



## Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов

**Курбанова М.А.**

Доцент кафедры Медицинская и биологическая химия  
Ташкентского Государственного Медицинского Университета

**Хакимов С.А.**

Студент 1-лечебного факультета  
Ташкентского Государственного Медицинского Университета

**Аннотация.** В статье рассмотрены современные подходы к снижению токсичности и повышению избирательности действия лекарственных препаратов на примере углеводных аналогов нитрозометилмочевины. Показано, что введение углеводных фрагментов в структуру биологически активных соединений (N- гликозилирование) приводит к существенному снижению общей токсичности препаратов, увеличению их водорастворимости и изменению спектра фармакологической активности. Особое внимание уделено влиянию природы моносахаридного носителя на токсичность и избирательность действия цитотоксических агентов. Приведены данные фармакотоксикологических исследований, подтверждающие перспективность углеводсодержащих производных нитрозометилмочевин для создания малотоксичных и избирательно действующих противоопухолевых препаратов.

**Ключевые слова:** лекарственные препараты, токсичность, избирательность действия, N-гликозилирование, углеводные производные, нитрозометил-мочевина, противоопухолевые средства, моносахариды, биологическая активность

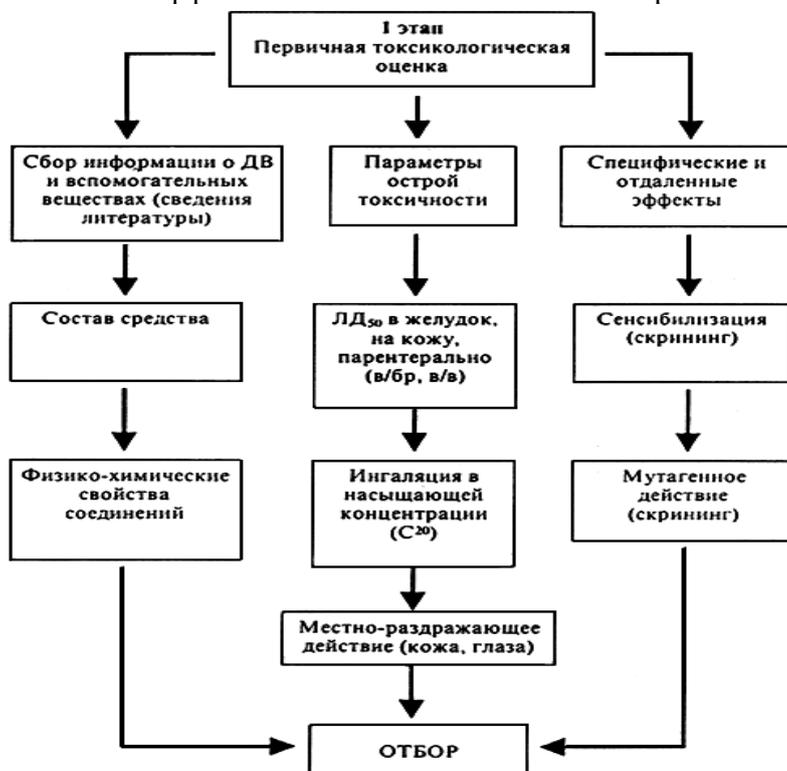
Одной из актуальных проблем современной медицинской и фармацевтической химии является высокая токсичность многих лекарственных препаратов, сопровождающаяся развитием побочных эффектов и ограничивающая их широкое применение в клинической практике. Особенно остро данная проблема проявляется при использовании противоопухолевых средств, для которых характерна выраженная цитотоксичность и низкая избирательность действия.

Одним из перспективных направлений снижения токсичности лекарственных соединений является модификация их структуры путем введения углеводных фрагментов. Установлено, что гликозилирование биологически активных веществ способствует уменьшению их токсичности, повышению водорастворимости, а также изменению проницаемости через клеточные мембраны. Кроме того, связывание лекарственных соединений с моно-, олиго- и полисахаридами может приводить к увеличению продолжительности их действия и улучшению фармакокинетических характеристик [1-3].

Особый интерес представляют углеводсодержащие производные нитрозометилмочевин — соединений, обладающих выраженной противоопухолевой активностью, но характеризующихся высокой общей токсичностью. Экспериментальные исследования показывают, что N-гликозилирование нитрозометилмочевины позволяет значительно снизить ее токсичность и изменить спектр биологического действия. При этом важную роль играет природа моносахаридного носителя, определяющая избирательность действия цитотоксического агента [4-6].



