

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 4. С. 108-117

Обзорная статья

УДК 615.01. 60. 606.

DOI:<https://doi.org/10.17816/phf99672>

Биодизайн как цивилизационный вызов современной фармацевтике

© 2022 А. И. Тюкавин¹, Н. А. Арсениев¹, М. А. Студнева^{2,5}, В. С. Медведева⁴, С. В. Сучков^{2,3,5}

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Московский государственный университет пищевых производств Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия

³Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации Москва, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵Европейская ассоциация прогностической, профилактической и персонализированной медицины, Брюссель, Европейский Союз

Автор, ответственный за переписку:
Александр Иванович Тюкавин,
alexander.tukavin@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В обзоре обсуждается роль методологии фарм- и драг-дизайна в развитии высокотехнологичного сегмента разработки и получения оригинальных лекарственных препаратов для персонализированной и прецизионной медицины. Освещены актуальные вопросы использования в фармацевтике предиктивно персонализированного инструментария для прецизионной медицины. Показаны новые возможности и перспективы повышения эффективности лекарственных препаратов, созданных на основе фармдизайна. Обсуждаются оригинальные подходы стандартизации и воспроизводимости эффектов новых ЛП на доклиническом этапе с помощью микрофлюидных биоконструкций – систем «органов-на-чипе». Показана актуальность совершенствования вузовских учебных программ подготовки специалистов в области молекулярного конструирования лекарств (драг-дизайна), гармонизированных с динамично развивающимися биотехнологиями в фармацевтике, а также потребностями отечественного здравоохранения в оригинальных лекарственных средствах для ППМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биофармацевтика, фармдизайн, персонализированные лекарственные средства, фармдизайн доклинических исследований, система «орган-на-чипе», программы подготовки драг- и фармдизайнеров

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛП – лекарственные препараты;

ППМ – персонализированная и прецизионная медицина;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

R&D – исследования и разработки;

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов;

ЛС – лекарственные средства;

СД1 – сахарный диабет первого типа;

БАД – биологически активные добавки;

РНК – рибонуклеиновая кислота.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтика (а с учетом последних инноваций и трендов – биофармацевтика) является одной из наиболее перспективных отраслей, имеющих научно-промышленный потенциал для инновационного развития.

Биофармацевтика – это отрасль промышленности и научных исследований, основанная на технологиях получения (для последующего использования в терапевтических и/или профилактических целях) сложных макромолекул, идентичных существующим в живых системах, с использованием методов рекомбинантных ДНК, гибридизации и культивирования клеток.

Вторжение в традиционно инженерные области фармацевтической биологии подвигло ведущие биофармацевтические компании мира реформировать научные изыскания и технологические процессы с учетом этого вызова времени. В фармацевтике стала быстро развиваться технологическая концепция, известная как биодизайн. Перспективность использования такого направления развития биофармацевтической индустрии была подтверждена безусловными успехами в разработке и создании уникальных лекарственных препаратов и прецизионных технологий их масштабирования [1, 2].

Отечественная фармацевтика быстро внедрила на своих предприятиях передовые биотехнологии, что привело к появлению в Российской Федерации продуктов нового поколения – высокоэффективных лекарств и биоматериалов, созданных на основе последних достижений науки. Инновационному развитию отечественной фармацевтики способствовал и разворот системы российского здравоохранения в направлении новой модели развития – персонализированной и прецизионной медицины

Перспектива дальнейшего развития отечественной биофармацевтики неразрывно связана с решением проблем, которые стоят перед ППМ с одной стороны, и необходимостью в полной мере использовать технологический потенциал неизвестных ранее областей естественнонаучных знаний с другой (рис. 1).

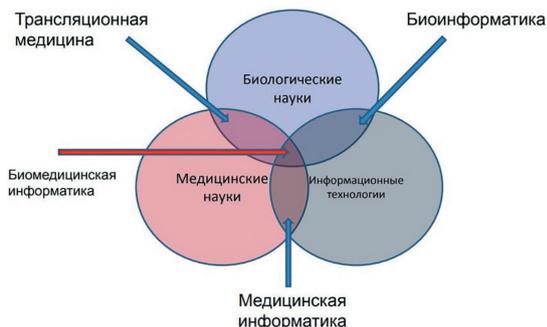


Рис. 1. Новые понятия на стыке наук
Fig. 1. Various concepts at the intersection of sciences

БИОДИЗАЙН И ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИКА

В вопросах создания новых лекарственных препаратов отечественная фармацевтика существенно отстает от мировых лидеров. Доля оригинальных препаратов в общем количестве лекарств, зарегистрированных в Российской Федерации, в течение последнего десятилетия имеет устойчивую тенденцию к снижению (рис. 2).

Среди всех отечественных инновационных лекарств, зарегистрированных с 2010 по 2019 гг., в список жизненно необхо-

димых и важнейших лекарственных средств, утвержденный Правительством РФ, было включено шесть лекарственных препаратов [3]. За этот же период количество препаратов с новым действующим веществом, зарегистрированных в нашей стране, в среднем составляло не более трех за год (рис. 3).

В странах Евразийского экономического союза основные инвестиции в разработку, создание, выведение на рынок новых препаратов вкладываются российскими производителями. Лидерами среди них являются международная инновационная биотехнологическая компания полного цикла



Рис. 2. Доля оригинальных препаратов в общем числе лекарств, зарегистрированных в РФ в период с 2010 по 2019 гг. [3]
Fig. 2. The share of original drugs in the total number of drugs registered in the Russian Federation in the period from 2010 to 2019 [3]

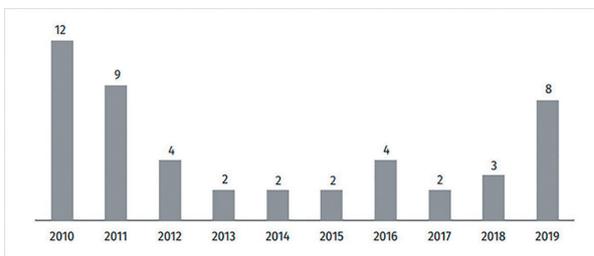


Рис. 3. Количество зарегистрированных в РФ препаратов с новым действующим веществом, разработанных отечественными исследователями [3]
Fig. 3. The number of drugs with a new active ingredient, registered in the Russian Federation, developed by domestic researchers [3]

«Биокад», группа высокотехнологичных фармацевтических компаний «ХимРар», а также группа компаний «Биопроект».

