнасць некаторых 10 метыяпрастагландынаў / В.М.Раманава, Н.А.Мізула, А.А.Пап і інш. // Вест. АН Беларусі. – 1992. – № 5–6. – С.34–37.

9. Сидорова Л.В., Сидоров Н.Н., Судаков В.Г. Изучение родостимулирующих свойств 16-дзеноксидов - w - тетрааналогах 11-дзэоксипростагландинов E1 и F1a у свиноматок // Тез. докл. VII респ. конф. молодых ученых-химиков, 4 янв. 1987 г. – Таллин, 1987. – С.136.

10. Смирнов О.К. и др. Научные проблемы и пути внедрения трансплантации эмбрионов крупного рогатого скота / О.К.Смирнов, Ю.Д.Клиникий, Н.И.Сергеев и др. // Вестн. с-х. науки – 1980. – № 11. – С.73–83.

11. Черемисинов Г.А., Азизен Р.Н. Эстуфалан – эффективное средство лечения субинволюции матки и функциональных расстройств яичников коров // Синтез и исследование простагландинов: Тез. Всесоюз. симпоз. – Таллин, 1986. – С.196.

12. Черемисинов Г.А. и др. Влияние эстуфалана на лютеиновые кисты яичников / Г.А.Черемисинов, Ю.Э.Лелле, А.Г.Нежданов и др. // Синтез и исследование простагландинов: Тез. Всесоюз. симпоз. – Таллин, 1996. – С.205.

13. Cochrane R.L., Powelle J.Q. Yr. The effects of four potent prostaglandin synthesis inhibitors on the duration of pendopregnancy in the rat // Anim.Reprod.Sci. – 1986. – Vol.11. № 3. – P.215–222.

14. Ellis L.C. etc. Reducel progesterone and altered cotyledonary prostoglandin values induced dy lecoweed (Astragalus lentiginosus) in sheep / L.C. Ellis, L.F.James, R.W.Memullen, K.E.Panter // Am.J.Vet.Res. – 1985. – Vol.46. № 9. – P.1903–1907.

15. Hammarstrom S. A receptor for prostaglandin F2a from corporalutea // Methods Enzymol. – 1982. – Vol. 86. – P. 202–209.

16. Hanzen C. Evolection de la motricite unterine chez la brebis an cours de Poestrus induit // Ann. Med. Vet. – 1982. – Vol. 126, (3). – P. 239–244.

17. Kanakin J.P. The classijfication of drugs and drags receptoss in isolated tissues // Pharmacol. Rev. – 1984. – Vol. 36, № 3 – P.165–222.

18. Langvatn R. Prostaglandin (PQF2a) – induced parturition in red deer (Cervus elaphus L.). // Comp. Biochem.Physiol.C: Comp.Pharmacol.Toxicol. – 1986. – Vol.83, № 1. P.19–22.

19. Leenwen W. van, Noden P.A., Dieman S.J. Induced abortion with the prostaglandin F2a analogs in mares: plasma progesterone changes // Vet.Q. – 1983. – Vol. 5., № 3. – P.97–100.

20. Quillette L.J., Lavia L.A., Walker W.J., Roberts D.K. Luteolysis induced dy prostaglandin F2f in the lizarg, Anolls carolinensis // Qem.Comp.Endocrinol. – 1984. – Vol.56, № 2. – P.271.

21. Rao V.S.N., Sharma P.L. Potentiating effect of d-INPEA on prostaglandin (PQF2a and PQE2) evoked contractions of the isolated zat uterus // Europ J. Pharmacol. – 1972. – Vol. 20, № 3. – P.363–365.

22. Ruggeri B. Thozonghgood C.A. Prostaglandins in aguatie fauna: a comprehensive review // Mar. Ecol.: Prog.Ser. – 1985. Vol.23, № 3. – P.301–306.

23. Shimada K., Asai J. Effects of prostaglandin F2a and indomethacin on uterine contraction in hens // Biol.Reprod. – 1979. – Vol.21, № 2. – P.523–527.

24. Sankawa U. Ynhibition of prostaglandin biosynthesis contained in chinese medicinal druds // Ygaku no Agumi. – 1983. – Vol. 126, № 11. – P.867–874.

25. Schlegel W. etc. The influence of prostaglandins on sperm mofllity / W.Schlegel, S.Rotermund, Q.Farber, E.Nieschlag // Prosta-glandins. – 1981. – Vol.21, № 1. – P.87–99.

26. Tompson P.K. The benegits derived from the use of dinoprost for planned farrowing on a commercial gig unit // Proc. Int.Pig Vet.Soc.Congr. – Copenhagen, 1980. – P.90.

27. Weintranb A.S., Kelley D.B., Bochman R.S. Prostaglandin E induces receptire behaviour in female Xenopus laevis // Horm.Behar. – 1985. – Vol.19, № 4. – P.386–399.

Опубликован учебник “Паразіталогія і інвазійныя захворванні жывёл”, который подготовили ректор Витебской государственной академии ветеринарной медицины, заведующий кафедрой паразитологии профессор А.И.Ятусевич, профессор кафедры паразитологии ВГАВМ профессор Н.Ф.Карасев и главный ученый секретарь Академии аграрных наук Республики Беларусь, заведующий отделом паразитологии БелНИИЭВ, член-корреспондент ААН РБ, профессор М.В.Якубовский. В книге изложены материалы по

общей паразитологии, ветеринарной гельминтологии, протозойным болезням, по ветеринарной арахно-энтомологии. Изложены основные вопросы по морфологии и биологии возбудителей паразитозов, по патогенезу, клиническому течению, диагностике, терапии и профилактике паразитозов. Отдельно изложены материалы по экономической эффективности ветеринарных мероприятий при паразитозах животных, показаны новые эффективные препараты для борьбы с паразитами.