Целью данной работы является анализ путей снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов на основе углеводных аналогов нитрозометилмочевины, а также оценка перспектив использования N-гликозилирования в создании новых эффективных и малотоксичных лекарственных средств.



Многие лекарственные препараты проявляют высокую токсичность и оказывают ряд побочных действий, что препятствует широкому использованию их в медицинской практике. Известно, однако, что введение углеводных остатков в структуру биологически активных соединений приводит к резкому снижению их токсичности, что позволяет рекомендовать метод гликозилирования физиологически активного соединения (или его отдельных фрагментов) по гликозидному центру сахаров как один из возможных путей получения малотоксичных лекарственных средств. Гликозилирование приводит также к увеличению водной растворимости препаратов. Водорастворимые гликозиды ряда сульфамидных препаратов были впервые получены авторами, однако они оказались гидролитически неустойчивыми и непригодными для использования. Имеются основания полагать, что гликозилирование позволит изменить проницаемость физиологически активных соединений через клеточные мембраны, а привязывание этих соединений к олиго- и полисахаридам увеличит продолжительность жизни лекарственных препаратов [7-9].

В последние годы проявился интерес к синтезу препаратов пролонгированного действия на основе полимерных материалов. Для пролонгирования могут быть использованы самые разнообразные синтетические и природные полимеры. Важнейшее требование для препаратов пролонгированного действия – биосовместимость полимерного носителя с форменными элементами крови и специфическими биополимерами клеточных структур. В качестве природных полимерных носителей были рекомендованы растительные полисахариды, такие как целлюлоза, пектины, альгиновая кислота.

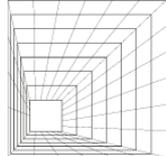
Одной из перспективных задач следует назвать синтез медицинских препаратов,



в которых полимерный носитель выполняет функции “проводника” лекарственного вещества через иммунные и мембранные барьеры организма. Для ее решения можно использовать природные и синтетические олиго- и полисахариды, подобные по своей структурной организации природным биополимерам (антигенным полисахаридам, фрагментам групповых веществ крови, гликопротеинам и гликолипидам).

Проведенные работы показали, что при создании малотоксичных углеводсодержащих лекарственных средств с ценными терапевтическими свойствами возникают проблемы устойчивости гликозилированных препаратов, биотрансформации их в животных организмах, а также подбора стыковочных звеньев, при помощи которых осуществляется привязка лекарственного соединения к сахарам. Для решения этих проблем представляется перспективным использовать производные гликозилмочевины [10-11]. Хотя мочевина и не подвергается обменным биохимическим превращениям, однако при введении в кровь человека и животных она увеличивает интенсивность оттока жидкостей из тканей, что позволило рекомендовать ее в качестве дегидратирующего средства. Известны и другие сферы ее применения в медицинской практике, однако как химиотерапевтическое средство мочевина сама по себе обладает весьма скромными возможностями в отличие от ее производных, обладающих разнообразными фармакологическими свойствами. Производные мочевины используют в качестве снотворных и наркотических средств, для лечения гликемии, диабета, гельминтозных заболеваний и т.д. Обращает на себя внимание широкая распространенность мочевиного фрагмента среди природных биологически важных соединений, в частности, производных пиримидинового ряда (цитозина, урацила, тимина), производных изоаллоксазина, кофеина, мочевой кислоты и т.д. Поэтому развитие экспериментальных и теоретических исследований в области углеводсодержащих производных со структурными фрагментами мочевины и ее гетероаналогов позволит прояснить ряд важных вопросов реакционной способности природных соединений. В этом плане карбамидные производные по гликозидному центру моносахаридов являются интересными модельными объектами при изучении не только молекулярных механизмов кислотно-основного и нуклеофильного катализа реакций сахаров, но и в создании устойчивых, малотоксичных, гидролитически устойчивых лекарственных препаратов. Например, производные сахаров с N-нитрозо-N-алкилкарбамидными фрагментами, заслуживают особого внимания ввиду их исключительно важной роли в химиотерапии раковых заболеваний. Интерес к соединениям этого класса возник в начале 60-х годов после открытия высокой антилейкемической активности 1-метил-1-нитрозо-3-нитрогуанидина (I) и 1-метил-1-нитрозомочевины (II) (схема). В эти же годы из культуральной жидкости стрептомицина был выделен антибиотик стрептозотоцин (III), структура которого была доказана встречным синтезом из тетра-О-ацетил-D-глюкозиламина и метилизоцианата с последующим нитрозированием и дезацетилированием продукта конденсации [11].