При этом одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США только в 2019 г. получили 48 новых препаратов, разработанных ведущими мировыми производителями биофармацевтических продуктов. Среди них доминируют онкологические препараты (23%). За ними следуют лекарственные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний (19%) и гематологические препараты (13%), а также лекарства для лечения инфекционных заболеваний (10%) [4]. Такие биофармацевтические гиганты как Novartis, Roche, Merck & Co., Pfizer, Sanofi, Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Astra Zeneca инвестируют в R&D-разработки для фармацевтики и биотехнологии не менее 20% своих многомиллиардных бюджетов.

Важным фактором успеха на пути создания инновационных препаратов для лечения актуальных мультифакторных (онкологических, аутоиммунных и др.) и генных (спинальная мышечная атрофия и др.) заболеваний является многолетнее внимание иностранных производителей к скринингу и селекции природных и биоинженерных мишеней, а также поддержка и развитие нового в биофармацевтике направления – биодизайна.

Биодизайн – это метод решения сложных медико-биологических проблем путем комплексного использования прорывных достижений в смежных областях естествознания. В первую очередь в молекулярной и системной биологии, геномной и тканевой инженерии, биоинформатики, микрофлюидики. Производным биодизайна является фармдизайн. Фармдизайн – это методология создания инновационных ЛС – от выявления молекулярных регуляторов ключевых звеньев патогенеза заболевания, расшифровки их химической природы, визуализации и синтеза биоподобных аналогов до исследований на доклиническом и клиническом этапах, валидации пилотного биопрепарата и выбора оптимальной технологии промышленного масштабирования лекарств.

ИНСУЛИН: ОТ НЕОЧИЩЕННОГО ЭКСТРАКТА ДО СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРИРОДОПОДОБНОГО АНАЛОГА ГОРМОНА ЧЕЛОВЕКА

Яркой иллюстрацией важнейшей роли междисциплинарного подхода и фармдизайна в получении оригинальных лекарственных препаратов является история создания инсулина. Инсулинотерапия с начала прошлого века и по настоящее время остается основным методом лечения диабета, в основе развития которого лежит торможение эндокринной функции клеток поджелудочной железы и развившегося вследствие этого абсолютного дефицита инсулина в крови. Стратегической целью терапии этого заболевания является максимально возможная фармакоимитация физиологической секреции инсулина для поддержания концентрации глюкозы в пределах оптимальных значений для нормальной жизнедеятельности организма человека [5].

Более 100 лет назад, в октябре 1920 г., Фредерик Бантинг связал развитие сахарного диабета с нарушением продукции гормона, секретлируемого эндокринными клетками поджелудочной железы. В последующих экспериментах на животных и на человеке, страдающих тяжелой формой сахарного диабета, он подтвердил справедливость этой блестящей идеи. Всего через три года он был отмечен мировым сообществом Нобелевской премией в области физиологии или медицины. В 1926 г. Дж. Абель и В. Дю-Виньо получили инсулин в кристаллическом виде, а в конце 30-х годов инсулин как ЛП из животного сырья был впервые одобрен FDA. Полностью аминокислотную последовательность инсулина расшифровал Фредерик Сэнгер, за что в 1958 г. был удостоен Нобелевской премии по химии. Результаты исследования Ф. Сэнгера открыли «столбовую дорожку» к получению инсулина без использования животного сырья.

В Национальном медицинском центре Калифорнии в 1979 г. в течение нескольких месяцев были синтезированы гены, кодирующие обе цепи человеческого инсулина. С помощью плазмиды синтетические гены были внедрены в геном кишечной палочки. Была разработана биотехнология получения полипептидов отдельных цепей гормона, которые затем соединяли в полноценные молекулы инсулина. В последующем, за счет внедрения в технологию метода обратной транскриптазы, стали осуществлять биосинтез молекулы проинсулина. В течение года в лабораториях было наработано количество инсулина, достаточное для проведения доклинических испытаний и клинических исследований. Последние заняли два года и завершились в 1982 г. разрешением FDA на выпуск и применение первого генно-инженерного инсулина человека в клинической практике лечения сахарного диабета [5].

Для окончательной победы над ранее смертельным заболеванием требовалось создать, по меньшей мере, две группы препаратов, имитирующих короткие эффекты инсу-

лина во время приема пищи и базальную секрецию на протяжении всего остального времени (рис.4).

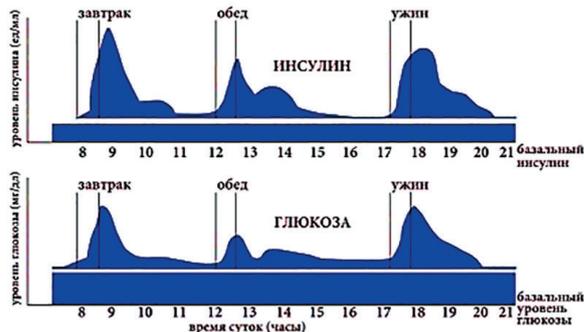


Рис. 4. Нормальная физиологическая секреция инсулина
Fig. 4. Normal physiological insulin secretion

Эта проблема была успешно решена в результате комплексной работы молекулярных биологов, химиков, молекулярных конструкторов лекарств, биотехнологов, биоинформатиков и медиков. В результате появились синтетические инсулины с коротким (прандиальным) и пролонгированным (базальным) эффектами. В 1996 году FDA одобрила синтетический аналог рекомбинантного человеческого прандиального инсулина. В начале нового столетия признание получили рекомбинантный препарат базального инсулина, а с 2015 г. в эндокринологическую практику внедрено второе поколение этого лекарственного средства.

Одной из важнейших содружественных разработок биодизайнерского направления в лечении пациентов с СД1 стало создание технологии инсулинотерапии с помощью электронной помпы. Было создано устройство, автоматически измеряющее концентрацию глюкозы в крови каждые пять минут и способное при необходимости самостоятельно вводить инсулин. Оно представляет собой небольшой инжектор, размещенный на поясе человека, страдающего диабетом, с помощью которого инсулин вводится в организм в прандиальном и базальном режимах. В отличие от метода многократных ежедневных инъекций, в электронном инжекторе используется только один инсулин – короткого или ультракороткого действия. Быстродействующий инсулин вводится в точных дозах в круглосуточном режиме, обеспечивая потребности организма в глюкозе. В 2017 г. FDA одобрила инсулиновую помпу MiniMed 670G от Medtronic (рис. 5).

