

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.3+577.1

DOI: <https://doi.org/10.7816/RCF184313-326>

© **М.А. Думпис, М.А. Брусина, Е.В. Литасова, В.В. Ильин, Д.Н. Николаев, Л.Б. Пиотровский**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Думпис М.А., Брусина М.А., Литасова Е.В., Ильин В.В., Николаев Д.Н., Пиотровский Л.Б. Пути повышения избирательности действия лекарственных веществ. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 313–326. <https://doi.org/10.7816/RCF184313-326>

Поступила: 08.10.2020

Одобрена: 10.11.2020

Принята: 03.12.2020

В обзоре подробно рассмотрены причины возникновения побочных эффектов лекарственных препаратов, обусловленные, в том числе, и сложностью организации организма. Показаны пути преодоления этой проблемы созданием, в частности, систем целенаправленной доставки. Но все-таки минималь-

ными побочными эффектами обладают препараты, активность которых проявляется в миллиграммовых дозах.

◆ **Ключевые слова:** побочные эффекты; избирательность; доставка; рецепторы.

HOW TO IMPROVE THE SELECTIVITY OF DRUGS

© *M.A. Dumpis, M.A. Brusina, E.V. Litasova, V.V. Ilijin, D.N. Nikolaev, L.B. Piotrovskiy*

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Dumpis MA, Brusina MA, Litasova EV, Ilijin VV, Nikolaev DN, Piotrovskiy LB. How to improve the selectivity of drugs. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(4):313-326. <https://doi.org/10.17816/RCF184313-326>

Received: 08.10.2020

Revised: 10.11.2020

Accepted: 03.12.2020

The review discusses in detail the causes of side effects of drugs, caused, inter alia, by the high complexity of the organism. The different ways are represented to overcome this problem by creating, in particular, targeted delivery

systems. But nevertheless, drugs whose activity is manifested in milligram doses have minimal side effects.

◆ **Keywords:** side effects; selectivity; delivery; receptors.

Практически все лекарственные препараты не только оказывают лечебный эффект, но и вызывают нежелательные последствия. А побочные эффекты лекарственных веществ — одна из серьезных проблем лекарственной терапии. О ее серьезности свидетельствует, в частности, и то, что она нашла отражение в Международной классификации болезней. В МКБ-10 в разделе «**Осложнения терапевтических и хирургических вмешательств (Y40–Y84)**» содержатся пункты **Y40–Y59 «Лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при терапевтическом применении»** [1]. Негативные эффекты использования лекарственных препаратов оцениваются в США как четвертая по значимости причина смерти [2].

В процессе создания каждый новый препарат тщательно «шлифуется» для обеспечения избирательности и безвредности действия. Тем не менее создать идеальный препарат, обладающий только одним целенаправленным действием и не проявляющий побочных эффектов, до сих пор никому не удалось.

Побочные эффекты лекарственных препаратов могут быть как специфическими, то есть связанными со свойствами самого препарата, так и неспецифическими, вызванными индивидуальными особенностями организма и могут проявляться у пациентов в виде проблем с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) или печенью, действия на кровяную и лимфатическую системы, аллергических реакций и т. п., и выражаться в различных формах, а именно токсической, иммунобиологической и в виде идиосинкразии. Наиболее сложен для врачей последний тип, так как его механизмы не ясны (однако, к счастью, они редко встречаются в практике).

Целью данного эссе является попытка разобраться, что является причиной возникновения побочных эффектов и можно ли в принципе их избежать.

Любое лекарственное вещество представляет собой чужеродное данному организму соединение (или смесь соединений), то есть оно является ксенобиотиком (от греч. Ξένος — чуждый, и βίος — жизнь). А ксенобиотики, как чужеродные вещества, введенные в биохимическую систему организма,

обязательно будут, в той или иной степени, нарушать функционирование этой системы, что и будет проявляться в виде не только лечебного, но и токсического эффекта.

Порой в организме нарушается функционирование какой-либо биологической системы — ЖКТ, центральной нервной системы (ЦНС) и т. д. Поскольку данное состояние организма не является нормальным, и в этом случае требуется определенная коррекция этого состояния. Именно в этом и состоит основная задача использования лекарственного вещества. В идеале для возвращения организма в исходное нормальное состояние необходимо «исправить» нарушенное функционирование какой-то одной системы — терапевтическая цель должна достигаться при действии данного лекарственного препарата (ксенобиотика) на одну биологическую систему организма, на одну мишень (рецептор). Но в действительности одна и та же молекула лекарственного вещества (ксенобиотика) может (и будет) взаимодействовать в одном организме с несколькими мишенями. Почему это происходит?

Любой организм построен всего лишь из 68 номерных молекул: 4 нуклеозидов, 4 нуклеотидов, 20 аминокислот, 32 сахаридов и 8 категорий липидов [4], но из этого небольшого числа различных блоков синтезируется огромное количество различных полимерных молекул — это примерно 25 000–35 000 генов и 10 млн различных белков, образующих около 210 различных типов клеток [5]. Учитывая относительно малый исходный набор строительных блоков и несравнимо большее количество «конечных» продуктов, можно утверждать, что схожие молекулярные структуры могут, и будут, встречаться в различных тканях и органах. А следовательно, всегда найдутся структуры, с которыми данное лекарственное вещество (данный ксенобиотик) будет взаимодействовать. Естественно, что с разными структурами энергия взаимодействия будет различна, так как она зависит от комплементарности взаимодействующих структур, и если последняя невысока, то и взаимодействие будет слабым. Но взаимодействие будет, и как следствие этого взаимодействия будет и какой-то биологический эффект. Это значит, что одна и та же молекула, взаимодействуя с различными мишенями, будет вызывать несколько разных эффектов (что важно для рассмотрения нашей проблемы). Для подтверждения этого тезиса можно привести пример неспецифического связывания, проявляющегося при исследовании организма методом радиолигандного анализа, когда, помимо связывания с изучаемым рецептором, радиолиганды связываются с другими структурами. И экспериментаторам приходится разрабатывать специальные методы для определения вклада неспецифического связывания, которые, кстати, основаны на том, что связывание лиганда с его рецептором энергетически более выгодно [6].

Но есть и конкретные примеры. Так, аспирин способен подавлять активность сразу двух циклооксигеназ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Основное действие аспирина — противовоспалительное — проявляется через блокаду ЦОГ-2. А блокада ЦОГ-1 может вызывать кровотечения и язвы слизистой желудка [7]. Другой пример — фенилэфрин, который даже при местной аппликации (глазные или назальные капли) действует на сердечно-сосудистую систему, что, безусловно, при лечении насморка или в офтальмологии (расширении зрачка) является нежелательным побочным эффектом.

Одним из факторов, усугубляющих способность молекулы лекарственного вещества (ксенобиотика) взаимодействовать в организме с несколькими различными структурами, служит то, что они относительно равномерно распределяются по всему организму [8]. Причем влияние это двойственно — с одной стороны, системы метаболизма определяют элиминацию ксенобиотика из организма, ослабляя тем самым его действие. С другой стороны — побочные эффекты могут возникать как результат действия метаболитов. Следует отметить, что важна также и общая нагрузка на системы метаболизма, так как в результате могут возникать патологии, вызванные излишней нагрузкой на эти системы (см., например, [9]).

Кроме того, сложность организма как системы представляет собой фактор, способствующий возникновению побочных эффектов. А сложные системы — это не просто многокомпонентные смеси неактивных веществ, а системы, в которых в результате взаимодействия компонентов возникают новые непредсказуемые свойства, не вытекающие прямо из свойств составных частей системы [6]. Свойства системы как целого не являются простой суммой свойств отдельных изолированных частей, поэтому сложные системы проявляют свойства и поведение, которые не могут быть выведены из законов, управляющих их микроскопическими частями [10, 11]. Отсюда следует, что побочные эффекты лекарственных веществ и их возникновение не всегда предсказуемы. Это можно рассматривать как проявление «эффекта бабочки»¹ [12], элемента теории хаоса, означающего, что незначительное влияние на систему может иметь большие и непредсказуемые последствия. По формулировке Пуанкаре: «Небольшие различия в начальных условиях рождают огромные различия в конечном явлении. Предсказание становится невозможным» [13].

¹ Считается, что термин закрепился после того, как в 1972 г. Эдвард Лоренц забыл дать тему доклада на собрании Американской ассоциации продвижения науки, и ее сформулировал метеоролог Филип Мерилис: «**Предсказуемость: Если бабочка взмахнет крыльями в Бразилии, начнется ли торнадо в Техасе?**» В художественной литературе можно упомянуть рассказ Р. Брэдли «И грянул гром», в котором описано, что гибель бабочки в далеком прошлом изменяет мир очень далекого будущего, и в сказке братьев Гримм «Волка и лоска», в которой ожог главной героини в итоге приводит к всемирному потопу.

