РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ ФОСФОРИЛАЦЕТОГИДРАЗИДОВ И ДРУГИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ – ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ КАЗАНСКОЙ ШКОЛЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГОВ

Ирина Ивановна Сёмина*, Африда Загитовна Байчурина

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Поступила 02.12.2015; принята к печати 14.12.2015.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-148

В представленном обзоре освещено развитие идей профессоров А.И. Разумова и И.В. Заиконниковой о перспективности поиска в классе фосфорилированных карбоновых кислот потенциальных лекарственных средств. Первым представителем таких соединений, разрешённым для клинического применения, стал гидразид дифенилфосфорилуксусной кислоты — препарат фосеназид (дифенизид, фосфабензид, гидифен), обладающий транквилизирующими, антиалкогольными, антидепрессивными и противосудорожными свойствами. В продолжение исследований нами были изучены новые ряды фосфорилацетогидразидов и выявлено, что гидразид (4-диметиламинофенил, 2'-хлорэтокси)фосфорилуксусной кислоты (КАПАХ) улучшает память и обучение в норме и при патологии, проявляет нейропротективные свойства, корригирует поведенческие нарушения у дабл-трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера¹, оказывает антидепрессивные свойства. Гидразид (4-диметиламинофенил, 2'-хлорэтокси)фосфорилуксусной кислоты имеет оригинальный механизм действия, который заключается в его способности улучшать глутаматергическую передачу через глициновые стрихнин-нечувствительные участки NMDA-рецепторов; усиливать взаимодействие с основным медиатором в холинергических синапсах через нейрокининовые рецепторы NK-1 подобно нейропептиду субстанции Р; оказывать мембранолитическое действие, изменяя бислойную организацию мембран из фосфатидилхолина, что может способствовать положительному влиянию на функцию рецепторов. С использованием компьютерного прогноза осуществлён дизайн и синтез новых рядов фосфорилацетогидразидов и других производных фосфорилированных карбоновых кислот, исследованы их ноотропные, антидепрессивные и транквилизирующие свойства, некоторые стороны механизма действия, выявлены основные фармакофоры и определены направления в разработке наиболее перспективных соединений. В обзоре представлен также анализ результатов исследований по разработке способов адресной доставки фосфорилацетогидразидов с использованием каликсаренов и полимерных наночастиц на основе интерполиэлектролитных комплексов. Сделано заключение, что развитие направления по разработке новых фосфорилацетогидразидов и других производных фосфорилированных карбоновых кислот как потенциальных лекарственных препаратов открывает всё новые возможности этого уникального класса соединений.

Ключевые слова: фосфорилацетогидразиды, психотропная активность, трансгенные мыши, компьютерный прогноз, каликсарены, системы направленной доставки.

DEVELOPMENT OF NEW POTENTIAL DRUGS WITH PSYCHOTROPIC ACTIVITY AMONG PHOSPHORYL-ACETOHYDRAZIDES AND OTHER PHOSPHORYLATED CARBOXYLIC ACIDS DERIVATIVES – PRIORITY AREA OF KAZAN SCHOOL OF PSYCHOPHARMACOLOGISTS

I.I. Semina, A.Z. Baychurina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

In the present review professors A.I. Razumov and I.V. Zaikonnikova ideas development on the prospects of potential drugs investigation in the class of phosphorylated carboxylic acids are described. The first representative of these compounds, approved for clinical use, became a difenilphosphorylacetic acid hydrazide—the drug phosenezid (diphenizid, phosphabenzide, gidiphen) with a tranquilizing, anti-alcohol, antidepressant and antiepileptic properties. Continuing research, we studied the new series of phosphorylaceto hydrazides and found that the 4-dimethylaminophenyl, 2'-chloroethoxyphosphorylacetic acid hydrazide (CAPAH) improves memory and learning in normal and pathological conditions, shows neuroprotective properties, corrects behavioral disorders in double-transgenic mice with the Alzheimer's disease, has antidepressant properties. Hydrazide of 4-dimethylaminophenyl, 2'-chloroethoxyphosphorylaceto hydrazide acid has an original mechanism of action, which is its ability to enhance glutamatergic transmission through NMDA-receptors strychnine-insensitive glycine sites; enhances the interaction with the main mediator in the cholinergic synapses through neurokinin NK-1 receptors similar to substance P neuropeptide; has membranotropic effect by changing the phosphatidylcholine membrane bilayer organization, what may contribute to the positive effect on the receptors function. Using computer-aided prognosis, design and synthesis of phosphorylaceto hydrazides new series and other derivatives of phosphorylated carboxylic acids was made, their nootropic, antidepressant and tranquilizing properties, some aspects of the mechanism of action were investigated, the main pharmacophores were identified and directions in the most promising compounds development were determined. The review also presents the research results analysis on the development of phosphorylaceto hydrazides targeted delivery methods using calixarenes and polymer nanoparticles based on interpolyelectrolyte complexes. It is concluded that the development of new phosphorylaceto hydrazides and other derivatives of phosphorylated carboxylic acids as potential drugs opens new possibilities of this unique class of compounds.

Keywords: phosphorylaceto hydrazides, psychotropic activity, transgenic mice, computer-aided prognosis, calixarenes, targeted delivery systems.

Адрес для переписки: semina@mail.ru

¹Примечание редакции. Aloise Alzheimer (1864–1915), немецкий врач. В русскоязычной литературе часто пишут «Альцгеймер», что не совсем верно.