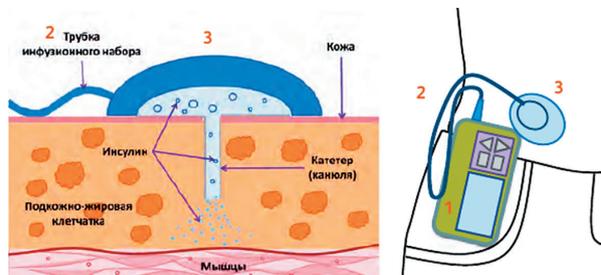


Рис. 5. Инсулиновая помпа (электронный шприц). Слева – схема устройства инжектора инсулина. Справа – расположение устройства на теле человека. 1 – помпа с резервуаром; 2 – инфузионная система; 3 – канюля/катетер [6]

Fig. 5. Insulin pump (electronic syringe). On the left is a diagram of the insulin injector device. On the right is the location of the device on the human body. 1 – pump with reservoir; 2 – infusion system; 3 – cannula / catheter [6]

В нашей стране инсулины отечественных производителей занимают 4-5% рынка. Причем отечественные компании выпускают инсулин на основе субстанции, приобретаемой за рубежом. Исключение составляет компания «Герофарм-Био», которая с начала нового столетия осуществляет промышленное производство препарата полного цикла – от создания первичной субстанции генно инженерного инсулина человека до выпуска на ее основе готовых лекарственных форм. Обращает на себя внимание, что компания «Герофарм-Био» за короткое время по своей инновационности вошла в пятерку конкурентоспособных производителей инсулина в мире.

КОНСТРУИРОВАНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ЛП И BIOTEХНОЛОГИЧЕСКИХ УСТРОЙСТВ ДЛЯ ППМ

Роль эвристической составляющей в процессе разработки и создания оригинальных лекарств уменьшилась, поскольку производство инновационных биопродуктов стало научно обоснованной технологией. Именно технологичность процесса рождения новых препаратов неуклонно приближает фармацевтику к получению идеального лекарства («золотой пули»), обладающего минимальными побочными эффектами и действующего на причину и/или ведущие механизмы развития болезни.

Лекарства нового поколения для ППМ – это препараты направленного (таргетного) действия. Они создаются на основе знаний о роли и природе молекул-мишеней в организме, создания и подбора к ним лигандов, придания препарату безопасной для организма лекарственной формы. Последняя (как правило – наноконструкция) обеспечивает доставку лекарства к внутриклеточному молекулярному объекту терапии, который выступает в качестве «мотора» развития патологического процесса (опухольный рост, нейродегенерация, аутоиммунный процесс и др.).

Драг-дизайн. Для разработки и создания оригинальных фармакологических препаратов применяется технология, получившая название драг-дизайн (drug – лекарство, design – проектирование, конструирование). Под драг-дизайном понимают направленную разработку новых лекарственных препаратов с заранее заданными фармакологическими свойствами, а специалисты, его осуществляющие, называются драг-дизайнерами.

При разработке дизайна нового препарата учитывают, что клетки-мишени пораженных болезнью органов или тканей всегда находятся в окружении здоровых тканевых элементов, которые не должны стать объектами «атаки» лекарственных препаратов.

Первая задача, которая стоит перед драг-дизайнером, заключается в необходимости распознавания наноносителям лекарства своей клетки-мишени (выделяя ее из микроокружения).

Вторая задача связана с поиском оптимальных путей воздействия будущего препарата на клетку посредством биомаркеров (как правило, рецепторов или звеньев сигнальных путей).

Третья задача – попадание лекарства внутрь желаемой структуры (например, в ядро). Для этого у нанотранспортера должен быть «адрес». Например, аминокислотная последовательность. Он должен быть опознан системами внутриклеточных сигнальных каскадов, а сама конструкция отправлена в конечную точку воздействия, т.н. «хоуминг-сайт».

Четвертая задача связана с последующими эффектами препарата и биодegradацией наноконструкции-транспортера, доставившего лекарство в клетку.

Последняя задача продиктована необходимостью создания модульной наноконструкции, предусматривающей замену ее отдельных компонентов в зависимости от решаемой задачи.

Фармдизайн – это методология создания инновационных ЛС на основе междисциплинарного способа решения задачи. Специалист в области фарм-дизайна является обладателем базовых умений и навыков применения методов биомедицинской инженерии, геномной и тканевой инженерии, микрофлюидики, 3-D аддитивных технологий, а также биоинформатики. Он управляет процессами и технологиями создания лекарства, формирует оптимальную междисциплинарную профессиональную среду для решения конкретных практических задач. Фармдизайнер планирует дорожную карту процессов создания таргетных ЛП (от выбора перспективных молекул, получения активных фармацевтических субстанций до прогноза востребованности препарата в его оптимальной лекарственной форме на рынке). Такой специалист разрабатывает формат пилотных образцов конечного продукта (лекарственных таргетных препаратов, высокоинформативных диагностических маркеров и др.) и делает прогноз характеристик и эффектов будущего ЛП. На фармдизайнера возлагается функция целевого отбора компонентов конструирования лекарственного продукта в целях доклинических, а далее – клинических исследований, с последующей экспертной оценкой безопасности и эффективности лекарства в целом. Этот специалист владеет умениями и навыками организации широкомасштабных клинических исследований конечного продукта с последующей оценкой его ценности на фармацевтическом рынке для самых разных областей практической медицины.

В передовых биофармацевтических компаниях мира уже пришли к твердому убеждению, что именно уникальному триумвирату «биодизайн – биоинженерия – трансляционные разработки» как инновационному оператору принадлежит ведущая роль в развитии высокотехнологичных секторов биоиндустрии на протяжении ближайших десятилетий. Лидеры мировой биоиндустрии очень быстро осознали стратегическую важность внедренческой деятельности принципиально новой генерации знаний в практику. Только в США к 2012 году было создано 60 высокотехнологичных центров, осуществляющих дизайнерские и трансляционные разработки в сфере биофармацевтики. Результаты и перспективы развития нового подхода в биоиндустрии, в том числе и для здравоохранения, представлены на рис. 6.