Следовательно, как положительная суть лекарственного вещества, так и его недостатки связаны именно с чужеродностью лекарства-ксенобиотика для данного организма. Из всего вышеизложенного можно сделать вывод, что «побочные эффекты» лекарственного вещества, возникающие вследствие взаимодействия данного ксенобиотика с данным организмом, неизбежны и являются внутренним (**intrinsic**) **свойством системы ксенобиотик — организм**.

Этот вывод достаточно пессимистичен и, казалось бы, не оставляет перспектив для создания высокоэффективных препаратов **избирательного** действия, хотя именно это является целью и основной задачей дизайна лекарственных веществ.

Но вспомним Парацельса: «Всё — яд, всё — лекарство; то и другое определяет доза» [14]. Уже в эпоху Возрождения было понимание сочетания в одном веществе двух эффектов: лечебного и токсического. И уже тогда Парацельс предложил путь снижения вклада побочных эффектов в основное действие лекарственных веществ — уменьшение дозы.

Этот же тезис можно прокомментировать с точки зрения структурной химии: взаимодействие лекарственного вещества (лиганда) с биологической мишенью (рецептором) осуществляется в подавляющем большинстве случаев силами слабых межмолекулярных взаимодействий (электростатических, вандерваальсовых, гидрофобных и водородных связей)², поэтому в малой дозе лиганд будет взаимодействовать с мишенью, сродство к которой наиболее выражено. Соответственно, в этом случае побочные эффекты будут минимальны, то есть уменьшение дозы повышает избирательность взаимодействия препарата с мишенью.

Так что один из путей создания лекарственных веществ избирательного действия — создание высокоэффективных препаратов с низкими значениями ED₅₀.

В любом организме существует несколько очень похожих систем. Известно, что каждый из существующих типов нейрональных рецепторов подразделяется на несколько классов, но для каждого класса медиатор один и тот же. Так, например, в организме известно больше десятка рецепторов глутаминовой кислоты, как ионотропных, так и метаботропных [16, 17]. Для всех глутаматных рецепторов единым лигандом служит глутаминовая кислота, однако строение узнающих сайтов этих рецепторов отличается друг от друга, и для разных типов найдены наиболее селективные лиганды, собственно говоря, и позволяющие их классифицировать [17]. Для ацетилхолина известны ионотропный и метаботропный рецепторы и т. д. [18], которые, опять-таки по названиям наиболее селективных лигандов, называются никотиновый и мускариновый соответственно.

Известны и примеры проявления относительно невысокой селективности действия нейромедиаторов — действие дофамина на сердечно-сосудистую систему является результатом его взаимодействия с α 1-, β 1- и β 2-адренорецепторами, а не дофаминовыми рецепторами [19]. Молекулы дофамина и адреналина не сильно отличаются друг от друга, и поэтому при не очень строгих требованиях к комплементарности взаимодействия с рецептором могут заменять друг друга [20]. Хотя считается, что при «рецепторном взаимодействии» требования к комплементарности должны быть очень высокими.

Однако Природа устроила так, что при наличии похожих мест связывания сумбура в проявлении активности данной молекулы не возникает. И поступает она просто, а именно: не позволяя молекулам активных веществ просто так «болтаться» по организму, а локализуя их в месте действия (например, молекулы нейромедиаторов накапливаются и хранятся в пресинаптической мембране [21]). Если перевести это на фармако-фармацевтический язык, то речь идет о направленной доставке лекарственных веществ к мишеням.

Большое значение имеет выбор оптимальной мишени для лекарственного препарата. Например, все ионотропные рецепторы устроены по одной и той же схеме — ионный канал, «узнающий сайт» и система передачи. Хотя следует отметить, что у одного и того же рецептора может быть несколько сайтов, управляющих его действием (см., например, строение NMDA рецепторов [22]).

Как правило, ионные каналы рецепторов проницаемы для ограниченного числа неорганических ионов (натрия, калия и кальция в возбуждающих медиаторных системах, и хлора в тормозных). Но если набор ионов не велик, зачем Природе придумывать что-то принципиально новое? И особо не заморачиваясь, Природа, например, использует в холинергических и глутаматергических рецепторах очень похожие по строению ионные каналы. В частности, было показано, что одни и те же каналоблокаторы действуют на никотиновые рецепторы ACh и NMDA по сходным механизмам [23]. Это приводит к тому, что лекарства, механизм действия которых заключается в блокаде ионных каналов, могут, пусть и с разной эффективностью, но действовать на каналы обоих типов. Поэтому достаточно очевидно, что добиться абсолютной избирательности действия, регулируя функционирование ионных каналов, невозможно. Хотя при создании новых лекарственных препаратов можно искать каналоблокаторы, ограничивающие проникновение медиаторов к узнающему сайту рецептора [24].

Казалось бы, Природа сама себе противоречит, так как именно ионотропные рецепторы лежат в основе одной из наиболее важных функций организма — химической передачи нервного импульса. Здесь, как нигде, важна комплементарность молекулы медиатора и узнающего сайта рецептора,

² Ковалентные связи с молекулами организма образуют только молекулы так называемых «суицидных ингибиторов» (см. ниже).

и главным параметром, определяющим в этом случае избирательность действия медиатора, является носительная медиаторная специфичность синапса. Высокоаффинный к медиатору «узнающий сайт» рецептора «включает» систему передачи нервного импульса. А что касается функционирования уже «включенной» системы, то там в свою очередь можно использовать и более-менее похожие системы, в частности ионный канал, не отличающиеся особой индивидуальностью. Таким образом, избирательность функционирования любой медиаторной системы определяется «включающей системой», а не системой передачи и реализации эффекта.

Для проявления направленного эффекта молекула препарата должна достичь определенной мишени, а это иногда оказывается не просто. Любой организм представляет собой систему множества компартментов, разделенных липофильными мембранами, представляющими собой преграды для большинства ксенобиотиков (собственно говоря, Природа их и придумала для защиты организма от внешней среды, от ксенобиотиков, поступающих, в частности, с пищей). Для достижения своей мишени в организме молекуле любого препарата необходимо пройти через несколько подобных мембран. Перенос вещества через мембраны проходит по механизмам пассивной диффузии или активного транспорта (не учитывая имеющуюся иногда возможность проникновения веществ через межклеточные поры) [25].

Ситуация с наличием нескольких мишеней для одного и того же препарата усугубляется еще и тем, что любое лекарственное вещество при разных способах введения (пероральном, внутривенном, интраназальном и т. п.) распределяется в большинстве случаев относительно неспецифично по всему организму. Это безусловно способствует взаимодействию лекарственного вещества с различными структурами в организме. Более того, распределение вещества по разным компартментам приводит к тому, что его концентрация в органе-мишени оказывается относительно невелика. И для достижения лечебного эффекта необходимо увеличивать вводимую дозу, но, к сожалению, при этом доза может приближаться к токсичной.

Еще одно место «потерь», кроме простого распределения по всему организму, это связывание лекарственных веществ с основными белками крови — альбуминами, липопротеинами, гликопротеинами и глобулинами. При этом не только снижается концентрация активного начала в крови, но и увеличивается период его полувыведения, так как связанная часть выступает в качестве резервуара или депо, из которого препарат медленно выделяется в виде свободной формы [26].

Низкая эффективность препаратов часто может быть вызвана дисбалансом физико-химических свойств данной молекулы, не позволяющим ей достичь соответствующей биологической мишени.

В первую очередь это относится к балансу липофильных и гидрофильных свойств, что отражается в величине и знаке коэффициента распределения ($\log P$)³ между липофильной и гидрофильной фазами, например $\log P_{\text{oct/wat}}$ [27]. Более 50 % лекарственных веществ, активных в наномолярных концентрациях, характеризуются $\log P > 4,25$, а более 70 % всех лекарственных препаратов имеют $1 < \log P < 5$ [28]. Анализ свойств небольших молекул показал, что хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта молекулы с $\log D > 0-3$ [29].