Сегодня можно с уверенностью сказать, что приоритет в разработке потенциальных лекарственных препаратов среди фосфорорганических соединений по праву принадлежит Казанской школе химиков и фармакологов. Фармакологическое изучение фосфорилацетогидразидов (ФАГ) и других производных фосфорилированных карбоновых кислот (ФКК) было начато в 60-х годах прошлого столетия профессорами А.И. Разумовым и И.В. Зайконниковой и продолжено их многочисленными учениками. Ещё на ранних этапах исследований в этом классе веществ были обнаружены соединения со спазмолитической активностью [10], бактерицидным действием на микобактерии туберкулёза [18], антидотными свойствами в отношении фосфорорганических ядов [15].

Результаты исследований, свидетельствующие о влиянии производных ФКК на центральную нервную систему, открыли новое направление разработки лекарственных препаратов с психотропной активностью. Первым представителем ФАГ, разрешённым для клинического применения, стал гидразид дифенилфосфорилуксусной кислоты — препарат фосеназид (дифенизид, фосфабензид, гидифен), обладающий транквилизирующими, антиалкогольными, антидепрессивными и противозападными свойствами [2, 4–6].

Позднее было показано, что уникальность ФАГ заключается в наличии в их химической структуре четырёхкоординированного атома фосфора, который в составе фосфорильного фрагмента способен содержать несколько фармакофоров, оказывающих одновременное воздействие на разные звенья патологического процесса [47, 48]. Эти свойства ФАГ дают неограниченные возможности для разработки и создания лекарственных средств нового поколения, что служит воплощением пророческих высказываний А.И. Разумова [17]: «...нам кажется, что мы ещё находимся на ранней стадии выявления тех возможностей, которые открываются перед биологически активными органическими соединениями фосфора для их практического использования...»

Результаты изучения химических и фармакологических свойств фосеназида и других производных этого ряда были ключевыми для проведения систематических исследований по поиску и изучению фармакологической активности в указанном классе соединений с целью направленно создания новых лекарственных препаратов.

Под руководством ученика профессора А.И. Разумова, ведущего научного сотрудника Казанского национального исследовательского технологического университета (КНИТУ), кандидата химических наук Р.И. Тарасовой было синтезировано более 300 производных ФКК, в том числе, гидразид (4-диметиламинофенил, 2'-хлорэтокси)фосфорилуксусной кислоты (КАПАХ) [38, 49], в структуру которого вместо фенильного радикала был включён хлорэтоксильный, что придало молекуле большую конформа-

ционную подвижность при взаимодействии с клеточными мишенями, а в состав фенильного радикала была введена диметиламиногруппа, служащая дополнительным фармакофором [36].

На первых этапах фармакологического изучения КАПАХ нами было показано, что соединение имеет многообразный спектр психотропной активности. КАПАХ оказывает транквилизирующее [23], антидепрессивное [30] и ноотропное (мнемотропное и антигипоксическое) [47] действие, что отличает его от фосеназида и других производных дифенилфосфорилуксусной кислоты.

Дальнейшие исследования показали, что наличие антидепрессивного и ноотропного свойств характерно и для других гидразидов хлорэтоксарилилфосфорилуксусных кислот (ХАФУГ) — аналогов и производных КАПАХ, а для реализации этих эффектов необходимо наличие в структуре хлорэтоксильного радикала, диметиламиногруппы и незамещённого гидразидного фрагмента [27, 33]. При изучении основных сторон механизма психотропного действия гидразидов ХАФУГ было показано, что в основе его лежат мембраностабилизирующие, антиоксидантные и ингибирующие моноаминоксидазу свойства соединений [32].

Наиболее значимые и важные эффекты КАПАХ — мнемотропный и антиамнестический: препарат улучшает память как у нормальных животных, в том числе старых, так и у животных, память которых была нарушена различными амнезирующими агентами.

Поскольку один из ведущих патогенетических факторов при нарушении памяти и интеллектуально-мнестических функций у человека — гипоксия, обусловленная цереброваскулярной недостаточностью и истощением энергетического потенциала клетки, наиболее ценным свойством КАПАХ, на наш взгляд, является его способность улучшать память у животных в экспериментах, где амнезирующим фактором становится гипоксическое воздействие. Исследования были проведены на монгольских песчанках, у которых нарушение памяти было вызвано воздействием нормобарической гипоксии и которые служат удобной моделью для изучения амнезии ввиду анатомических особенностей кровоснабжения мозга. Мы показали, что КАПАХ в широком диапазоне доз обладает антиамнестической активностью, и наиболее выраженное действие отмечено в малой дозе — 1 мг/кг (1/1000 полупетальной дозы) [31].

Высокая эффективность КАПАХ выявлена и на модели перинатальной гипоксии у крыс. При введении в раннем постнатальном периоде развития препарат предупреждает развитие нарушений процессов памяти и обучения у животных, перенёсших перинатальную гипоксию, а также снижает дефицит поведения на модели «поведенческое отчаяние» [25].

Антиамнестическое действие КАПАХ при гипоксии может быть связано с его способностью оказывать защитное действие на нейроны мозга и тем самым предотвращать развитие вызван-

ной гипоксией дегенерации. Нами исследовано нейропротективное действие КАПАХ в экспериментах *in vitro* на культуре крысиных кортикальных нейронов, подвергнутых гипоксическому воздействию. Причина гибели нейронов на этой модели — чрезмерный выброс глутамата и индуцированное им высвобождение свободных радикалов, поэтому в качестве препарата сравнения нами был использован неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов МК-801, препятствующий взаимодействию глутамата с рецепторами и уменьшающий тем самым вызванную гипоксией нейротоксичность. Аналогично МК-801, хотя и уступая ему по силе действия, КАПАХ оказывает защитное действие на культуру кортикальных нейронов, предотвращая их дегенерацию. Результаты этих исследований имеют значение для раскрытия механизма антиамнестического действия КАПАХ, а также нарушений памяти вследствие перинатальной гипоксии [31].