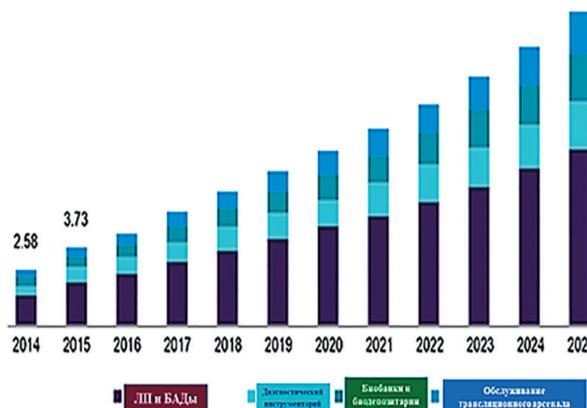


Рис. 6. Динамика среднегодовых темпов мирового роста дизайнерских трансляционных разработок в сфере биоиндустрии
 Fig. 6. Dynamics of the average annual growth rates of design translational developments in the bioindustry

СОВРЕМЕННЫЕ ЛП, СОЗДАВАЕМЫЕ НА ТРАНСДИСЦИПЛИНАРНОЙ ОСНОВЕ

Персонафицированные ЛП. Лекарства, сконструированные на основе синтетических молекул РНК, представляют собой транспортеры, доставляющие информационные молекулы в клетки, где молекулы РНК запускают программы синтеза определенных внутриклеточных белков, которые защищают клетки от действия патогенных факторов (например, вирусов), а также включают механизмы репарации повреждений и восстановления клеточной функции.

Одна из важных проблем при разработке и создании таких препаратов заключается в том, что ЛП должны проявлять фармакологические эффекты не во всех клетках, куда они могут проникнуть, а только в тех, куда внедрился вирус или где появился патоген известной природы (т.е. соответствующая биологическая мишень для потенциальной атаки со стороны таргетных фармакоконструкций).

Группа специалистов разработала оригинальные риборегуляторы – компоненты инженерного управления, которые названы «переключателями основы опоры» (eToeholds) [7]. Эти устройства представляют собой универсальные элементы, встроенные в РНК, которые стимулируют экспрессию связанной последовательности, кодирующей искомым клеточный белок только при наличии клеточно-специфической или вирусной РНК. Очевидно, что лекарство, снабженное таким переключателем, проявит свой внутриклеточный эффект только в том случае, если в клетку внедрится патоген, код структуры которого заложен в eToeholds (рис. 7).

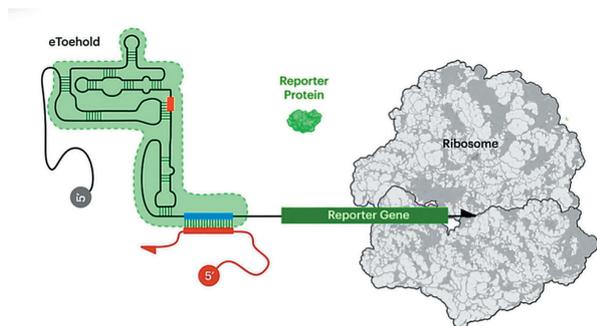


Рис. 7. Схема таргетного эффекта eToeholds. 5 – вирусный белок патогена [7]
Fig. 7. Scheme of the effect of the targeted effect of eToeholds. 5 – viral protein of the pathogen [7]

При появлении нового патогена, отличного от предыдущего по своей структуре, можно провести репрограммирование риборегулятора, и, соответственно, перенастроенный по РНК-паттерну ЛП начнет оказывать таргетный эффект по отношению к новому вирусу или другому патогенному фактору.

Риборегуляторы имеют широкую перспективу применения в медицине, позволяя сделать РНК-препараты менее опасными, а основанную на них клеточную терапию прецизионной и более эффективной.

Биопрепараты со стабилизированной целевой функцией. Макрофаги являются многоцелевыми клетками в структуре врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, способными распознавать и убивать инфицирующие агенты, поглощать отми-

рающие клетки и клеточный мусор, существенно влияя на течение воспалительных процессов с одной стороны и притормаживая опухолевый рост за счет уничтожения раковых клеток с другой. Однако под влиянием проонкогенных факторов, продуцируемых опухолевыми клетками, макрофаги, трансформируясь, могут утрачивать заложенный в них природный противоопухолевый эффект. Они начинают секретировать факторы, стимулирующие не гибель, но интенсивный злокачественный рост клеток. С феноменом функциональной трансформации макрофагов в окружении опухолевых клеток связаны многие неудачные попытки исследователей использовать макрофаги в качестве средства против опухолей.

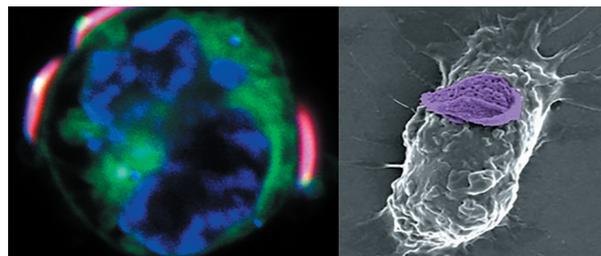


Рис. 8. «Рюкзаки» наночастиц (розовые – слева; фиолетовые – справа), прикрепленные к клетке макрофага, высвобождают устойчивый поток цитокинов, чтобы сохранить клетку активированной против раковых опухолей. Источник: Институт Висса при Гарвардском университете
Fig. 8. «Backpacks» of nanoparticles (pink - left; purple - right) attached to the macrophage cell release a steady stream of cytokines to keep the cell activated against cancerous tumors. Source: Wyss Institute at Harvard University

Для стабилизации противораковой функции макрофагов были разработаны клеточные «рюкзаки» (рис. 8). Они представляют собой комплект дискообразных наночастиц, которые прилипают к макрофагу, но не поглощаются им. Наноконструкции осуществляют постоянное поступление в макрофаг цитокинов, которые стойко удерживают заложенную в макрофаг функцию поглощения чужеродных продуктов, в том числе уничтожение опухолевых клеток. После инкубации макрофагов с «рюкзаками» in vitro и их введения мышам с раком легких наблюдался продолжительный противоопухолевый эффект, который проявлялся в уменьшении размеров опухоли и увеличении общей выживаемости животных.