С неоптимальным балансом физико-химических свойств химии и фармакологи вплотную столкнулись после появления методов высокоэффективных скрининга и синтеза (high throughput screening and synthesis) [30, 31]. Эти методы позволяют создавать большие массивы (библиотеки), содержащие до десятков и сотен тысяч соединений, и быстро идентифицировать и выделять среди них высокоактивные вещества. Проверка биологической активности при высокоэффективном скрининге выполняется не просто в опытах *in vitro*, но в бесклеточных системах, в условиях, когда соединение на пути к биологической мишени не встречает никаких преград. Более того, в этом методе при работе с малорастворимыми в воде соединениями возможно использование органических растворителей. Достаточно очевидно, что эти условия далеки от естественных условий действия лекарственных веществ, и высокую активность в этих тестах могут проявлять как высокополярные так и, наоборот, высоколипофильные соединения. Поэтому большинство соединений-прототипов (lead compound⁴), отобранных методом высокоэффективного скрининга, оказались неактивны в опытах *in vivo*, то есть не могли использоваться в качестве лекарственных препаратов, так как в подавляющем большинстве случаев их физико-химические характеристики не давали возможность их молекулам преодолеть уже первые липофильные барьеры в организме и, следовательно, проявить активность *in vivo*.

Высокополярные вещества ($\log P_{\text{oct/w}} < 0$) настолько хорошо растворимы в воде, что практически не уходят из кровотока в окружающие ткани, а следовательно, и не способны достичь мишени действия и вызвать биологический ответ. И напротив, высоколипофильные вещества ($\log P_{\text{oct/w}} < 5_w > 5$) практически не остаются в кровотоке и почти сразу же уходят в липидные мембраны, и опять-таки «выключаются» из пула действующих соединений. Оптимальными являются величины $\log P_{\text{oct/w}}$ от ~ 0 до ~ 5 .

³ Если коэффициент распределения измеряется при нормальном значении pH, то он определяется как $\log P$. Если учитывается pH растворов, то этот коэффициент обозначается как $\log D$.

⁴ Согласно номенклатурным рекомендациям ИЮПАК «Поиск вещества прототипа (Lead discovery) это процесс определения нового активного химического вещества, которое в результате последовательных модификаций может быть трансформировано в клинически приемлемый лекарственный препарат» [32].

Например, в ряду общих анестетиков и наркотических веществ для млекопитающих максимальный биологический эффект достигается при значении $\log P$ 2,0.

Именно поэтому появилось так называемое правило Липинского [33, 34]. Согласно этому правилу, в общем случае для проявления активности молекулой лекарственного вещества при оральном введении должны выполняться как минимум три критерия из четырех: 1) не более 5 доноров водородной связи; 2) не более 10 акцепторов водородной связи; 3) молекулярная масса менее 500 дальтон; 4) коэффициент распределения октанол–вода не более 5. Соответствие молекулы этим параметрам означает, что вещество обладает достаточной растворимостью и способно проникать через кишечник, представляющий собой первые этапы пероральной биодоступности [33, 34]. Это правило называется иногда и «правило 5», так как все упомянутые в нем числа равны или кратны пяти.

Оценка параметров липофильности важна и при дизайне лекарственных веществ. Например, для веществ, действующих на ЦНС, важным параметром является проникновение в мозг. Примеры оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для данной молекулы, прогнозирование всасывания лекарственных веществ в кишечнике человека и оценки кардиотоксичности для потенциальных лекарственных веществ описаны в [35–37]. On-line-калькулятор этих параметров см. [38].

Еще одна причина побочных эффектов заключается в том, что любой ксенобиотик подвергается в организме метаболической деградации [39]. В некоторых случаях полный развал исходной молекулы на метаболиты происходит настолько быстро, что сам препарат в крови практически не наблюдается (так называемый эффект первого прохождения) [40]. А каждый из образующихся метаболитов может иметь (и, как правило, имеет) свою собственную фармакологическую активность, причем далеко не всегда эта активность аналогична активности исходной молекулы. Следовательно, метаболиты будут вносить свой вклад в появление побочных эффектов.

К сожалению, еще одной причиной возникновения побочных эффектов является наличие в активной субстанции высокотоксичных примесей, что обусловлено относительно невысоким уровнем производства лекарственных веществ на некоторых предприятиях [41] (но рассмотрение этой проблемы, связанной с низкой квалификацией производителей, не входит в нашу задачу).

Если теперь кратко сформулировать причины, определяющие «низкую» избирательность действия лекарственных веществ и появления побочных эффектов, то получится следующее:

- 1) «чужеродность» лекарственного вещества организму, приводящая к токсическим эффектам;
- 2) наличие в организме «ложных мишеней» для данной молекулы;

- 3) относительно равномерное распределение большинства лекарственных веществ по всему организму, приводящее к снижению эффективной дозы в области мишени;

- 4) неоптимальный баланс физико-химических свойств молекулы, затрудняющий достижение биологической мишени;

- 5) метаболическая деградация исходной молекулы, в результате чего выделяются метаболиты, проявляющие зачастую фармакологические свойства, отличные от свойств исходной молекулы.

С одной стороны, все вышеперечисленные факторы различаются по своей природе, по механизмам, лежащим в основе проявления побочных эффектов. Но, с другой стороны, у них есть и **общее**. И заключается оно в том, что влияние всех этих факторов может быть нивелировано, если вообще сведено на нет, не просто снижением дозы (как уже обсуждалось выше), а коррекцией распределения вещества в организме, то есть создание высокоэффективных препаратов с низкими значениями ED_{50} . Однако это лишь один из возможных путей снижения побочного действия лекарств.

В идеале практически вся введенная доза препарата должна оказаться около мишени. Вещество не будет «размазываться» по всему организму, и, как следствие, эффективная доза окажется ниже. Как уже было сказано, Природа предпочитает синтезировать необходимые активные вещества в нужное время и в нужном месте. Например, молекулы нейромедиаторов накапливаются в везикулах в пресинаптическом окончании синаптического рецептора [21]. Это относится практически ко всем нейромедиаторам. Более того, после того как нейромедиатор попадет в синаптическую щель и проявит свое действие, его молекула или разрушается соответствующим ферментом (например, ацетилхолинэстеразой в случае холинорецепторов), или поглощается глиальными клетками, окружающими синапс, или возвращается в пресинапс (обратный захват, например, в глутаматных рецепторах). Хотя существуют в организме и другие уникальные примеры обеспечения направленности действия веществ — так, эндоканнабиноиды не хранятся в везикулах, как классические нейромедиаторы, а вырабатываются по требованию в нужном месте [42, 43].

Лекарственные вещества, как уже отмечалось выше, это чужеродные организму вещества и необходимы они для коррекции какой-либо патологии. Обеспечить синтез ксенобиотика в поврежденном компартменте организма в первом приближении невозможно (см. ниже про пролекарства), а можно только создать систему его доставки к месту действия. В некоторых случаях без системы доставки⁵

⁵ Иногда в научной литературе употребляются термины «целенаправленная доставка», «векторная доставка» или другие термины. Но, на наш взгляд, использование самого слова «доставка» уже подразумевает какое-то направление, существование определенного вектора. Поэтому все вышеперечисленные термины суть синонимы, обозначающие «доставку вещества к биологической мишени». Поэтому мы будем употреблять более короткий первый термин.

желаемого терапевтического эффекта добиться нельзя вообще.

Под направленной доставкой лекарственного средства понимается преимущественное накопление лекарственного вещества в пределах целевой зоны, не зависящее от метода и способа введения лекарственного средства [44]. С другой стороны, целенаправленная терапия означает специфическое взаимодействие лекарственного средства с рецептором на молекулярном уровне. Эффективные системы фармакодинамической адресной доставки лекарств должны учитывать четыре ключевых требования: эффективная загрузка лекарственного средства в некоторый тип транспортного средства доставки, достаточное пребывание в циркуляции для достижения намеченных участков тела, удержание по определенным характеристикам в пределах намеченных участков (то есть нацеливание) и высвобождение лекарственного средства в намеченном месте в течение времени, достаточного для эффективного лечебного действия. Очевидно, что доставка лекарств на определенные участки тела требует различных систем доставки в зависимости от выбранного метода введения лекарств.

Самая известная липофильная преграда в организме — это гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Через этот барьер проходят «самопроизвольно» только высоколипофильные молекулы. Но липофильные ксенобиотики просто не могут его достичь, так как или «застрянут» где-то на пути к мозгу в кровотоке, или станут гидрофильными в результате действия метаболизирующих систем. А полярные вещества, которые кровотоком способен доставить к мозгу, тоже проникнуть через этот барьер не могут [45]. Так Природа обеспечила защиту мозга от потенциально токсичных ксенобиотиков из внешней среды. Но одновременно создала причину для головной боли у создателей лекарственных веществ. Существует, правда, некоторое количество специальных систем активного транспорта, способных переносить полярные соединения, например аминокислоты, в мозг [46]. Но этих систем немного, они высокоспецифичны, энергозависимы и подвержены влиянию температуры и pH среды. Так что при создании лекарственных веществ на них особо рассчитывать не приходится. Но проблема новых препаратов в неврологии стоит очень остро, и только системы доставки могут обеспечить необходимый терапевтический эффект. Поэтому проблема разработки средств доставки в мозг представляет собой одну из наиболее актуальных задач современной нейро- и психофармакологии [47].