Ключевую роль в процессах памяти и обучения, а также в осуществлении высших интегративных функций играет система возбуждающих аминокислот, изменения функциональной активности рецепторов которой имеют большое значение в развитии нервно-психических заболеваний, сопровождающихся нарушениями памяти.

Нами исследована аффинность КАПАХ и его аналогов к основным рецепторам возбуждающих аминокислот — NMDA, МК-801 и AMPA [47]. Установлено, что КАПАХ обладает аффинностью к глициновым стрихнин-нечувствительным участкам NMDA-комплекса ($K_i = 8,8 \times 10^{-5}$ М), проявляя свойства частичного агониста, а также на 30% повышает связывание с рецепторами их специфического лиганда МК-801 [31]. Этот механизм участвует в реализации антиамнестического действия КАПАХ на модели амнезии, вызванной гипоксией. Нами установлена также зависимость аффинности к глициновым участкам NMDA-рецепторов КАПАХ и аналогов от их химической структуры и даны направления для синтеза потенциальных лигандов этих рецепторов.

Оригинальное свойство КАПАХ — его холинотенсбилизирующее действие. Этот механизм также может играть немаловажную роль в реализации мнотропного действия препарата [42]. Влияние КАПАХ на холинотенсбилитетную передачу имеет сходство с действием нейропептидов, в частности субстанции Р, что позволяет рассматривать КАПАХ как непептидный аналог нейропептидов. Это предположение подтверждается также способностью КАПАХ взаимодействовать с нейрокининовыми (НК₁) рецепторами, лигандом которых является субстанция Р, а также результатами исследований влияния на процессы синаптической передачи в холинотенсбилитетном синапсе субстанции Р и КАПАХ на фоне блокатора НК₁-рецепторов Win-51,708 [28].

Нами также выявлены антиоксидантные и мембранолитропные свойства у КАПАХ и его аналогов. В экспериментах ХАФУГ повышали осмотическую резистентность эритроцитов и

уменьшали концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) в гомогенате головного мозга крыс [32]. Мембранолитропное действие КАПАХ и других ХАФУГ может быть обусловлено их способностью изменять бислойную организацию мембран из фосфатидилхолина, встраиваясь в его структуру и локализуясь при этом на поверхности гидрофильного слоя [21, 22].

Принимая во внимание комплекс мишеней в реализации психотропного действия КАПАХ и других ХАФУГ, мы представили механизм их действия следующим образом: улучшение глутаматергической передачи через глициновые стрихнин-нечувствительные участки NMDA-рецепторов; усиление взаимодействия с основным медиатором в холинотенсбилитетных синапсах через нейрокининовые рецепторы NK-1, подобно нейропептиду субстанции Р; проявление мембранолитропного действия, заключающегося в способности изменять бислойную организацию мембран из фосфатидилхолина, что может способствовать положительному влиянию на функции рецепторов. Эти механизмы позволяют позиционировать КАПАХ как оригинальное средство, способное одновременно воздействовать на разные звенья патогенеза при деменциях, являющихся результатом нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцхаймера, болезни Паркинсона и др.) [26], сопровождающихся поражением практически всех нейромедиаторных систем и нарушением функций и пластичности нейрональных мембран.

Полученные нами данные о комплексном механизме действия КАПАХ и его возможной терапевтической эффективности при деменциях послужили основанием для его изучения с использованием генетических моделей животных. Объектом наших исследований стали дабл-трансгенные мыши с моделью болезни Альцхаймера, экспрессирующие мутантные человеческие гены белка-предшественника амилоида и пресенилина 1 [генотип B6C3Tg(APP695)85DboTg(PSEN1)85Dbo].

На первом этапе исследований мы изучили возрастную динамику развития поведенческих нарушений у мышей этого генотипа. Было установлено, что наиболее значимые изменения в поведении возникают в возрасте от 7,5 до 10 мес, то есть мыши этого возраста могут служить оптимальным объектом для фармакологических исследований [24].

Ежедневное внутрибрюшинное введение КАПАХ в дозе 10 мг/кг в течение 3 мес приводило к улучшению процессов памяти и способности к обучению в Т-образном лабиринте (сокращение времени поиска пищи по сравнению с «нелечеными» трансгенными мышами в 2,2 раза, $p < 0,05$), ослаблению симптомов тревожности в крестообразном лабиринте (увеличение времени пребывания в рукавах лабиринта в 1,9 раза, $p < 0,05$), а также увеличению длительности удержания на вращающемся стержне в 3,2 раза ($p < 0,05$).

Поскольку для проявления активности ФАГ и их механизмов действия имеет значение структура и фосфорильного, и гидразидного фрагментов, для выявления роли этих фармакофоров были синтезированы и исследованы новые ряды соединений — фосфорилацетогидразоны, замещённые фосфорилацетогидразины и N-замещённые фосфорилацетаты аммония. Результаты исследования ноотропной и антидепрессивной активности этих соединений и анализа зависимости фармакологических эффектов от химической структуры представлены в публикациях [34, 35, 37, 39].

