

**1,3,5-ТРИАЗИН СИНФИГА МАНСУБ АЛКИЛЛОВЧИ
БИРИКМАЛАРНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ВА БИОКИМЁВИЙ
ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИ**

Гиёсов Бекнур Бобир ўғли

Самарқанд давлат тиббиёт университети,

Самарқанд, Ўзбекистон

1,3,5-триазин ҳосилалари онкологияда узоқ вақтдан буён қўлланилади. Гексаметилмеламин (альтретамин) тухумдон саратонининг қайталанувчи шаклларида, шу жумладан платинага чидамли ҳолатларда ишлатилади: платинага чидамли тухумдон саратони бор 61 нафар беморни қамраган тадқиқотда объектив жавоб 14% ни ташкил этган [1], 31 нафар бемор иштирок этган II фаза тадқиқотида эса қисман жавоб 9,7% ҳолатда қайд этилган [2]. Муаллифлар препаратни стандарт даво сифатида тавсия этмаган, бироқ оғиз орқали қабул қилинадиган ва кам заҳарли муқобил восита сифатида қулай деб баҳолаган [2, 3].

Калит сўзлар: *алкилловчи бирикмалар, 1,3,5-триазинлар, гексаметилмеламин, тримеламол, ДНК кросс-боғланишлари, формальдегид.*

Гексаметилмеламин пролекарство ҳисобланади: одамда ва барча ҳайвон турларида у жигарда оксидловчи N-деметилланишга учраб, оралик маҳсулот сифатида гидроксиметил ҳосилаларини ҳосил қилади ва айнан шу ҳосилалар препаратнинг цитотоксик ҳамда ўсмага қарши таъсири учун масъул деб ҳисобланади [4]. Оғиз орқали қабул қилингандан кейин препарат биомавжудлигининг беморлараро ва бир беморнинг ўзида ўзгарувчанлиги кучли бўлиб, бу асосан жигар орқали биринчи ўтиш эффекти билан боғлиқ [4].

Тримеламол таркибида тайёр N-метилол гуруҳлари бўлгани учун метаболик фаоллашувни талаб қилмайди. N-

(гидроксиметил)меламинларнинг таъсир механизмини ўрганишда иккита асосий йўналиш кўриб чиқилган: ДНК билан ковалент аддуктлар ҳосил қилувчи реакцион иминий бирикмасининг пайдо бўлиши ҳамда маҳаллий формальдегид ажралиши [5]. Тримеламол плазмид ДНК ва хужайра линияларида занжирлараро кросс-боғланишлар ҳосил қилган, унинг барқарор аналоглари эса бундай таъсир кўрсатмаган. Шу билан бирга, N-(гидроксиметил)меламинларга нисбатан орттирилган чидамлилик классик бифункционал алкилловчи воситаларга нисбатан сезиларли кесишма чидамлиликни келтириб чиқармаган, тримеламол ва формальдегид эса ДНК–оксил кросс-боғланишларининг юқори даражасини чақирган. Тримеламолга чидамлилик формальдегидга кесишма чидамлилик билан мос тушгани боис, формальдегид ажралиши унинг цитотоксиклигида муҳим омил бўлиши мумкин; глутатион даражасининг пасайиши эса тримеламол ва формальдегиднинг цитотоксиклигига таъсир қилмаган [5]. Тримеламолнинг барқарор аналоглари — СВ 7646 (бис-N-(гидроксиметил)триметилмеламин) — клиникагача бўлган босқичда ишлаб чиқилган [6].

Хулоса. Алкилловчи 1,3,5-триазинларнинг таъсир механизми бир хил эмас: гексаметилмеламин жигарда N-деметилланишдан кейин фаоллашадиган пролекарство бўлиб, унинг аниқ цитотоксик механизми тўлиқ ойдинлашмаган, тримеламол эса метаболик фаоллашувсиз ДНК кросс-боғланишлари ва формальдегид ажралиши орқали таъсир қилиши мумкин. Классик алкилловчи воситаларга нисбатан кесишма чидамлилик бўлмаслиги N-(гидроксиметил)меламинларни стандарт терапияга чидамли ўсмаларда қўллаш учун истиқболли қилади. Хужайранинг ДНК репарацияси тизимлари ва метаболизм ферментлари фаоллигининг бу бирикмаларга сезувчанликдаги ролини аниқлаш учун қўшимча тадқиқотлар зарур.

Адабиётлар

1. Vergote I, Himmelman A, Frankendal B, Scheistroen M, Vlachos K, Trope C. Hexamethylmelamine as second-line therapy in platin-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1992;47:282–286.
2. Keldsen N, Havsteen H, Vergote I, Bertelsen K, Jakobsen A. Altretamine (hexamethylmelamine) in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: a phase II study. *Gynecol Oncol.* 2003;88(2):118–122.
3. Malik IA. Altretamine is an effective palliative therapy of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2001;31(2):69–73.
4. Damia G, D'Incalci M. Clinical pharmacokinetics of altretamine. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(6):439–448.
5. Coley HM, Brooks N, Phillips DH, Hewer A, Jenkins TC, Jarman M, Judson IR. The role of the N-(hydroxymethyl)melamines as antitumour agents: mechanism of action studies. *Biochem Pharmacol.* 1995;49(9):1203–1212.
6. Coley HM, Jarman M, Brooks N, Kubota T, Goddard PM, Jones M, Lee N, Owens MD, Halbert GW, Judson IR. Pre-clinical development of the anti-tumour agent CB 7646, bis N-(hydroxymethyl) trimethylmelamine, a stable analogue of trimelamol. *Int J Cancer.* 1996;68(3):356–363.