Наноразмерные лекарственные формы биопрепаратов. Большие размеры и особые свойства многих биопрепаратов, эффективных для лечения актуальных заболеваний, во многих случаях не позволяют с их помощью получать ожидаемый лечебный эффект в клинике. Для этого требуются многократные инъекции лекарств в высоких дозах, с чем связывают нежелательные побочные эффекты, а также дискомфорт у пациентов и высокую стоимость фармакотерапии.

Путь решения этих проблем оказался тесно связанным с направлением, известным в науке как микрофлюидика на основе капель.

Исследования взаимосвязи между динамикой образования капель, составом среды и геометрией инжекторов привели к созданию аналитических и феноменологических моделей, которые были экспериментально подтверждены [8]. Для повышения эф-

фективности биопрепаратов и расширения путей их парентерального введения в организм человека разработан способ получения микрофлюидных лекарств, позволяющий упаковывать биопрепараты в устойчивые микро- и наноразмерные капсулы (рис. 9). В таких капсулах биопрепараты длительно сохраняют свои лечебные свойства и не разрушаются при малоинвазивных путях их введения в организм.

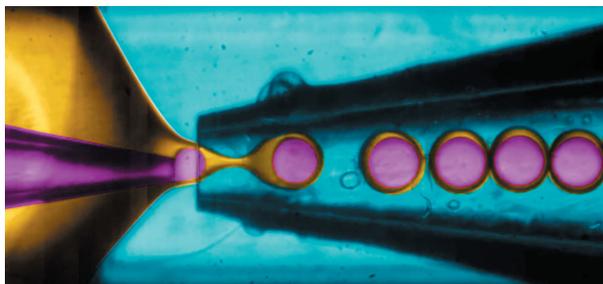


Рис. 9. Система получения наноразмерных везикул для транспортировки биопрепаратов в организме человека при парентеральном и малоинвазивных способах введения. Источник: Институт Висса и Гарвардская школа инженерных и прикладных наук им. Джона А. Полсона
 Fig. 9. System for obtaining nanosized vesicles for transportation of biological products in the human body with parenteral and minimally invasive methods of administration. Source: Wyss Institute and John A. Paulson Harvard School of Engineering and Applied Sciences

БИОДИЗАЙН ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Разработка и создание лекарств – сложный, многоступенчатый и очень дорогостоящий процесс. Помимо выявления роли той или иной молекулы в патогенезе заболевания, расшифровки ее химической природы и синтеза природоподобного аналога активного вещества, патентной защиты, проводятся испытания на экспериментальных животных и человеке (доклинические и клинические исследования).

Для появления на фармацевтическом рынке оригинального лекарства (инновационного препарата, «бренда») необходимы финансовые траты в размере 2-3 млрд долларов США. При этом статистика получения оригинальных препаратов последних десятилетий свидетельствует, что из 100 исследуемых перспективных молекул только у 14 на выходе подтверждается ожидаемый лечебный эффект, и лекарство получает одобрение FDA для его применения в медицинской практике.

Доклинические испытания лекарственных препаратов представляют собой двухфазные научные исследования, направленные на получение первичных результатов относительно эффективности и безопасности использования лекарственного препарата в живом организме (in vivo). После введения в мировую практику требований GLP, для моделирования болезней и проведения доклинических испытаний используют лабораторных животных (мелких и крупных) SPF-статуса. В организме этих животных отсутствует специфицированная (недопустимая) патогенная флора. Моделирование различных видов патологии проводят на инбредных, генетически идентичных животных, у которых с высокой частотой

возникают те или иные заболевания (высокоразовые линии мышей и др.); трансгенных животных, содержащих во всех клетках своего организма дополнительную интегрированную с хромосомами чужеродную ДНК (трансген). При работе с моделями заболеваний вызывают нокаут генов, при котором из организма удаляют или выключают определенные гены; проводят редактирование генома с помощью «молекулярных ножниц», позволяющее включить, удалить или переместить фрагменты ДНК в геноме и другие.

Важнейшую роль в предотвращении необоснованных финансовых трат, связанных с проведением многочисленных фаз доклинических и клинических исследований прообраза ЛП играет скрининг (от англ. screening – просеивание). Основная задача скрининга состоит в научно обоснованном исключении молекул из числа кандидатов в лекарства до начала доклинических и клинических исследований.

Система «органов-на-чипе». Сочетание микрофлюидики и методов формирования клеточных 3D-биологических структур повлекло за собой развитие нового направления – создание искусственных объектов, имитирующих основные функции живых органов [9]. Это направление оказалось очень перспективным для проведения высокопроизводительного скрининга, обеспечивающего надежные и воспроизводимые результаты доклинических исследований, им стала система «органов-на-чипе» (рис. 10).

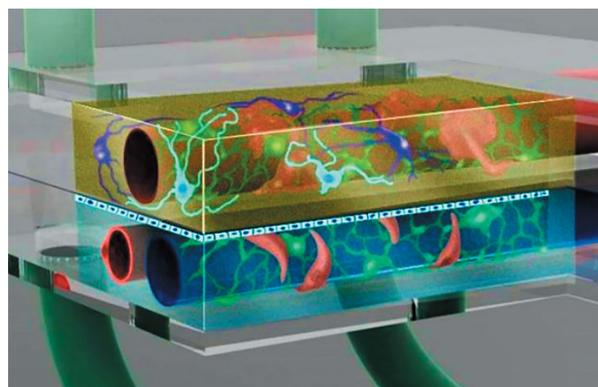


Рис. 10. Микрофлюидные устройства для тестирования лекарственных препаратов
 Fig. 10. Microfluidic drug testing devices

«Органы-на-чипе» представляют собой конструкции, состоящие из прозрачного гибкого полимера размером с USB-накопитель, которые содержат полые микрофлюидные каналы, выстланные живыми 3D-культурами клеток различных органов и кровеносных сосудов человека. Эти устройства снабжены уникальными модулями автоматического контроля работы самих устройств, а также средствами сбора в реальном времени информации о функциональном состоянии клеток печени, легких, крови и других биообъектов после воздействия на них исследуемых фармакологических агентов.