Открытие стрептозотоцина и установление спектра его терапевтического действия (антибиотического, противоопухолевого и др.) стимулировало дальнейшие экспериментальные исследования в области синтеза и испытания на биологическую активность разнообразных углеводсодержащих N-производных мочевины. В поисках путей получения избирательно действующих противоопухолевых средств с высокой растворимостью в воде и малой токсичностью были разработаны методы синтеза N-нитрозопроизводных карбамидов сахаров с различным расположением N-нитрозомочевинных фрагментов в углеводном кольце, разнообразными заместителями и углеводными остатками [12].



Сравнительными фармакотоксикологическими исследованиями установлено, что присоединение N-нитрозо-N-метилмочевины по гликозидному центру моносахаридов приводит к резкому снижению токсичности противоопухолевого препарата и к изменению спектра его действия по отношению к ряду экспериментальных опухолевых моделей. Показано также, что токсичность и избирательность действия углеводных аналогов нитрозометилмочевины существенно зависят от природы моносахаридного носителя цитоксического агента, что открывает возможность направленного регулирования фармакологических свойств в противораковых препаратах путем изменения структуры углеводного блока.

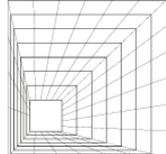
Для изучения влияния природы углеводного, носителя на общую токсичность и биологическую активность препаратов был разработан новый способ получения моносахаридных производных нитрозометилмочевин. Противоопухолевые свойства изучали путем сопоставления кинетики роста опухолей у контрольных и экспериментальных животных, сравнения сроков жизни животных, регистрации доли излеченных животных, а также определения степени ингибирования развития опухолевого процесса. Эксперименты с мышами показали, что N-гликозилирование нитрозометилмочевины приводит к снижению количественной токсичности препаратов, например, LD<sub>50</sub> нитрозометилмочевины (15 мг/кг), углеводного производного нитрозометилмочевины (1800 мг/кг) и стрептозоцина (275 мг/кг) [13].

Различие в токсичности двух углеводных препаратов стрептозоцина и углеводного производного нитрозометилмочевины можно было бы отнести за счет разных мест привязки цитостатика в углеводном кольце. Однако при дальнейшем изучении токсичности углеводных производных нитрозометилмочевин выяснилось, что на величину общей токсичности оказывает влияние не место привязки цитоксического фрагмента, а природа моносахаридного остатка.

Таким образом, данные по изучению биологической активности углеводных производных нитрозометилмочевин свидетельствует о том, что N-гликозилирование является одним из перспективных подходов к направленной модификации известных медицинских препаратов с целью создания на их основе перспективных лекарственных средств.

### Литература

1. Dwek R.A. Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars in Biological Systems // *Chemical Reviews*. – 2016. – Vol. 116(3). – P. 1480–1508.
2. Varki A., Cummings R.D., Esko J.D. et al. Essentials of Glycobiology. – 3rd ed. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2017.
3. Gabius H.-J., Roth J. An Introduction to the Sugar Code // *Chemical Reviews*. – 2017. – Vol. 117. – P. 1441–1495.
4. Mammen M., Choi S.-K., Whitesides G.M. Polyvalent interactions in biological systems: implications for drug design // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – Vol. 56. – P. 1528–1546.
5. Wang L.X., Lomino J.V. Emerging technologies for making glycosylated drugs // *ACS Chemical Biology*. – 2018. – Vol. 13(5). – P. 1149–1163.
6. Zhang Z., Wu J., Zhang J. Glycosylation improves drug selectivity and reduces toxicity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 157. – P. 88–102.
7. Chen X., Varki A. Advances in glycosylation strategies for therapeutic agents // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2019. – Vol. 18. – P. 713–730.
8. Bertozzi C.R., Kiessling L.L. Chemical glycobiology in drug discovery // *Science*. – 2019. –



---

Vol. 364(6446). – P. 1247–1252.

9.Li Y., Huang X. Glycosylated anticancer agents: design and biological activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – Vol. 30(6). – P. 126945.

10.Zhao Y., Zhang M., Li J. Carbohydrate-based drug delivery systems for cancer therapy // *Carbohydrate Polymers*. – 2020. – Vol. 241. – P. 116355.

11.Rademacher C., Paulson J.C. Glycan-mediated targeting strategies in chemotherapy // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2021. – Vol. 62. – P. 76–83.

12.Gao H., Liu J., Li Y. Glycosylated prodrugs as a strategy to improve pharmacological profiles // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 65(14). – P. 9856–9872.

13.Krasnova L., Wong C.-H. Advances in glycosylation and glycoconjugate drug design // *Annual Review of Biochemistry*. – 2023. – Vol. 92. – P. 483–510.