Доставка лекарственного вещества есть направленный его «перенос» в заданную область организма, орган или клетку. Если в эту систему включен биологический вектор, позволяющий обеспечивать более точное «нацеливание» вещества к данному типу клеток или даже клеточным органеллам, то такая система может называться «адресная доставка лекарственных веществ».

В настоящее время адресную доставку лекарственных средств можно разделить на две широкие области: системное нацеливание и внутриклеточное нацеливание. Доставка, опосредованная циркуляцией крови и экстравазацией, может быть дополнительно классифицирована на лиганд-рецепторно-опосредованную и локально активированную доставку лекарственных средств. Последнее может произойти либо в результате самопроизвольного высвобождения лекарственного средства в результате специфического сигнала на месте, либо в результате внешней активации высвобождения лекарственного средства из носителя. Внутриклеточная целенаправленность определяется присутствием специфических ферментов или изменением pH в целевом участке *in vivo*, в то время как внешне активированное действие основано на внешних факторах, таких как свет, температура, магнитное поле и ультразвук [48–50].

Более общая формулировка создания системы доставки — это изменение активной молекулы (активного начала) включением ее в ковалентные (но лабильные в организме) структуры, или в супрамолекулярные лабильные комплексы, облегчающие проникновение активного начала к биологической мишени.

При создании систем доставки используются фармацевтические лекарственные формы, вариация путей и способов введения лекарственных веществ в организм, обратимая химическая модификация (ковалентная или супрамолекулярная) молекулы-прототипа, а также использование наномедицинских технологий (см. подробнее [50]).

Принципиально существующие системы доставки можно разбить на три группы: физическую, фармакодинамическую и фармакокинетическую [51, 52]. Отметим, однако, что при любой системе доставки последними этапами должно быть высвобождение молекулы, оптимизированной под данную мишень, и взаимодействие с ней, в непосредственной близости к мишени. Здесь, наверное, уместно вспомнить идею П. Эрлиха, что лиганд соответствует рецептору как «ключ к замку». И систему доставки можно рассматривать как «футляр» для ключа, из которого его надо достать перед использованием.

К физическим системам доставки относятся различные анатомические методы введения, разнообразные насосы, в том числе и имплантируемые, позволяющие поддерживать в течение определенного времени нужную концентрацию препарата в крови [53]. Важно отметить, что так можно вводить высокополярные препараты, плохо проникающие через липофильные мембраны. К подобным препаратам относится, например, конкурентный антагонист NMDA-рецепторов D-2-амино-5-фосфоновалериановая кислота (D-AP5). Его вводят с помощью помпы интрацеребровентрикулярно через канюлю [54, 55]. Высокая полярность этой аминокислоты (и других подобных со-

единений), препятствующая проникновению через ГЭБ, не позволяет получить эффект при простой инъекции. Однако введение с помощью помпы позволяет поддерживать определенную постоянную концентрацию в кровотоке, и при этом оказывается, что в результате в мозге накапливается определенная активная концентрация препарата, вызывающая требуемый эффект. В настоящее время в этой области достигнут значительный прогресс. Созданы микро/наноэлектромеханические (MEM/NEM) устройства, разработаны имплантируемые микрочипы, содержащие наноразмерные резервуары для контролируемого выделения препарата в течение длительного времени; проходят испытания микроиглы для безболезненной трансдермальной доставки. Разрабатываются также «интеллектуальные» устройства, способные чувствовать, когда и сколько препарата необходимо, а затем автоматически высвобождать из резервуара [56]. Появился новый метод подкожного введения лекарственных препаратов в гелеподобных материалах (см., например [57, 58]). Кроме того, предлагается для систем доставки использовать наноаэрозоли [59].

Фармакодинамический путь доставки — это поиск молекул, способных взаимодействовать, в идеале, только с биологической молекулой-мишенью одного типа при доставке препарата к определенному органу или ткани для оказания фармакологического действия. Он иногда называется «направленной терапией» и заключается в оптимизации взаимодействия молекул данного вещества с рецептором, в результате которого возникает фармакологический ответ [60]. Этот путь — практически вся история химии лекарственных веществ и фармакологии, история поиска избирательно действующих лекарственных веществ.

Фармакокинетический путь — это доставка терапевтически активной молекулы прямо к биологической мишени. Он зародился в рамках исследований «фармакодинамической» системы доставки, и для достижения желанной цели использует фармакокинетические характеристики вещества. Одним из таких путей является разработка пролекарств. Их создание обязательно включает в себя изменение химической структуры активной молекулы, а связанные с этим ограничения уже обсуждались выше [50]. При этом следует учитывать возможные изменения активной молекулы в различных органах и тканях «по пути следования к месту назначения».

Пролекарство представляет собой фармакологически инертное соединение, которое в организме под действием химических или ферментативных реакций превращается в обладающее терапевтическим эффектом активное соединение (активное начало) [61, 62]. При создании пролекарств часто решаются и задачи оптимизации фармацевтических характеристик. Это включает в себя устранение неприятного вкуса, уменьшение болезненности инъекций, уменьшение раздражающего действия на же-

лудочно-кишечный тракт, повышение стабильности, создание специальных детских форм.

Оптимизация же фармакокинетических параметров включает в себя повышение (или уменьшение) растворимости, увеличение всасываемости при оральном введении (или биодоступности в целом), увеличение местной проницаемости, увеличение специфичности действия, пролонгирование действия, устранение побочных эффектов.

Существенным достижением на этом пути стало создание класса ферментативно-активируемых необратимых ингибиторов (irreversible mechanism based inhibitors), называемых также «суицидными ингибиторами» (suicide inhibitors) [63, 64]. Суть механизма их действия ясна из названия — они ковалентно соединяются с ферментом и блокируют его действие. Фермент при этом повреждается настолько, что возобновление его функций возможно только после синтеза *de novo*. Одним из примеров создания такого типа пролекарств могут служить блокаторы H^+/K^+ -зависимой АТФазы. Эта группа представлена омепразолом и его аналогами (lansoprazole, pantoprazole, teniprazole и др.). История создания самого омепразола изложена в работе [65] и может служить примером последовательного решения задач по улучшению фармакокинетических параметров (снижение токсичности, оптимизация физико-химических параметров и т. п.) при создании пролекарств. Более подробно о пролекарствах см. [66, 67].

Создание пролекарств позволило (и позволяет до сих пор) добиться существенных успехов в увеличении селективности действия препаратов. Но, несмотря на это, дизайн подобных препаратов имеет свои недостатки и ограничения. В частности, при использовании пролекарства вводимое в организм соединение под действием метаболических систем организма распадается не только до активного начала. Образуется также как минимум еще одно соединение, часто неиндифферентное для организма. Поэтому этот путь нельзя считать оптимальным во всех случаях.

В этом контексте следует еще раз упомянуть ингибиторы протонной помпы (ИПП), а именно омепразол и его аналоги лансопразол, пантопразол, эзомепразол и рабепразол. В кишечнике с pH 5,5, в крови и цитозоле париетальной клетки с pH 7,4 молекулы ИПП существуют в неионизированной форме, поэтому свободно проникают через биологические мембраны, в том числе через мембраны секреторных канальцев париетальных клеток. Оказавшись в просвете канальцев, ИПП подвергаются воздействию сильноокислой среды с pH, равным 1,2–1,3, и протонируются, теряя способность обратного прохождения через мембрану, то есть создается своеобразная «ловушка» для ИПП с повышением их концентрации в просвете канальцев в 1000 раз, по сравнению с концентрацией в крови и цитозоле париетальной клетки [68].

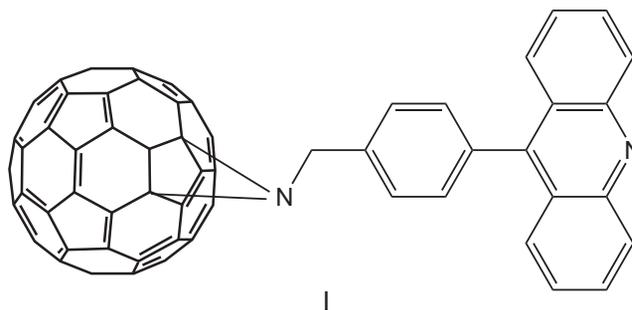
Накопление в просвете секреторного канальца ионизированного препарата как субстрата способствует ускорению второго этапа его активации. В результате двухэтапной активации образуется тетрациклический сульфенамид и дериваты сульфеновой кислоты, способные образовывать дисульфидные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков CYS813 и CYS822 протонного насоса с блокадой конформационных переходов фермента и высвобождением молекул воды [69]. Другими словами, пролекарство накапливается в среде около своей терапевтической мишени и именно под действием этой среды оно превращается в активное начало.

