

*А.В. Пышинский, Д.А. Малявко*  
**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ МЕСНЫ И ПРОДУКТОВ  
ЕЁ ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ IN SILICO**

*Научный руководитель: канд. фарм. наук, доц. Р.И. Лукашов*  
*Кафедра фармацевтической химии*  
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A.V. Pyshinskiy, D.A. Maliavko*  
**PREDICTION OF THE TOXICITY OF MESSA AND PRODUCTS  
OF ITS CHEMICAL DESTRUCTION IN SILICO**

*Tutor: PhD in Pharmacy, associate professor R.I. Lukashou*  
*Department of Pharmaceutical chemistry*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Для крыс при пероральном применении было выявлено повышение  $DL_{50}$  для этилпроизводного месны (*продукт 1*) и понижение  $DL_{50}$  в случае натриевой соли этандисульфоновой кислоты (*продукт 2*) по сравнению с  $DL_{50}$  месны (466,65 мг/кг) при моделировании с помощью программного обеспечения Toxicity Estimation Software Tool. Таким образом, *продукт 1* является производным месны с пониженной токсичностью, а *продукт 2* имеет повышенную прогнозируемую токсичность.

**Ключевые слова:** месна, токсичность, деструкция, прогнозирование.

**Resume.** In rats, an increase in  $DL_{50}$  for ethyl mesna (Product 1) and a decrease in  $DL_{50}$  for sodium ethanedisulfonic acid (Product 2) was found when administered orally compared to the  $DL_{50}$  of mesna (466.65 mg/kg) when modeled with Toxicity Estimation software. software tool. Thus, product 1 is a mesna derivative with reduced toxicity and product 2 has an increased predicted toxicity.

**Keywords:** mesna, toxicity, destruction, prediction.

**Актуальность.** Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности в мире, в том числе в Республике Беларусь. По данным ВОЗ за 2021 год онкологические заболевания стали причиной смерти почти каждого шестого умершего. Для лечения этих заболеваний используются цитостатические лекарственные средства, которые являются химиотерапевтическими средствами и обладают высокой токсичностью для здоровых людей, что обусловлено низкой селективностью действия в отношении здоровых тканей по сравнению с опухолевыми клетками. Отходы цитостатических лекарственных средств можно утилизировать путем сжигания, захоронения на специальных полигонах или пиролиза. Однако эти методы несут с собой риск загрязнения окружающей среды в связи с попаданием токсичных выбросов в атмосферу, почву или водоемы. При этом до процесса термической деструкции цитостатических лекарственных средств они могут храниться до полугода и более, ожидая момента термической утилизации, что, безусловно, актуализирует поиск новых методов утилизации данной группы препаратов для временного или постоянного снижения токсичности в отношении здоровых людей и окружающей среды [1, 2].

Противоопухолевые средства, их производные и антидоты можно подвергнуть химической деструкции, которая позволит уменьшить токсичность образующихся продуктов и хранить их как более безопасных дериватов до термической деструкции.

При этом использование метода сжигания требует сокращения времени утилизации, поэтому предпочтительно снижение температур плавления и кипения у продукта химической дериватизации.

На первом этапе исследования токсичность можно спрогнозировать *in silico*, при помощи программного обеспечения Toxicity Estimation Software Tool. Данная программа была разработана Агентством по охране окружающей среды США [4].

В качестве объекта исследований выбрано лекарственное средство месна, которое используется для снижения риска развития геморрагического цистита, а также в качестве дополнительного компонента при химиотерапии с использованием ифосфамида и циклофосфамида.

Месна – антидот акролеина, метаболита противоопухолевых средств из группы оксазафосфоринов, который оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку мочевого пузыря. Защитные свойства месны обусловлены взаимодействием с двойной связью молекулы акролеина, что приводит к образованию стабильного нетоксичного тиоэфира. Уменьшая уротоксические эффекты оксазафосфоринов, месна не ослабляет их противоопухолевого действия.