Модель «человек-на-чипе» для комплексных доклинических исследований пока не создана, но устройства отдельных «органов-на-чипе» (легких, кишечника

ка, печени и др.) и их комбинации уже применяются в практике доклинических исследований ЛП (рис. 11).

Моделирование патологии на «органах-на-чипе». С использованием системы «органов-на-чипе» возможно воспроизведение основных звеньев заболеваний, а также диагностика возможных нежелательных эффектов со стороны ЛП.

Легкие. На рис. 12 показана модель ткани дыхательных путей на чипе при муковисцидозе. Секрет слизистого слоя поддерживает колонизацию и рост бактериального патогена *Pseudomonas aeruginosa* (зеленая флуоресценция). *Pseudomonas aeruginosa* присутствует в микробиоме нормального легкого, но может выйти из-под контроля и вызывать воспалительные процессы в легких у пациентов, страдающих муковисцидозом.

Кишечник. Для изучения влияния коронавирусов (SARS-CoV-2 и NL63), заражающих клетки желудочно-кишечного тракта посредством рецепторов ACE2, применяется устрой-

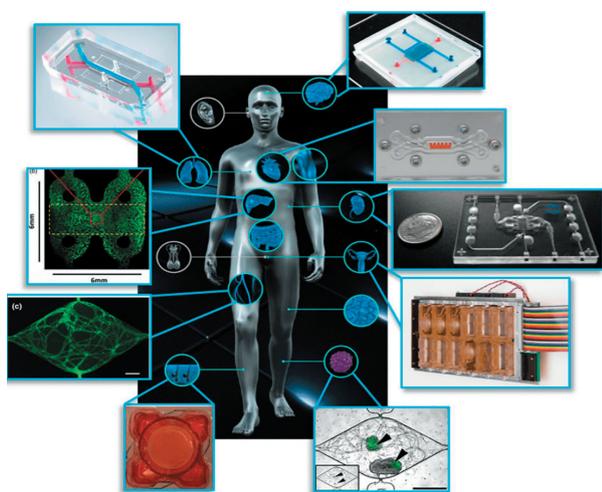


Рис. 11. Модель «человек-на-чипе»
Fig. 11. The Man-on-Chip Model

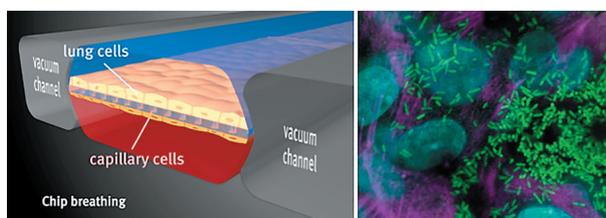


Рис. 12. Моделирование муковисцидоза. Слева – система «легкое-на-чипе»; справа - модель «муковисцидоза-на-чипе». Источник: Институт Висса при Гарвардском университете
Fig. 12. Modeling of cystic fibrosis. Left - light-on-a-chip system; on the right is a cystic fibrosis-on-a-chip model. Source: Wyss Institute at Harvard University

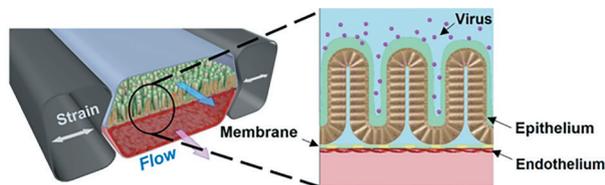


Рис. 13. Схема конструкции «кишечника-на-чипе». Источник: Институт Висса при Гарвардском университете [11]
Fig. 13. Diagram of the intestine-on-a-chip construction. Source: Wyss Institute at Harvard University

ство микрофлюидной культуры кишечника «человека на чипе». На рис. 13 показана конструкция чипа кишечника: два параллельных канала, нижний из которых содержит клетки кровеносных сосудов, а верхний – клетки слизистой оболочки кишечника. При введении в чип коронавируса NL63 воссоздаются основные проявления вирусных инфекций в кишечнике.

В этом устройстве эпителий кишечника пациента сопряжен с эндотелием сосудов для изучения клеточных и воспалительных реакций пациента на инфекцию коронавирусом NL63. Показано, что чип кишечника человека может быть полезен в качестве доклинической модели для изучения патологии, связанной не только с коронавирусом, а также и для тестирования потенциальных противовирусных или противовоспалительных терапевтических средств [10].

Кровь. Микроустройство для мониторинга гемостаза включает в себя микрофлюидный комплекс – устройство с полыми каналами, по которым течет кровь, и оригинальный (запатентованный) алгоритм анализа данных о конкретном пациенте, чтобы предсказать, когда появляются признаки тромбофилии и образуются сгустки крови (рис. 14). Это позволяет осуществлять комплексный мониторинг агрегатного состояния крови и функций тромбоцитов.

Устройство оказалось очень перспективным для выявления токсических побочных эффектов антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов, а также обнаружения редких нарушений свертываемости крови, которые не обнаруживаются методами лабораторной диагностики при обследовании человека в клинике.

Печень. Лекарственно-индуцированное повреждение печени является основной проблемой во время разработки лекарств, которая остается плохо изученной из-за видовых различий в токсичности печени и ограниченной прогностичности обычных моделей *in vitro*. Печеночный чип объединяет четыре типа клеток человека в динамической микросреде. Он решает многие проблемы оценки гепатотоксичности фармакологических агентов, а также позволяет идентифицировать биомаркеры и определить механизмы повреждающего действия испытываемых лекарств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспектива внедрения методологии биодизайна в процессы рождения инноваций в отечественной фармацевтической индустрии не имеет простого решения, поскольку