Примером подобного оригинального подхода к созданию пролекарств, правда, насколько нам известно, не реализованного, на практике могут служить работы Н. Бодора. Для переноса нужных соединений через ГЭБ им была предложена так называемая «система химического переноса» [70, 72]. Один из вариантов этой системы включает в себя присоединение к молекуле лекарственного вещества остатка дигидропиридина. Полученная в результате этой модификации относительно липофильная молекула проникает в мозг, а затем под действием окислительных систем мозга остаток дигидропиридина превращается в заряженный пиридиновый катион, что затрудняет выведение вещества из мозга [72]. Затем под действием ферментов в мозге происходит выделение молекулы действующего начала прямо в мозге, за ГЭБ [51, 70, 73]. Таким образом, «система химического переноса» позволяет в принципе решать вопрос избирательности действия за счет того, что фармакологический агент высвобождается именно в органе-мишени [66]. Однако заметим, что этот, в принципе многообещающий, метод широкого развития так и не получил.

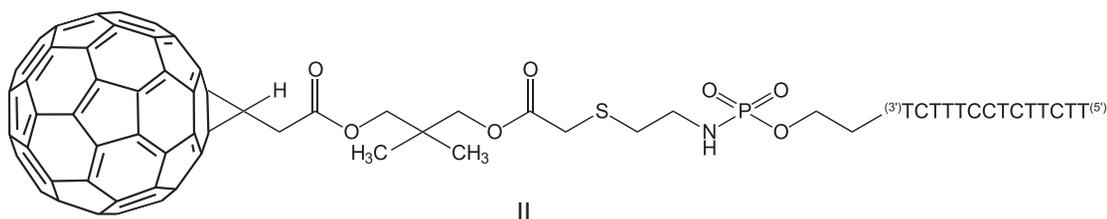
В настоящее время при рассмотрении проблем лекарственных веществ невозможно не упомянуть препараты на основе моноклональных антител (мкАТ). С точки зрения структурной химии антигенсвязывающий центр антитела представляет собой поверхность, комплементарную эпитопу антигена, антигенной детерминанты, распознающейся иммунной системой. Поэтому взаимодействие мкАТ с его мишенью в организме должно быть высоко специфично, а энергия связывания этих взаимодействующих структур должна быть высокой. Казалось бы, именно эти два параметра определяют избирательность взаимодействия. Но препараты на основе мкАТ обладают побочными эффектами, иногда очень серьезными. Некоторые мкАТ, способные подавлять рост кровеносных сосудов в опухоли, также подавляют рост сосудов и в здоровых органах. В других случаях побочные эффекты «сопутствуют» механизму действия. Например, применение экулизумаба в качестве иммуносупрессора при трансплантации почек приводит к серьезным побочным эффектам, связанным

именно с основным иммуносупрессивным действием (восприимчивостью к инфекциям и т. п.) [74]. Есть и другие, более драматические примеры. Например, для лечения псориаза могут использоваться такие мкАТ, как Стелара (устекинумаб), Ремикейд (инфликсимаб), Хумира (адалимумаб) и некоторые другие [75]. Хотя в этой публикации и отмечается высокая эффективность этих препаратов, вызывает оторопь список их побочных эффектов. К ним относится развитие серьезных инфекций и злокачественных новообразований, они вызывают побочные эффекты в ЦНС, ЖКТ, скелетно-мышечной и дыхательной системах, осложнения со стороны иммунной системы и др. Кроме того, цены на эти препараты также составляют несколько тысяч и десятков тысяч рублей за дозу. Естественно, возникает вопрос о целесообразности применения этих препаратов. В литературе можно встретить иногда мнения, что далеко не всегда применение моноклональных антител выгодно, и низкомолекулярные ингибиторы как альтернатива моноклональным антителам не будут обладать целым рядом недостатков мкАТ, к которым, в частности, относятся трудности производства и их длительный период полураспада в организме [76]. Об эффективности мкАТ в терапии см. также [77].

Еще одна область терапии, в которой достаточно остро стоит проблема доставки препарата к мишени — это фотодинамическая терапия. Сама основа этого метода заключается в генерации окислителя в области мишени. При этом расстояние между генератором и мишенью должно быть небольшим, так как длина пробега, например, такого окислителя, как молекула синглетного кислорода, составляет несколько нанометров [78]. А значит, его нужно доставить максимально близко к мишени. Фотосенсилизатором может быть молекула фуллерена, его целенаправленная доставка описана в работе [78]. В качестве биологического вектора в этом случае использован остаток акридина, интеркалирующий между парами азотистых оснований в молекуле ДНК и **закрепляющий** тем самым «генератор» около мишени:



В составе ДНК именно гуаниновые остатки чувствительны к действию различных активных форм кислорода, и синглетного кислорода в том числе [79]. Поэтому и предложена направленная доставка фуллеренового кора в качестве фотосен-



ситизатора в виде его нуклеотидных производных типа (II) [80]

Этот нуклеотид способен связываться с одноцепочечной ДНК, образуя дуплекс путем спаривания оснований по Уотсону–Крику, или же образовывать триплекс, связываясь с двухцепочечной ДНК (со спариванием оснований по Хугстену), а с комплементарной последовательностью ДНК может образовываться и структура типа шпильки. Во всех трех случаях фотоиндуцированное расщепление ДНК происходит в областях, расположенных близко к фуллереновому кору. Известны и производные фуллерена с заместителями, способными связываться с малой бороздкой ДНК [81]. При их использовании в качестве фотосенсилизаторов расщепление ДНК происходит также по гуаниновым остаткам, без заметной специфичности к определенным последовательностям [82]. Для увеличения специфичности действия было синтезировано производное фуллерена, содержащее как остаток, способный связываться с малой бороздкой, так и определенную олигонуклеотидную последовательность. В качестве первого был выбран остаток дуокармицина, обеспечивающий высокое сродство к АТ-богатым участкам ДНК [83].

Следует отметить тот факт, что доставка может быть целенаправленной не только к конкретной молекулярной мишени, но и к определенной ткани. Так, в работе [84] отмечается, что конъюгат фуллерена C_{60} с полиэтиленгликолем накапливается преимущественно в опухолевой ткани и поэтому может быть применен для фотодинамической терапии опухолей. Более подробно о целенаправленной доставке фуллеренового кора как фотосенсилизатора см. [85].

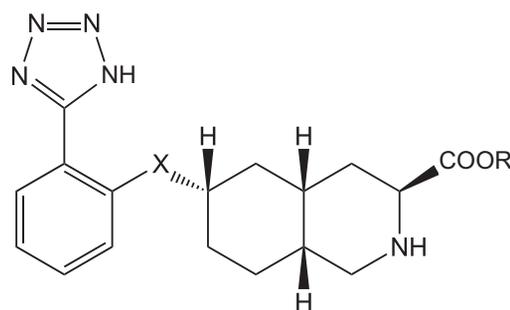
Еще один путь создания систем доставки, активно развивающийся в настоящее время, связан с использованием **наномедицинских носителей** (липосомы, дендримеры, белковые и полимерные наночастицы и т. п.). Использование этих носителей не только позволяет не менять строение активной молекулы, но и значительно расширяет доступный арсенал средств и методов, с помощью которого можно менять фармакокинетические характеристики (см. подробнее [50]). Этот подход активно используется для создания противоопухолевых препаратов.

Основная задача при создании систем доставки лекарственных веществ медиаторного типа действия заключается во введении их в синаптическую щель для последующего взаимодействия с соответствующим постсинаптическим рецептором.

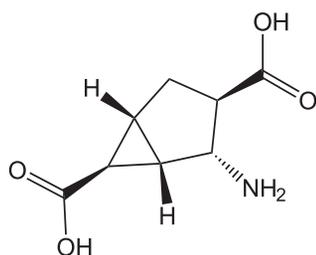
Конечно, далеко не всегда это нужно, многие препараты медиаторного типа действия никакого отношения к системам доставки не имеют. Например, бензогексоний и так хорошо доставляет бис-катион гексаметония к каналу ацетилхолинового рецептора. Правда, только на периферии, но не в ЦНС.