Месна, будучи свободным тиолом, самоокисляется, превращается в дисульфид месны (димесна), являющийся единственным метаболитом. Димесна остается во внутрисосудистом пространстве и быстро транспортируется в почки. В эпителии почечных канальцев димесна снова восстанавливается до свободного тиолового соединения, которое может вступать в химическую реакцию с токсичными метаболитами оксазафосфоринов в моче [3].

**Цель:** при помощи компьютерного моделирования спрогнозировать предполагаемую токсичность месны и продуктов её химической деструкции.

**Задачи:**

1. Спрогнозировать возможные пути химической деструкции месны.
2. Получить данные по предполагаемой токсичности (в частности,  $DL_{50}$  для крыс при пероральном применении) месны и продуктов ее химической деструкции при помощи программного обеспечения Toxicity Estimation Software Tool.
3. На основании сравнительного анализа спрогнозированных  $DL_{50}$  для месны и продуктов ее деструкции сформулировать заключение о перспективности применения метода химической деструкции месны для понижения ее токсичности.

**Материал и методы.** Объектом исследования являлось лекарственное средство месна (2-меркаптоэтансульфонат натрия). Для модификации структуры и оценки предполагаемой токсичности образующихся продуктов предложены следующие химические реакции:

- 1) алкилирование тиольной группы с образованием этилпроизводного месны;
- 2) окисление тиольной группы до соли дисульфоновой кислоты.

Оценку предполагаемой токсичности исходного вещества и продуктов реакций провели с помощью программного обеспечения Toxicity Estimation Software Tool по  $DL_{50}$  для крыс при пероральном применении.

Построение структурных формул исходного вещества и продуктов его деструкции проводили в программе Chemoffice.

**Результаты и их обсуждение.** При проведении реакции алкилирования месны предполагаемым продуктом является 2-этилмеркаптосульфонат натрия,  $DL_{50}$  для которого при прогнозировании *in silico* составила 991,51 мг/кг.

С другой стороны, при проведении реакции окисления тиольной группы месны предполагаемым продуктом реакции является натриевая соль этандисульфоновой кислоты, для которой при прогнозировании  $DL_{50}$  составила 346,79 мг/кг.

Прогнозируемая  $DL_{50}$  для месны составила 466,65 мг/кг. Результаты представлены в таблице 1.

**Табл. 1.** Показатели прогнозируемой токсичности *in silico* месны и продуктов ее химической деструкции [4]

Название соединения	Формула продукта	$DL_{50}$ (мг/кг)
Месна		466,65
Этилпроизводное месны (продукт 1)		991,51
Натриевая соль этандинисульфоновой кислоты (продукт 2)		346,79

Представленные в таблице 1 значения указывают, что в ходе химической реакции алкилирования прогнозируемая токсичность продукта уменьшается в 2,1 раза. При проведении химической реакции окисления, напротив, токсичность продукта возрастает в 1,4 раз по сравнению с месной [4].

#### **Выводы:**

1. Потенциальными путями возможной химической деструкции месны являются реакции окисления тиольной группы до образования соли дисульфоновой кислоты и алкилирования тиольной группы с образованием этилпроизводного месны.

2. В ходе прогнозирования токсичности месны и продуктов ее химической деструкции *in silico*  $DL_{50}$  для крыс при пероральном применении получили следующие результаты: а) месна – 466,65 мг/кг, б) этилпроизводное месны – 991,51 мг/кг, в) натриевая соль этандисульфоновой кислоты – 346,79 мг/кг.

3. Сравнительный анализ спрогнозированных  $DL_{50}$  для месны и продуктов ее деструкции указывает на возможность проведения реакции алкилирования для снижения токсичности месны.

#### **Литература**

1. www.who.int [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/health-care-waste>. — Дата доступа : 13.05.2022.

2. [www.ecoidea.by](https://www.ecoidea.by/ru/media/1788) [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://www.ecoidea.by/ru/media/1788>. — Дата доступа : 13.05.2022.

3. Видаль. Справочник лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://www.vidal.ru/>. — Дата доступа : 13.05.2022.

4. Toxicity Estimation Software Tool [Электронный ресурс] // United States Environmental Protection Agency. — Mode of access : <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimationsoftware-tool-test>. — Дата доступа : 13.05.2022.