В связи с получением результатов экспериментального изучения большого количества ФАГ и других производных ФКК и обоснования целесообразности дальнейшего изучения соединений этого класса нами была предпринята попытка оптимизации поиска потенциальных лекарственных препаратов путём прогнозирования наиболее активных соединений с использованием методов компьютерного дизайна.

В настоящее время существует большая база данных о химических структурах, биологической активности и возможных механизмах действия химических соединений (PubChem, ChEBI, ChemSpider, DrugBank и др.), на основании которых разработаны разнообразные компьютерные технологии, позволяющие проводить компьютерное прогнозирование биологической активности исследуемых соединений. Особую популярность приобрела программа PASS (от англ. Prediction of Activity Spectra for Substances), позволяющая анализировать более 4000 видов различной биологической активности [45]. Прогнозируемая активность выдаётся в виде списка с количественным выражением (Pa) от 0 до 1, что соответствует степени вероятной активности от 0 до 100%.

Прежде чем применить программу PASS для прогноза нейрорепрессивной активности в новых рядах ФАГ и других производных ФКК, нами были проведены сопоставление и анализ прогнозируемой в компьютерной программе PASS мнемнотропной и антидепрессивной активности с экспериментальными данными в рядах ранее изученных ФАГ. Было подробно проанализировано около 150 соединений. Анализ сопоставимости прогнозируемой активности и экспериментальных данных в исследуемых рядах соединений показал достаточно точное совпадение компьютерного прогноза с результатами эксперимента, на основании чего мы сделали вывод о применимости этой программы для прогноза нейрорепрессивной активности среди ФАГ и других производных ФКК [14].

В продолжение этих исследований нами был проведён компьютерный анализ нейротропной активности новых соединений — 47 производных арил-(гидразинокарбонил-метил)-фосфиновых кислот и 16 гидразиниевых солей ФАГ. Поскольку предыдущими исследованиями было показано, что основная роль в реализации мнемнотропной и антидепрессивной активности

принадлежит фосфорильному фрагменту соединений, предпочтение при анализе отдавали структуре анионных фрагментов, содержащих атом фосфора. На основании результатов компьютерного прогноза были отобраны соединения с наибольшей вероятностью (P_a) проявления психотропного действия. Большинство из них проявили в экспериментах мнемнотропные, антидепрессивные и анксиолитические свойства на поведенческих моделях на белых мышах, что в основном совпадает с данными компьютерного прогноза по PASS с P_a в диапазонах 0,742–0,840, 0,543–0,663 и 0,330–0,642 соответственно [13, 14, 40].

На основании скрининга нейрорепрессивной активности в новых рядах ФАГ и других производных ФКК с использованием компьютерного прогноза выявлены перспективные соединения для дальнейшего изучения соединения, в том числе натриевая соль 4-хлорфенил(гидразинокарбонилметил)фосфиновой кислоты [12].

В настоящее время огромный интерес исследователей во всем мире привлекает проблема направленной доставки лекарственных веществ (ЛВ) в очаг патологического процесса, что позволяет повысить эффективность лекарственной терапии, снизить лечебную дозу и значительно уменьшить количество побочных эффектов. Особую актуальность приобретает до сих пор не решённая проблема доставки ЛВ в центральную нервную систему с целью лечения её заболеваний. В качестве носителей ЛВ изучают соединения, содержащие большие молекулярные полости, такие как каликсарены, способные образовывать комплексы по типу «гость-хозяин» с различными химическими соединениями, в том числе с ЛВ [41, 50]. Среди каликсаренов наиболее удобной матрицей для создания систем доставки ЛВ служат каликс[4]резорцины, позволяющие моделировать множество трёхмерных структур с различным размером внутренней полости и числом центров связывания с химическими веществами [7, 8, 34, 41].

Нашими многолетними исследованиями, проводимыми совместно с учёными КНИТУ, показано, что ФАГ могут служить оптимальными модельными веществами для исследования свойств каликс[4]резорцинов как потенциальных систем доставки ЛВ. Установлено также, что в комплексах с каликс[4]резорцинами психотропное действие ФАГ усиливается [16]. Фосеназид в комплексе с каликс[4]резорцином, несущим *n*-толильный радикал по нижнему «ободу» молекулы, при внутрибрюшинном введении мышам оказывает более выраженное анксиолитическое действие на модели «конфликтная ситуация с водной депривацией», чем сама субстанция или физическая смесь субстанции и каликс[4]резорцина [20]. Композиция КАПАХ + каликс[4]резорцин при внутрибрюшинном введении мышам в большей степени, чем КАПАХ, улучшает процессы памяти и обучения на модели условной реакции пассивного избегания и в

Т-образном лабиринте [19, 20]. Следует подчеркнуть, что комплексы и фосеназида, и КАПАХ с каликс[4]резорцинами обладают значительно более низкой токсичностью по сравнению с исходными субстанциями [16].

С целью изучения транспортных свойств каликсаренов нами исследована кинетика высвобождения ФАГ из матрицы каликс[4]резорцина в сравнении с диффузно-транспортными характеристиками индивидуальных ФАГ и их физических смесей. Методом «вращающаяся корзинка» были изучены параметры высвобождения модельных ФАГ в условиях, имитирующих продвижение матрицы по желудочно-кишечному тракту при пероральном введении [в желудке (рН=1,2), в различных отделах кишечника (рН=5,8; 6,8; 7,4), а также при внутрибрюшинном введении (рН=7,4)].