Следовательно, при создании систем доставки веществ медиаторного типа действия в ЦНС необходимо: преодолеть ГЭБ, через глиальные клетки достигнуть синапса данного типа и войти в синаптическую щель. Сама синаптическая щель имеет толщину порядка 20–40 нм [87]. (Напомним, что размер полимерных мицелл с лекарственным веществом составляет около 100 нм [60], диаметр липосом обычно 20 нм и более, дендримеры имеют размер от 1 до 10 нм (в зависимости от уровня генерации [50]).) Так что далеко не все наномедицинские носители годятся. Тем более что не очень понятно, как можно в случае синапса смоделировать системы активной адресной доставки, используемые, например, при создании противоопухолевых препаратов [50]. В последнем случае в качестве вектора используется остаток фолиевой кислоты, рецепторы к которой существуют на опухолевых клетках. Но как применить этот подход в рассматриваемом нами случае, что может служить вектором и мишенью для вектора в синаптической щели — пока не очень понятно.

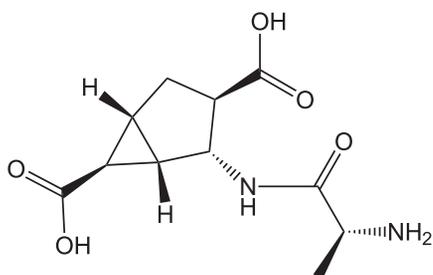
Хотя и известны пролекарства для веществ медиаторного действия, для активации которых нужны эстеразы, в частности, ацетилхолинэстераза (см., например, [88, 89]). Известны также и подобные пролекарства для лигандов различных типов глутаматных рецепторов [90–93]. Например, пролекарствами для кислоты (III, V), антагонистов каинатных рецепторов GluR5, служат их эфиры (соед. IV, VI).



- III, X = 0, R = H
- IV, X = 0, R = iBu
- V, X = NH, R = H
- VI, X = NH, R = 2-Et-Bu



VII, LY354740



VIII, LY544344

Следует отметить, что получение эфиров карбоновых кислот — достаточно стандартный путь создания пролекарств карбоновых кислот [65]. Но в случае лигандов глутаматных рецепторов возможно и блокирование основной функции. Например, в молекуле LY354740 (VII), агониста mGlu2/3 рецепторов, из трех ионогенных групп блокируется лишь α -аминогруппа, причем амидированием остатком 2-аминопропионовой кислоты LY544344 (VIII). В результате в модифицированной молекуле, так же как и в исходной, имеются три ионогенные группы — две карбоксильные группы и одна аминогруппа, но по-другому расположенные в пространстве. Такая модификация не только не приводит к повышению липофильности молекулы, а наоборот, ее понижает (рассчитанные величины $\log P$ для соединений LY354740 и LY544344 равны -0.79 и -1.33 , соответственно). Тем не менее, эта модификация увеличивает биодоступность препарата при пероральном введении более чем в три раза [93]. Можно лишь предполагать, что это связано с тем, что в данном случае включается какая-то система активного транспорта. А это значит, что использование (создание пролекарств не только (и не столько) применяется для изменения липофильности молекул активных веществ, но и создания иных возможностей их транспорта к мишени.

Подводя итог обсуждения возможных способов доставки лекарственных препаратов для достижения лечебного эффекта, можно сформулировать следующие четыре ключевых требования к системе адресной доставки лекарств: эффективная загрузка лекарственного средства в некоторый тип транспортного средства доставки, достаточное пребывание в циркуляции для достижения намеченных участков тела, удержание по определенным характеристикам в пределах намеченных участков

(то есть нацеливание) и высвобождение лекарственного средства в намеченном месте в течение времени, достаточного для эффективного лечебного действия. Очевидно, что доставка лекарств на определенные участки тела требует различных систем доставки в зависимости от выбранного метода введения лекарств.

К сожалению, вряд ли нам когда-нибудь удастся создать идеальную систему доставки. Основная проблема заключается в том, что при создании систем доставки мы усложняем ситуацию: вместо одного вводим в организм несколько ксенобиотиков. Естественно, что это повышает вероятность появления побочных эффектов. При этом создание систем доставки лекарственных веществ оптимально осуществлять с применением «транспортных средств», имеющихся в организме и безвредных для него.

А для получения лекарственных веществ с минимальными побочными эффектами необходимо создавать и использовать препараты, активность которых будет проявляться в миллиграммовых дозах. И тогда на проявление побочных эффектов, а тем более их гаммы, просто не хватит вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Том 1. – Женева: ВОЗ, 1992. [World Health Organization. ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. Vol. 1. Geneva: WHO; 1992. (In Russ.)]
2. Drews J, Ryser S. The role of innovation in drug development. *Nat Biotechnol.* 1997;15(13):1318-1319. <https://doi.org/10.1038/nbt1297-1318>.
3. Goldstein I, Burnett AL, Rosen RC, et al. The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev.* 2019;7(1):115-128. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.06.005>.
4. Marth JD. A unified vision of the building blocks of life. *Nat Cell Biol.* 2008;10(9):1015-1016. <https://doi.org/10.1038/ncb0908-1015>.
5. Свердлов Е.Д. Системная биология и персонализированная медицина: быть или не быть? // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2014. – Т. 100. – № 5. – С. 505–541. [Sverdlov ED. Systems biology and personalized medicine: to be or not to be? *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2014;100(5):505-541. (In Russ.)]
6. Mendel CM, Mendel DB. 'Non-specific' binding. The problem, and a solution. *Biochem J.* 1985;228(1):269-272. <https://doi.org/10.1042/bj2280269>.
7. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev.* 2008;88(4):1547-1565. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2008>.

8. Loucks J, Yost S, Kaplan B. An introduction to basic pharmacokinetics. *Transplantation*. 2015;99(5):903-907. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000754>.
9. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. – М.: Мир, 1988. – 568 с. [Khochachka P, Somero Dzh. Biokhimicheskaya adaptatsiya. Moscow: Mir; 1988. 568 p. (In Russ.)]
10. Greek R, Hansen LA. Questions regarding the predictive value of one evolved complex adaptive system for a second: exemplified by the SOD1 mouse. *Prog Biophys Mol Biol*. 2013;113(2):231-253. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2013.06.002>.
11. Bizzarri M, Palombo A, Cucina A. Theoretical aspects of Systems Biology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2013;112(1-2):33-43. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2013.03.019>.
12. Woods A. Medium-range weather prediction: The European approach. The story of the European Centre for Medium-Range Weather Forecasts. New York: Springer; 2005. 118 p.
13. ru.wikipedia.org [интернет]. Эффект бабочки [доступ от 03.11.2020]. Доступ по ссылке: https://ru.wikipedia.org/wiki/эффект_бабочки. [ru.wikipedia.org [Internet]. Effekt babochki [cited 2020 Nov 2]. Available from: https://ru.wikipedia.org/wiki/effekt_babochki. (In Russ.)]
14. Deichmann WB, Henschler D, Holmstedt B, Keil G. What is there that is not poison? A study of the Third Defense by Paracelsus. *Arch Toxicol*. 1986;58(4):207-213. <https://doi.org/10.1007/BF00297107>.
15. Перфилова В.Н., Тюренокв И.Н. Глутаматные ионотропные рецепторы: структура, локализация, функции // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т. 47. – № 1. – С. 80–96. [Perfilova VN, Tyurenkov IN. Glutamate ionotropic receptors: structure, localisation, function. *Usp Fiziol Nauk*. 2016;47(1):80-96. (In Russ.)]
16. Перфилова ВН, Тюренокв ИН. Глутаматные метаботропные рецепторы: структура, локализация, функции // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т. 47. – № 2. – С. 98–112. [Glutamate metabotropic receptors: structure, localisation, functions. *Usp Fiziol Nauk*. 2016;47(2):98-112. (In Russ.)]
17. Brauner-Osborne H, Egebjerg J, Nielsen EO, et al. Ligands for glutamate receptors: design and therapeutic prospects. *J Med Chem*. 2000;43(14):2609-2645. <https://doi.org/10.1021/jm000007r>.
18. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. – М. – Волгоград: Высшая школа, 1999. – 639 с. [Sergeev PV, Shimanovskiy NL, Petrov VI. Retseptory fiziologicheski aktivnykh veshchestv. Moscow-Volgograd: Vysshaya shkola; 1999. 639 p. (In Russ.)]
19. Katritsis DG, Gersh BJ, Camm AJ. Clinical Cardiology: Current Practice Guidelines. OUP Oxford; 2013.
20. Sanchez-Soto M, Casado-Anguera V, Yano H, et al. alpha2A- and alpha2C-Adrenoceptors as Potential Targets for Dopamine and Dopamine Receptor Ligands. *Mol Neurobiol*. 2018;55(11):8438-8454. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1004-1>.
21. Eccles JC. The Physiology of Synapses. Elsevier; 1964. 328 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-08188-1>.
22. Monaghan DT, Jane DE. Pharmacology of NMDA Receptors. In: Biology of the NMDA Receptor. Ed. by AM Van Dongen AM. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009. Chapter 12.
23. Antonov SM, Johnson JW, Lukomskaya NY, et al. Novel adamantane derivatives act as blockers of open ligand-gated channels and as anticonvulsants. *Mol Pharmacol*. 1995;47(3):558-67.
24. Тихонов Д.Б., Магазаник Л.Г. Разнообразие механизмов блокады ионных каналов - путь к дизайну новых фармакологических агентов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96. – № 7. – С. 726–739. [Tikhonov D.B., Magazanik L.G. The diversity of mechanisms of blockade of ion channels as a pathway to the design of new pharmacological agents. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2012;42(1):111-119. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1007/s11055-011-9542-2>.
25. Харкевич Д.А. Фармакология. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 760 с. [Kharkevich DA. Farmakologiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 760 p. (In Russ.)]
26. Shargel L. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005.
27. Leo A, Hansch C, Elkins D. Partition coefficients and their uses. *Chem Rev*. 1971;71(6):525-616. <https://doi.org/10.1021/cr60274a001>.
28. Oprea TI. Current trends in lead discovery: are we looking for the appropriate properties? *Mol Divers*. 2002;5(4):199-208. <https://doi.org/10.1023/a:1021368007777>.
29. Fichert T, Yazdaniyan M, Proudfoot JR. A structure-Permeability study of small drug-like molecules. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003;13(4):719-722. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(02\)01035-1](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(02)01035-1).
30. High throughput synthesis: principles and practices. Ed. by I. Sucholeiki, M. Dekker. New York; 2001. 400 p.
31. Macarron R, Banks MN, Bojanic D, et al. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(3):188-195. <https://doi.org/10.1038/nrd3368>.
32. Wermuth CG, Ganellin CR, Lindberg P, Mitscher LA. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure Appl Chem*. 1998;70(5):1129-1143. <https://doi.org/10.1351/pac199870051129>.
33. Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov Today Technol*. 2004;1(4):337-341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>.
34. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;46(1-3):3-26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0).
35. Dyabina AS, Radchenko EV, Palyulin VA, Zefirov NS. Prediction of blood-brain barrier permeability of organic compounds. *Dokl Biochem Biophys*. 2016;470(1):371-374. <https://doi.org/10.1134/S1607672916050173>.
36. Radchenko EV, Dyabina AS, Palyulin VA, Zefirov NS. Prediction of human intestinal absorption of drug compounds. *Russ Chem Bull*. 2016;65(2):576-580. <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1340-0>.