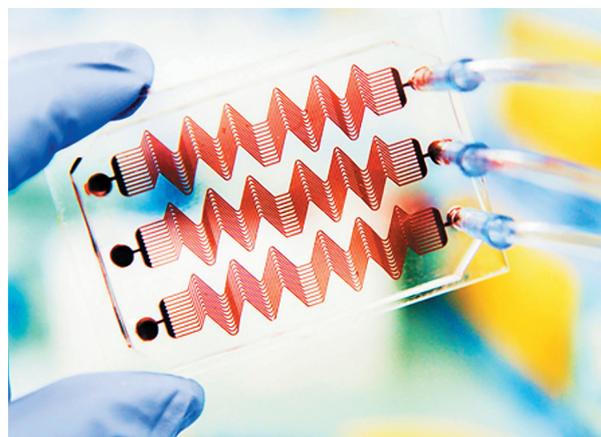


Рис. 14. Микроустройство для мониторинга гемостаза. Источник: Институт Висса при Гарвардском университете
Fig. 14. Micro device for monitoring hemostasis. Source: Wyss Institute at Harvard University

проблема носит системный характер. Очевидно, что без наращивания производства отечественных прецизионных категорий ЛП, созданных на основе ключевых элементов таргетной фармакотерапии – оригинальных биомаркеров, фармакологических мишеней и соответствующих им лигандов, – а также без творческого совершенствования специалистов в области молекулярного конструирования и биоинженерии, ППМ как стратегия развития медицины в нашей стране не может быть реализована.

Для оживления инновационного сегмента отрасли и увеличения выпуска оригинальных препаратов требуется не только финансовая поддержка научных центров, но также изменение методологии подготовки кадров для биофарминдустрии. Речь идет об обучении специалистов нового поколения, нацеленных на расширение практического арсенала предиктивно-диагностических, превентивно-профилактических и лечебно-реабилитационных инструментов. С такой категорией профессионалов связано, в основном, появление оригинальных идей, трансляция инноваций в практику, создание дорожных карт их материализации в виде уникальных биопродуктов. Последние и становятся «лекарствами прорыва» в определенных областях медицины: как генно-инженерный инсулин человека в эндокринологии или гуманизированные (очеловеченные) антитела («Герцептин») – в онкологии.

Сегодня в фармацевтических и биомедицинских вузах нашей страны подготовка специалистов для фармацевтической отрасли ориентирована на выпуск провизоров, работающих в сегменте обращения готовых лекарственных средств, а также инженеров (химиков, биотехнологов и др.), эксплуатирующих современные, но созданные ранее, промышленные технологии производства лекарств. В рамках специалитета и магистратуры не готовят профессионалов, владеющих принципами разработки оригинальных таргетных лекарств и прецизионных биомедицинских технологий, а также обладающих представлениями об уникальности и широте современного научно-технического арсенала инструментария для их создания. Университетские программы подготовки специалистов для отечественной фармацевтики не нацелены на формирование у выпускников умений и навыков разработки и создания биопродуктов (генно-инженерных регуляторов живых систем, биокомпозитных материалов и др.), определяющих прогресс не только в фармацевтике, но и в биомедицине в целом. В фармацевтических вузах и на профильных факультетах медицинских университетов, за небольшим исключением, биодизайн и фармдизайн не рассматривают как драйвер

развития биофармацевтики. Кто такой фармдизайнер, какова содержательная составляющая паспорта этой специальности, каков проект возможной программы подготовки специалистов нового поколения в системе отечественного высшего профессионального образования? Это вопросы, на которые в нашей стране пока нет ответов.

В это же время в зарубежных университетах подготовка биодизайнеров для разных областей биоиндустрии идет полным ходом, поскольку запрос биотехнологических компаний на фармдизайнеров и драг-дизайнеров неуклонно растет. Так, например, в Калифорнийском университете в Сан-Франциско третий год успешно работает программа Master of Design in Translational Research and Development, ориентированная на подготовку биодизайнеров-экспертов в сферах пищевой и биофарминдустрии. В Калифорнийском университете в Сан-Диего и Дэйвисе, Йельском университете, Гонконгском и Сингапурском университетах учреждены магистерские программы Master of Translational Medicine, заточенные на подготовку биодизайнеров в сферах трансляционных исследований и разработок. В Калифорнийском университете в Беркли предложена особая программа по формированию специалистов, свободно ориентирующихся в дизайнерских разработках бионаноконструкций, предназначенных к использованию в границах живых систем (Major Program in Materials Science, Bioengineering and Bioinstrumentation). Университет в Хельсинки учредил программу, целью которой служит подготовка дизайнерских кадров для успешной карьеры в сферах, балансирующих на грани науки, медицины, биодизайна, биофармации и бионутрицевтики. Уникальные возможности раскрыты в двух особых магистерских программах Translational Medicine and Biologically Inspired Engineering Program и Translational Biofarmacodesign Entrepreneurship, созданных совместно Гарвардским университетом и Массачусетским технологическим институтом и предлагающих курсантам высокооплачиваемые (в том числе административно-управленческие) места в сферах биофармакодизайна, биофармацевтики и пищевой биоиндустрии.

Новая модель развития отраслей биоиндустрии, по оценкам западных экспертов, должна сформироваться к 2025–2030 гг., охватив практически все мировые рынки, формируемые крупными транснациональными корпорациями. Соответственно, компании, принявшие данную модель развития, получат существенное преимущество за счет эффекта синергии с одной стороны и подготовленного нового спроса со стороны профильных рынков – с другой. В тоже время те, кто не включится в этот тренд развития биофармацевтики, имеет сомнительную перспективу быть конкурентноспособным на поле биоиндустрии завтрашнего дня.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Основы персонализированной и прецизионной медицины. Учебник для медицинских вузов и факультетов / под редакцией С. В. Сучкова. – Казань: ИД МедДок, 2021. – 628 с.

2. Патология: учебник / под редакцией А. И. Тюкавина. – Москва: ИНФРА-М, 2021. – 844 с.

3. Чапленко А. А. Инновационные лекарственные препараты на российском фармацевтическом рынке: ключевые игроки и основные направления разработок / А. А. Чапленко, В. В. Власов, Г. Н. Гильдеева // Ремедиум. – 2020. – № 10. – С. 4–9. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-10-4-9>

4. The Pharma Media: базы данных BioMedTracker и Cortellis.

5. Окминян Г. Ф. Эволюция препаратов базального инсулина: от простого к сложному / Г. Ф. Окминян, О. Ю. Латышев, Е. В. Киселева [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 18–25. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-18-25>

6. Дедов И. И. Инсулиновая помпа (помощь врачам для эффективного управления диабетом) / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, Т. Л. Кураева [и др.]. – Москва, 2014. – 126 с.