Высвобождение фосеназида и КАПАХ из матриц, состоящих только из собственных субстанций, в средах, имитирующих пероральное введение, происходит быстро (100% ФАГ высвобождается уже в течение 30 мин), в то время как из каликсареновых матриц ФАГ высвобождаются медленно (более 8 ч) и с постоянной скоростью. Физические смеси, полученные простым смешением ФАГ и каликс[4]резорцина, распались через 15 мин после их внесения в тестируемые среды. В среде, симулирующей рН крови (рН=7,4), также происходит постепенное медленное высвобождение лекарственной субстанции (в течение 2–3 ч), в то время как индивидуальная субстанция ФАГ высвобождается полностью уже в течение первых 30 мин, а матрицы физических смесей разрушаются сразу [16].

На основании сопоставления данных о психотропной активности композиций каликсаренов с ФАГ и результатов исследования диффузно-транспортных свойств нами высказано предположение, что каликс[4]резорцин может защищать функциональные группы ФАГ от быстрой инактивации в экспериментах *in vivo* и тем самым усиливать их психотропные эффекты.

С целью повышения биодоступности при пероральном введении, защиты фармакофоров ФАГ от инактивации путём обеспечения направленной доставки в оптимальные зоны их всасывания в желудочно-кишечном тракте нами была предпринята попытка включения КАПАХ в полимерные наночастицы на основе интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК), образованных сополимерами (мет)акриловой кислоты (эудрагиты марок ЕРО и L100). Эти сополимеры широко применяют в фармацевтической промышленности, а ИПЭК на основе различных марок эудрагитов способны, в зависимости от состава комплексов, обеспечивать направленную доставку ЛВ в определённые отделы желудочно-кишечного тракта или пролонгировать его действие, обеспечивая постепенное высвобождение ЛВ [44]. Описаны также композиции с использованием микро- и наночастиц ИПЭК, обладающие улучшенными фармако-технологическими и биофармацевтическими

характеристиками [43].

Нами была проведена разработка оптимальных путей включения ФАГ в наночастицы и получено несколько образцов ИПЭК + КАПАХ с максимальными значениями включения ЛВ $65,09 \pm 1,72\%$. Исследование диффузно-транспортных свойств оптимальных образцов показали, что наночастицы на основе ИПЭК с использованием эудрагитов ЕРО и L100 обеспечивают постепенное высвобождение ФАГ. Полученные результаты позволили определить направления по оптимизации разработки нанокомпозиций ИПЭК как систем с модифицированным высвобождением ФАГ.

Таким образом, развитие направления по разработке новых ФАГ и других производных ФКК как потенциальных лекарственных препаратов открывает всё новые возможности этого уникального класса соединений.

Исследования поддержаны грантами Российского фонда фундаментальных исследований №№08-04-01431-а; 09-04-97050-р_поволжье_а; 09-04-99053-р_офи; 12-04-97095-р_поволжье_а; а также грантом Российского научного фонда №14-15-01059 (в части изучения направленной доставки ФАГ с использованием интерполимерных наночастиц).

ЛИТЕРАТУРА

1. Байчурина А.З., Сёмина И.И., Гараев Р.С. Влияние на центральные дофаминергические структуры представителей гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 1996; (6): 648–651. [Baychurina A.Z., Semina I.I., Garaev R.S. The impact of phosphorylated carboxylic acids hydrazides representatives on the central dopaminergic structure. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1996; (6): 648–651. (In Russ.)]
2. Блюхерова Н.А. О применении дифенизида в качестве транквилизатора при психических заболеваниях. В сб.: *Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ.* Казань. 1974: 118–222. [Blyukherova N.A. O primeneni difenizida v kachestve trankvilizatora pri psikhicheskikh zabolevaniyakh. V sb.: *Farmakologiya i toksikologiya fosfororganicheskikh i drugikh biologicheskikh aktivnykh veshchestv.* (On the difenizid application as a tranquilizer in mental disorders. In coll.: *Pharmacology and Toxicology of organophosphorous and other biologically active substances.*) Kazan. 1974: 118–222. (In Russ.)]
3. Блюхерова Н.А., Заиконникова И.В., Ржевская Г.Ф., Чудновский В.С. Применение дифенизида для лечения больных хроническим алкоголизмом. *Казанский мед. ж.* 1974; (3): 34–35. [Blyukherova N.A., Zaikonnikova I.V., Rzhetskaya G.F., Chudnovskiy V.S. The use of difenizid for the treatment of patients with chronic alcoholism. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 1974; (3): 34–35. (In Russ.)]
4. Блюхерова Н.А. Применение гидифена у больных инволюционной и реактивной депрессией. *Казанский мед. ж.* 1981; 62 (2): 37–39. [Blyukherova N.A. The use of gidifen in patients with involutional and reactive depression. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 1981; 62 (2): 37–39. (In Russ.)]

5. Вальдман А.В., Козловская М.М., Заиконникова И.В. и др. Влияние глифена на поведение и гемодинамические проявления эмоционально-стрессовой реакции. *Бюлл. экпер. биол. и мед.* 1980; (3): 310–312. [Val'dman A.V., Kozlovskaya M.M., Zaikonnikova I.V. et al. Gidifen influence on behavior and hemodynamic manifestations of emotional stress reaction. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1980; (3): 310–312. (In Russ.)]