37. Radchenko EV, Rulev YA, Safanyaev AY, et al. Computer-aided estimation of the hERG-mediated cardiotoxicity risk of potential drug components. *Dokl Biochem Biophys.* 2017;473(1):128-131. <https://doi.org/10.1134/S1607672917020107>.
38. qsar.chem.msu.ru [Internet]. ADMET Prediction Service [cited 2020 Nov 3]. Available from: <http://qsar.chem.msu.ru/admet/>
39. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: АстроПринт, 2004. – 718 с. [Golovenko NYa. Fiziko-khimicheskaya farmakologiya. Odessa: AstroPrint; 2004. 718 p. (In Russ.)]
40. Pond SM, Tozer TN. First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9(1):1-25. <https://doi.org/10.2165/00003088-198409010-00001>.
41. Mahase E. FDA recalls ranitidine medicines over potential cancer causing impurity. *BMJ.* 2019;367: l5832. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5832>.
42. Di Marzo V. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol Res.* 2009;60(2):77-84. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.02.010>.
43. Flores A, Maldonado R, Berrendero F. Cannabinoid-hypocretin cross-talk in the central nervous system: what we know so far. *Front Neurosci.* 2013;7:256. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00256>.
44. Torchilin VP. Drug targeting. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000;11: S81-S91. [https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(00\)00166-4](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(00)00166-4).
45. Pardridge WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx.* 2005;2(1):3-14. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.1.3>.
46. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. *Molecular Cell Biology.* 4th ed. New York; 2000.
47. Чехонин В.П., Жирков Ю.А., Дмитриева Т.Б. Направленная доставка лекарственных средств в мозг // Вестник РАМН. – 2006. – № 8. – С. 30–37. [Chekhonin VP, Zhirkov YuA, Dmitrieva TB. Direct drug delivery to the brain. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2006;(8):30-37. (In Russ.)]
48. Lentacker I, Vandenbroucke RE, Lucas B, et al. New strategies for nucleic acid delivery to conquer cellular and nuclear membranes. *J Control Release.* 2008;132(3): 279-288. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.06.023>.
49. Lin CY, Liu TM, Chen CY, et al. Quantitative and qualitative investigation into the impact of focused ultrasound with microbubbles on the triggered release of nanoparticles from vasculature in mouse tumors. *J Control Release.* 2010;146(3):291-298. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.05.033>.
50. Пиотровский Л.Б. Очерки о наномедицине. – СПб.: Европейский дом, 2013. – 206 с. [Piotrovskiy LB. Ocherki o nanomeditsine. Saint Petersburg: Evropeyskiy dom; 2013. 206 p. (In Russ.)]
51. Bodor N, Brewster ME. Chemical Delivery Systems. In: Targeted Drug Delivery. Handbook of Experimental Pharmacology. Ed. by R.L. Julian. Berlin, Heidelberg: Springer; 1991. P. 231-284.
52. Hoffman AS. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems. *J Control Release.* 2008;132(3): 153-163. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.08.012>.
53. Jain KK. Drug delivery systems – an overview. *Methods Mol Biol.* 2008;437:1-50. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-210-6_1.
54. Butcher SP, Davis S, Morris RGM. A dose-related impairment of spatial learning by the NMDA receptor antagonist, 2-amino-5-phosphonovalerate (AP5). *Eur Neuropsychopharmacol.* 1990;1(1):15-20. [https://doi.org/10.1016/0924-977x\(90\)90005-u](https://doi.org/10.1016/0924-977x(90)90005-u).
55. Butcher SP, Hamberger A, Morris RG. Intracerebral distribution of DL-2-amino-phosphonopentanoic acid (AP5) and the dissociation of different types of learning. *Exp Brain Res.* 1991;83(3):521-526. <https://doi.org/10.1007/BF00229829>.
56. Staples M, Daniel K, Cima MJ, Langer R. Application of micro- and nano-electromechanical devices to drug delivery. *Pharm Res.* 2006;23(5):847-863. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9906-4>.
57. Nascimento LGL, Casanova F, Silva NFN, et al. Casein-based hydrogels: A mini-review. *Food Chem.* 2020;314:126063. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.126063>.
58. Luo Z, Dai Y, Gao H. Development and application of hyaluronic acid in tumor targeting drug delivery. *Acta Pharm Sin B.* 2019;9(6):1099-1112. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.06.004>.
59. Esquivel-Castro TA, Ibarra-Alonso MC, Oliva J, Martinez-Luevanos A. Porous aerogel and core/shell nanoparticles for controlled drug delivery: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;96:915-940. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.11.067>.
60. Bae YH, Park K. Targeted drug delivery to tumors: myths, reality and possibility. *J Control Release.* 2011;153(3):198-205. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.06.001>.
61. Walther R, Rautio J, Zelikin AN. Prodrugs in medicinal chemistry and enzyme prodrug therapies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;118:65-77. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.06.013>.
62. Abet V, Filace F, Recio J, et al. Prodrug approach: An overview of recent cases. *Eur J Med Chem.* 2017;127: 810-827. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.061>.
63. Albert A. Selective Toxicity The physico-chemical basis of therapy. Chapman & Hall; 1985. 750 p.
64. Johnson DS, Weerapana E, Cravatt BF. Strategies for discovering and derisking covalent, irreversible enzyme inhibitors. *Future Med Chem.* 2010;2(6):949-964. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.21>.
65. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(2):132-139. <https://doi.org/10.1038/nrd1010>.
66. Пиотровский Л.Б., Думпис М.А. Пролекарства: цели, принципы и перспективы // Фармакология и токсикология. – 1988. – Т. 51. – № 6. – С. 17–25. [Piotrovskiy LB, Dumpis MA. Prolekarstva: tseli, printsipy i perspektivy. *Farmakol Toksikol.* 1988;51(6):17-25. (In Russ.)]