7. Green A., Silver P., Collins J., et al. Toehold Switches: De-Novo-Designed Regulators of Gene Expression // *Cell*. 2014. Vol. 159, no. 4. P. 925–939. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.002>.

8. Белоусов К. И. Основы нанотехнологий. Часть 2. Капельная микрофлюидика. Учебное пособие / К. И. Белоусов, А. А. Евстапов, И. В. Кухтевич [и др.]. – Санкт-Петербург: Университет ИТМО, 2015. – 56 с.

9. Афоничева П. К. “Орган на чипе” – материал и методы / П. К. Афоничева, А. Л. Буляцина, А. А. Евстапов // *Научное приборостроение*. – 2019. – Т. 29. – № 4. – С. 3–18.

10. Gijzen L., Marescotti D., Raineri E., et. al. An Intestine-on-a-Chip Model of Plug-and-Play Modularity to Study Inflammatory Processes // *SLAS TECHNOLOGY: Translating Life Sciences Innovation*. 2020. Vol. 25, no. 6. P. 585–597. <https://doi.org/10.1177/2472630320924999>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Иванович Тюкавин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, alexander.tukavin@pharminnotech.com

Николай Анатольевич Арсениев – канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Мария Александровна Студнева – ассистент кафедры персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и био-дизайна Московского государственного университета пищевых производств Министерства науки и высшего образования РФ; член Европейской ассоциации прогностической, профилактической и персонализированной медицины, Брюссель, Европейский Союз, Москва, Россия, maria.studneva@gmail.com

Вероника Сергеевна Медведева – студентка Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, med_nika2000@mail.ru

Сергей Викторович Сучков – д-р мед. наук, профессор, руководитель кафедры персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и био-дизайна Московского государственного университета пищевых производств Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А. И. Евдокимова; член Европейской ассоциации прогностической, профилактической и персонализированной медицины, Брюссель, Европейский Союз Москва, Россия, ssuchkov57@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 28.01.2022 г., одобрена после рецензирования 16.02.2022 г., принята к публикации 18.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 108-117

Review article

Biodizine as a civilizational challenge of modern pharmaceuticals

© 2022. A. I. Tyukavin¹, N. A. Arseniev¹, M. A. Studneva^{2,5}, V. S. Medvedeva⁴, S. V. Suchkov^{2,3,5}

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

²Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

³A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁵European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine, Brussels, EU

Corresponding author: Alexander I. Tyukavin, alexander.tukavin@pharminnotech.com

ABSTRACT. The review discusses the role of pharmaceutical and drug design methodology in the development of the high-tech segment of the development and production of original drugs for personalized and precision medicine (PPM). Topical issues of using predictively personalized tools for precision medicine in pharmaceuticals are highlighted. New opportunities and prospects for increasing the effectiveness of drugs in various fields of medicine created on the basis of pharmaceutical design are shown. Discussed are original approaches

to standardization and reproducibility of the effects of new drugs at the preclinical stage using microfluidic bioconstructs – organ-on-a-chip systems. The relevance of improving university curricula for training specialists in the field of molecular drug design (drug design), harmonized with dynamically developing biotechnologies in pharmaceuticals, as well as the needs of domestic healthcare in original medicines for PPM, is shown.

KEYWORDS: biopharmaceuticals, pharmdesign, personalized medicines, pharmaceutical design of preclinical studies, organ-on-a-chip system, training programs for drug- and pharmaceutical designers

REFERENCES

1. Suchkova S. V., ed. *Osnovy personalizirovannoj i precizionnoj mediciny. Uchebnik dlja medicinskih vuzov i fakul'tetov Kazan: ID MedDok; 2021. 628 p. (In Russ.)*.
2. Tyukavin A. I., ed. *Patologija: uchebnik. Moscow: INFRA-M; 2021. 844 p. (In Russ.)*.
3. Chaplenko A. A., Vlasov V. V., Gildeeva G. N. Innovative medicines on the Russian pharmaceutical market: key players and main directions of development. *Remedium. 2020;(10):4–9. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-10-4-9> (In Russ.)*.
4. The Pharma Media: BioMedTracker and Cortellis databases.
5. Okmynyan G. F., Latyshev O. Yu., Kiseleva E. V., et al. Basal insulin evolution: from simple to more complex. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training. 2021;10(1):18–25. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-18-25> (In Russ.)*.
6. Dedov I. I., Peterkova V. A., Kuraeva T. L., et al. *Insulinovaja pompa (pomoshh' vrachu dlja jeffektivnogo upravlenija diabetom. Moscow; 2014. 126 p.*
7. Green A., Silver P., Collins J., et al. Toehold Switches: De-Novo-Designed Regulators of Gene Expression. *Cell. 2014;159(4):925–939. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.002>*.
8. Belousov K. I., Evtrapov A. A., Kuhtevich I. V., et al. *Osnovy nanotehnologij. Chast' 2. Kapel'naja mikrofluidika. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg: ITMO University; 2015. 56 p.*
9. Afonicheva P. K., Bulyanitsa A. L., Evstrapov A. A. «Organ-on-a-chip» – materials and methods of creation. *Nauchnoe priborostroenie = Scientific Instrumentation. 2019;29(4):3–18.*
10. Gijzen L., Marescotti D., Raineri E., et al. An Intestine-on-a-Chip Model of Plug-and-Play Modularity to Study Inflammatory Processes. *SLAS TECHNOLOGY: Translating Life Sciences Innovation. 2020;25(6):585–597. <https://doi.org/10.1177/2472630320924999>*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander I. Tyukavin – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department to Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; email: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Nikolay A. Arseniev – Ph.D in Biology, Associate Professor of the Department to Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; email: nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Maria A. Studneva – Assistant of the Department to Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Moscow State University of Food Production; Member of the European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine, Brussels, European Union, Moscow, Russia; email: maria.studneva@gmail.com

Veronika S. Medvedeva – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; email: med_nika2000@mail.ru

Sergey V. Suchkov – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia; Professor of the Department of Clinical Allergology and Immunology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Member of the European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine, Brussels, European Union, Moscow, Russia; email: ssuchkov57@gmail.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted January 28, 2022; approved after reviewing February 16, 2022; accepted for publication April 18, 2022.