6. Власов Н.А., Ротенберг В.С., Вербицкий В.М. Применение дифенизида при лечении неврозов с нарушениями сна. *Казанский мед. ж.* 1974; (3): 39–45. [Vlasov N.A., Rotenberg V.S., Verbitskiy V.M. The use of difenizid in treatment of neuroses with sleep disorders. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 1974; (3): 39–45. (In Russ.)]

7. Гаврилова Е.Л., Пашина И.П., Шаталова Е.И. и др. Синтез и фармакологические свойства молекулярного комплекса на базе каликс[4]резорцина, несущего паратолильный радикал по «нижнему» ободу молекулы, и фосеназида. *Вестн. Казанского технолог. ун-та.* 2010; (7): 294–299. [Gavrilova E.L., Pashina I.P., Shatalova E.I. et al. Molecular complex on the base of calix[4]resorcinol, dearing p-tolyl radical on the lower rim of molecular and fosenazid. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta.* 2010; (7): 294–299. (In Russ.)]

8. Гаврилова Е.Л., Сёмина И.И., Сайфутдинова М.Н. и др. Каликс[4]резорцин, функционализированный глицином. Фармакологические свойства. *Вестн. Казанского технолог. ун-та.* 2014; (23): 18–20. [Gavrilova E.L., Semina I.I., Sayfutdinova M.N. et al. Calix[4]resorcinol functionalized with glycine. Pharmacological properties. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta.* 2014; (23): 18–20. (In Russ.)]

9. Гусель В.А., Ржевская Г.Ф., Токомовцева И.С. и др. Экспериментальное и клиническое изучение противосудорожного эффекта дифенизида. В сб.: *Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ.* Казань. 1974; 118–122. [Gusel' V.A., Rzhetskaya G.F., Tokomovtseva I.S. et al. Eksperimental'noe i klinicheskoe izucheniye protivoepilepticheskogo effekta difenizida. V sb.: *Farmakologiya i toksikologiya fosfororganicheskikh i drugikh biologicheskikh aktivnykh veshchestv.* (Experimental and clinical study of the difenizid antiepileptic effect. In coll.: Pharmacology and Toxicology of organophosphorus and other biologically active substances.) Kazan. 1974; 118–122. (In Russ.)]

10. Забусова Н.Г., Разумов А.И. Синтез оксидов диалкилкарботоксиметилфосфина и их омыление. *Труды КХТИ.* Казань. 1964; 33: 161–166. [Zabusova N.G., Razumov A.I. Sintez okisey dialkylkarbetoksimitilfosfina i ikh omylenie. *Trudy KKhTI.* (Dialkylcarbetoksimitilfosfin oxide synthesis and saponification. Proceedings of the Kazan State Chemical Technological Institute.) Kazan. 1964; 33: 161–166. (In Russ.)]

11. Заиконникова И.В., Вальдман А.В., Козловская М.М., Ржевская Г.Ф. Фармакологическая характеристика транквилизирующего действия глифена. *Фармакол. и токсикол.* 1980; (4): 334–336. [Zaikonnikova I.V., Val'dman A.V., Kozlovskaya M.M., Rzhetskaya G.F. Pharmacological characteristics of gidifen tranquilizing action. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1980; (4): 334–336. (In Russ.)]

12. Макарова Е.А., Сидулина С.А., Сёмина И.И. и др. Разработка методик контроля качества биологически активного вещества Na-CPАН, обладающего нейротропной активностью. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2012; (5): PDF (107 K). <http://www.science-education.ru/105-7330> (дата обращения: 19.11.2015). [Makarova E.A.,

Sidullina S.A., Semina I.I. et al. Development of procedures for quality control of a new bioactive substance na-cpah with neurotropic activity. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2012; (5): PDF (107 K). <http://www.science-education.ru/105-7330> (access date: 19.11.2015). (In Russ.)]

13. Макарова Е.А., Сёмина И.И., Байчурина А.З. и др. Изучение психотропной активности производных арил(гидразинокарбонилметил) фосфиновых кислот. *Фундаментал. исслед.* 2015; (2-7): 1407–1411. [Makarova E.A., Semina I.I., Baychurina A.Z. et al. A study of psychotropic activity of derivatives of aryl(hydrazinocarbonylmethyl) phosphinic acids. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2015; (2-7): 1407–1411. (In Russ.)]

14. Макарова Е.А., Тарасова Р.И., Сёмина И.И. и др. Синтез и нейротропная активность в ряду гидразидов фосфорилуксусных кислот. *Фундаментал. исслед.* 2012; (8-2): 470–473. [Makarova E.A., Tarasova R.I., Semina I.I. et al. Synthesis and neurotropic activity among hydrazides of phosphorylacetic acids. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012; (8-2): 470–473. (In Russ.)]

15. Мухачёва О.А., Горькова С.А., Николаева В.Г., Разумов А.И. Исследование в ряду производных фосфиновых и фосфинистых кислот. Сообщ. 72. Фосфорилированные гидрооксамовые кислоты. *Ж. общ. химии.* 1970; 40: 2004–2007. [Mukhacheva O.A., Gor'kova S.A., Nikolaeva V.G., Razumov A.I. Research in the series of phosphinic and phosphinous acids derivatives. Report 72. Phosphorylated hydroxamic acids. *Zhurnal obshchey khimii.* 1970; 40: 2004–2007. (In Russ.)]

16. Пашина И.П., Макарова Е.А., Сёмина И.И. и др. Исследование каликс[4]резорцина как носителя фармакологических веществ. *Фармация.* 2012; (5): 6–9. [Pashina I.P., Makarova E.A., Semina I.I. et al. Investigation of calix[4]resorcin as a carrier for pharmacological substances. *Farmatsiya.* 2012; (5): 6–9. (In Russ.)]