67. Stella VJ, Charman WN, Naringrekar VH, Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice? *Drugs*. 1985;29(5):455-4573. <https://doi.org/10.2165/00003495-198529050>.
68. Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ*. 2006;70(5):101. <https://doi.org/10.5688/aj7005101>.
69. Kusano M, Kuribayashi S, Kawamura O, et al. A Review of the Management of Gastric Acid-Related Diseases: Focus on Rabeprazole. *Clin Med Gastroenterol*. 2011;4: CGast. S5133. <https://doi.org/10.4137/CGast.S5133>.
70. Bodor N, Simpkins JW. Redox delivery system for brain-specific, sustained release of dopamine. *Science*. 1983;221(4605):65-67. <https://doi.org/10.1126/science.6857264>.
71. Notari RE. Prodrug design. *Pharmacol Ther*. 1981; 14(1):25-53. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(81\)90009-7](https://doi.org/10.1016/0163-7258(81)90009-7).
72. Bodor N, AbdelAlim AM. Improved delivery through biological membranes XIX: Novel redox carriers for brain-specific chemical delivery systems. *J Pharm Sci*. 1985;74(3): 241-245. <https://doi.org/10.1002/jps.2600740304>.
73. Notari RE. Theory and practice of prodrug kinetics. *Meth Enzymol*. 1985;112:309-323. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(85\)12026-4](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(85)12026-4).
74. Zaza G, Tomei P, Granata S, et al. Monoclonal antibody therapy and renal transplantation: focus on adverse effects. *Toxins (Basel)*. 2014;6(3):869-891. <https://doi.org/10.3390/toxins6030869>.
75. 1psoriasis.ru [интернет]. Моноклональные антитела при псориазе [доступ от 03.11.2020]. Доступ по ссылке: <https://1psoriasis.ru/lekarstvo-ot-psoriza/monoklonalnye-antitela/>. [1psoriasis.ru [Internet]. Monoklonal'nye antitela pri psoriaze [cited 2020 Nov 3]. Available from: <https://1psoriasis.ru/lekarstvo-ot-psoriza/monoklonalnye-antitela/>. (In Russ.)]
76. Wang T, Wu X, Guo C, et al. Development of Inhibitors of the Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death-Ligand 1 Signaling Pathway. *J Med Chem*. 2019;62(4):1715-1730. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00990>.
77. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний // Вестник российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70. – № 2. – С. 165–168. [Mazurov VI, Trofimov VA. Innovative methods of some systemic autoimmune disease treatment. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2015;70(2):165-168. (In Russ.)]
78. Пиотровский Л.Б., Белоусова И.М., Данилов О.Б., Киселев О.И. Фуллерены: фотодинамические процессы и новые подходы в медицине. – СПб.: Роза мира, 2005. – 139 с. [Piotrovskiy LB, Belousova IM, Danilov OB, Kiselev OI. Fullereny: fotodinamicheskie protsessy i novye podkhody v meditsine. Saint Petersburg: Roza mira; 2005. 139 p. (In Russ.)]
79. Yamakoshi YN, Yagami T, Sueyoshi S, Miyata N. Acridine Adduct of [60]Fullerene with Enhanced DNA-Cleaving Activity. *J Org Chem*. 1996;61(21):7236-7237. <https://doi.org/10.1021/jo961210q>.
80. Kasai H, Nagashima M, Shimoda R, et al. Formation of 8-hydroxyguanine in DNA by oxygen radicals and its repair. In: *Frontiers of Reactive Oxygen Species in Biology and Medicine*. Ed. by K. Asada, T. Yoshikawa. Amsterdam: Excerpta Medica; 1994. P. 157-160.
81. Boutorine AS, Takasugi M, Hélène C, et al. Fullerene-Oligonucleotide Conjugates: Photoinduced Sequence-Specific DNA Cleavage. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1995;33(2324):2462-2465. <https://doi.org/10.1002/anie.199424621>.
82. Nakamura E, Tokuyama H, Yamago S, et al. Biological Activity of Water-Soluble Fullerenes. Structural Dependence of DNA Cleavage, Cytotoxicity, and Enzyme Inhibitory Activities Including HIV-Protease Inhibition. *Bull Chem Soc Jpn*. 1996;69(8):2143-2151. <https://doi.org/10.1246/bcsj.69.2143>.
83. Tokuyama H, Yamago S, Nakamura E, et al. Photoinduced biochemical activity of fullerene carboxylic acid. *J Am Chem Soc*. 1993;115(17):7918-7919. <https://doi.org/10.1021/ja00070a064>.
84. Da Ros T, Spalluto G, Prato M. Biological applications of fullerene derivatives: a brief overview. *Croatica Chemica Acta*, 2001;74(4):743-755.
85. Tabata Y, Ikada Y. Biological functions of fullerene. *Pure and Applied Chemistry*. 1999;71(11):2047-2053. <https://doi.org/10.1351/pac199971112047>.
86. Пиотровский Л.Б., Киселев О.И. Фуллерены в биологии. – СПб.: Росток, 2006. – 336 с. [Piotrovskiy LB, Kiselev OI. Fullereny v biologii. Saint Petersburg: Rostok; 2006. 336 p. (In Russ.)]
87. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science, 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
88. Zakhari JS, Kinoyama I, Hixon MS, et al. Formulating a new basis for the treatment against botulinum neurotoxin intoxication: 3,4-Diaminopyridine prodrug design and characterization. *Bioorg Med Chem*. 2011;19(21): 6203-6209. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.019>.
89. Young SC, Fabio KM, Huang MT, et al. Investigation of anticholinergic and non-steroidal anti-inflammatory prodrugs which reduce chemically induced skin inflammation. *J Appl Toxicol*. 2012;32(2):135-141. <https://doi.org/10.1002/jat.1645>.
90. Dominguez E, Iyengar S, Shannon HE, et al. Two prodrugs of potent and selective GluR5 kainate receptor antagonists actives in three animal models of pain. *J Med Chem*. 2005;48(13):4200-4203. <https://doi.org/10.1021/jm0491952>.
91. Yasuhara A, Nakamura M, Sakagami K, et al. Prodrugs of 3-(3,4-dichlorobenzyloxy)-2-amino-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (MGS0039): a potent and orally active group II mGluR antagonist with antidepressant-like potential. *Bioorg Med Chem*. 2006;14(12):4193-4207. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.060>.
92. Kellner M, Muhtz C, Stark K, et al. Effects of a metabotropic glutamate_{2/3} receptor agonist (LY544344/LY354740) on panic anxiety induced by cholecystokinin tetrapeptide in healthy humans: preliminary results.

- Psychopharmacology (Berl)*. 2005;179(1):310-315. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2025-1>.
93. Rorick-Kehn LM, Perkins EJ, Knitowski KM, et al. Improved bioavailability of the mGlu2/3 receptor ago-

nist LY354740 using a prodrug strategy: in vivo pharmacology of LY544344. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316(2):905-913. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.091926>.

♦ Информация об авторах

Марина Анатольевна Думпис — канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт Петербург. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Мария Александровна Брусина — канд. хим. наук, младший научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: mashasemen@gmail.com.

Елена Викторовна Литасова — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт Петербург. E-mail: llitasova@mail.ru.

Виктор Владимирович Ильин — канд. хим. наук, научный сотрудник, лаборатория синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: victor.iljin@mail.ru.

Дмитрий Николаевич Николаев — научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: pp225@yandex.ru.

Левон Борисович Пиотровский — д-р биол. наук, руководитель лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

♦ Information about the authors

Marina A. Dumpis — PhD (chemistry), Leading Researcher, Laboratory of Nanotechnology of Drugs, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Marija A. Brusina — PhD, Junior Scientific Researcher of the Laboratory for the Synthesis and Nanotechnology of Drugs of S.V. Anichkov, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mashasemen@gmail.com.

Elena V. Litasova — PhD (Pharmacology), Leading Researcher, Laboratory of Nanotechnology of Drugs of S.V. Anichkov, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: llitasova@mail.ru.

Viktor V. Iljin — PhD (Pharmacology), Leading Researcher, Laboratory of Nanotechnology of Drugs of S.V. Anichkov, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: llitasova@mail.ru.

Dmitrii N. Nikolayev — Scientific Researcher, Laboratory of Synthesis and Nanotechnology of Drugs of S.V. Anichkov, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pp225@yandex.ru.

Levon B. Piotrovskiy — Dr. Biol. Sci., Professor, Head, Laboratory of Nanotechnology of Drugs of S.V. Anichkov, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.