17. Разумов А.И. Биологическая активность и практическое применение органических соединений фосфора. *Успехи химии.* 1957; 26 (9): 975–991. [Razumov A.I. Biological activity and practical use of organic phosphorus compounds. *Uspekhi khimii.* 1957; 26 (9): 975–991. (In Russ.)]

18. Разумов А.И., Позняк Р.Л., Брудная К.Б. и др. Исследование в ряду производных фосфиновых и фосфинистых кислот. Сообщ. 39. Синтез гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот. *Ж. общ. химии.* 1967; 37: 421–424. [Razumov A.I., Poznyak R.L., Brudnaya K.B. et al. Research in the series of phosphinic and phosphinous acids derivatives. Report 39. Synthesis of phosphorylated carboxylic acid hydrazides. *Zhurnal obshchey khimii.* 1967; 37: 421–424. (In Russ.)]

19. Сайфутдинова М.Н., Пашина И.П., Шаталова Н.И. и др. Каликс[4]резорцины, несущие аминифенильные радикалы по нижнему «ободу» молекулы. Исследование в реакциях с гидразидами фосфорилуксусных кислот. *Вестн. Казанского технолог. ун-та.* 2011; (8): 28–33. [Sayfutdinova M.N., Pashina I.P., Shatalova N.I. et al. Calix[4]resorcinols bearing aminophenyl radicals on the bottom «rim» of the molecule. Research in reactions with phosphorylacetic acids hydrazides. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta.* 2011; (8): 28–33. (In Russ.)]

20. Сайфутдинова М.Н., Пашина И.П., Шаталова Н.И. и др. Молекулярные комплексы на основе каликс[4]резорцинов и гидразидов фосфорилуксусных кислот. Синтез и фармакологические исследования. *Вестн. Казанского технолог. ун-та.* 2011; (11): 127–129. [Sayfutdinova M.N., Pashina I.P., Shatalova N.I. et al. Molecular complexes based on calix[4]resorcinols and phosphorylacetic acids hydrazides. Synthesis and pharmacological studies. *Vestnik Kazanskogo*

tehnologicheskogo universiteta. 2011; (11): 127–129. (In Russ.)]

21. Сёмина И.Г., Сёмина И.И., Азанчеев Н.М. и др. К вопросу о мембранных механизмах действия ноотропных препаратов. *Биол. мембраны*. 2001; 18 (5): 363–369. [Semina I.G., Semina I.I., Azanchev N.M. et al. On the issue of membrane mechanisms of action of neuroprotective drugs. *Biologicheskie membrany: Zhurnal membrannoy i kletchnoy biologii*. 2001; 18 (5): 363–369. (In Russ.)]

22. Сёмина И.Г., Сёмина И.И., Байчурина Н.А., Гараев Р.С. Мембранотропное действие гидразида 2(хлорэтокси)-пара-N-диметиламинофенилфосфинилуксусной кислоты. *Биол. exper. биол. и мед.* 1998; 126 (8): 175–177. [Semina I.G., Semina I.I., Baychurina N.A., Garaev R.S. Membrane activity of 2(chloroethoxy)-p-N-dimethylaminophenylphosphinyl acetic acid hydrazide. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1998; 126 (8): 175–177. (In Russ.)]

23. Сёмина И.И., Байчурина А.З., Гараев Р.С. Изучение противоневротического действия гидразида 0-β-хлорэтил-пара-N-диметиламинофенилфосфинилуксусной кислоты (амфазид). *Биол. exper. биол. и мед.* 1996; (4): 423–425. [Semina I.I., Baychurina A.Z., Garaev R.S. Study of 0-β-chloroethyl-p-N-dimethylaminophenylphosphinylacetic acid hydrazide (amfazid) antineurotic actions. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1996; (4): 423–425 (In Russ.)]

24. Сёмина И.И., Байчурина А.З., Макарова Е.А. и др. Динамика развития поведенческих нарушений у трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера. *Биол. exper. биол. и мед.* 2014; 158 (11): 568–571. [Semina I.I., Baychurina A.Z., Makarova E.A. et al. The behavioral disorders development dynamics in transgenic mouse model of the Alzheimer disease. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 158 (11): 568–571. (In Russ.)]

25. Сёмина И.И., Байчурина А.З., Шиловская Е.В. К вопросу о механизме действия КАПАХ в предупреждении развития нарушений, вызванных перинатальной гипоксией у крыс. *Фундаментал. исслед.* 2015; 1 (1): 137–139. [Semina I.I., Baychurina A.Z., Shilovskaya E.V. To the question of the mechanism of action of Capah in preventing the development of disorders caused by perinatal hypoxia in rats. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; 1 (1): 137–139. (In Russ.)]

26. Сёмина И.И., Байчурина А.З., Шиловская Е.В. Препарат КАПАХ — новый подход к лечению деменций? *Клин. фармакол. и терап.* 2010; 19 (6): 79–80. [Semina I.I., Baychurina A.Z., Shilovskaya E.V. CAPAH drug — a new approach to the treatment of dementia? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2010; 19 (6): 79–80. (In Russ.)]

27. Сёмина И.И., Балашов В.П., Курмышева Т.В. и др. Синтез и фармакологическая активность гидразида (2-хлорэтокси-4'-диметиламинофенил)фосфорилуксусной кислоты и его метаболита — N-ацетильного производного. *Хим.-фарм. ж.* 2013; 47 (1): 29–31. [Semina I.I., Balashov V.P., Kurmyшева T.V. et al. Synthesis and pharmacological activity of (2-chloroethoxy-4'-dimethylaminophenyl) phosphorylacetic acid hydrazide (CAPAH) and its metabolite (N-acetyl derivative). *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2013; 47 (1): 29–31. (In Russ.)]

28. Сёмина И.И., Бухараева Э.А., Шиловская Е.В. и др. Возможность реализации эффектов КАПАХ и субстанции Р через нейрокининовые рецепторы. *Биол. exper. биол. и мед.* 2003; 134 (9): 311–314. [Semina I.I., Bukharaeva E.A., Shilovskaya E.V. et al. The possibility of the substance P and CAPAH effects implementation through neurokinin receptors. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2003; 134 (9): 311–314. (In Russ.)]

29. Сёмина И.И., Буховец А.В., Протасова А.А. и

др. Изучение безвредности применения инновационных пероральных систем доставки лекарственных веществ на основе интерполиэлектrolитных комплексов с использованием полимеров фармацевтического назначения CARBOPOL и EUDRAGIT. *Фундаментал. исслед.* 2014; 12 (5): 982–986. [Semina I.I., Bukhovets A.V., Protasova A.A. et al. Harmless use study of the innovative oral drug delivery systems based on interpolyelectrolyte complexes with pharmaceutical polymers — Carbopol® and Eudragit®. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 12 (5): 982–986. (In Russ.)]

30. Сёмина И.И., Гараев Р.С., Байчурина А.З. Особенности антидепрессивного эффекта гидразида 0-β-хлорэтил-пара-N-диметиламинофенилфосфинилуксусной кислоты (амфазид). *Биол. exper. биол. и мед.* 1996; (5): 538–540. [Semina I.I., Garaev R.S., Baychurina A.Z. Features of 0-β-chloroethyl-p-N-dimethylaminophenylphosphinylacetic acid hydrazide (amfazida) antidepressant effect. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1996; (5): 538–540. (In Russ.)]

31. Сёмина И.И., Тихонова Н.А., Байчурина А.З. и др. Нейропротективное действие КАПАХ, представителя нового класса ноотропов — неантихолинестеразных фосфорорганических соединений. *Вестн. РАМН*. 1999; (3): 32–36. [Semina I.I., Tikhonova N.A., Baychurina A.Z. et al. Neuroprotective action of CAPAH, representative of a nootropics new class — non-anticholinesterase organophosphorus compounds. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1999; (3): 32–36. (In Russ.)]

32. Сёмина И.И., Шиловская Е.В., Тарасова Р.И. и др. Механизмы психотропного действия гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот. *Хим.-фарм. ж.* 2002; 36 (4): 3–6. [Semina I.I., Shilovskaya E.V., Tarasova R.I. et al. The mechanisms of psychotropic action of phosphorylated carboxylic acids hydrazides. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2002; 36 (4): 3–6. (In Russ.)]

33. Сёмина И.И., Шиловская Е.В., Тихонова Н.А. и др. Психотропная активность незамещённых производных фосфорилацетогидразидов. *Хим.-фарм. ж.* 2002; 36 (2): 3–5. [Semina I.I., Shilovskaya E.V., Tikhonova N.A. et al. Psychotropic activity of unsubstituted derivatives of phosphoryl acetohydrazides. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2002; 36 (2): 3–5. (In Russ.)]

34. Тарасова Р.И., Воскресенская О.В., Сёмина И.И. Синтез и свойства биологически активных N-замещённых фосфорилатетатов аммония. *Ж. общ. химии*. 1998; 68: 1275–1279. [Tarasova R.I., Voskresenskaya O.V., Semina I.I. Synthesis and properties of biologically active N-substituted ammonium phosphorilacetate. *Zhurnal obshchey khimii*. 1998; 68: 1275–1279. (In Russ.)]

35. Тарасова Р.И., Воскресенская О.В., Сёмина И.И. и др. Синтез и фармакологические свойства фосфорилацетогидразонов и фосфорилацетогидразидов. *Хим.-фарм. ж.* 2002; 36 (6): 17–20. [Tarasova R.I., Voskresenskaya O.V., Semina I.I. et al. Synthesis and pharmacological properties of phosphoryl acetohydrazones and acetohydrazines. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2002; 36 (6): 17–20. (In Russ.)]

36. Тарасова Р.И., Воскресенская О.В., Сёмина И.И. и др. Структура и биологическое действие потенциальных психотропных средств фосеназида и КАПАХ. Сравнительный анализ. *Хим.-фарм. ж.* 2007; 41 (2): 11–14. [Tarasova R.I., Voskresenskaya O.V., Semina I.I. et al. Comparative study of the structure and biological activity of potential psychotropic drugs Phosenezid and Capah. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2007; 41 (2): 11–14. (In Russ.)]

37. Тарасова Р.И., Воскресенская О.В., Сёмина И.И. и др. Стереоселективный синтез биологически

активного производного фосфорилуксусной кислоты. *Хим.-фарм. ж.* 2006; 40 (9): 9–11. [Tarasova R.I., Voskresenskaya O.V., Semina I.I. et al. Stereoselective synthesis and neurotropic activity of phosphorylacetic acid derivative. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2006; 40 (9): 9–11. (In Russ.)]

38. Тарасова Р.И., Павлов В.А., Москва В.В., Сёмина И.И. *Эфиры фосфиновых кислот или их физиологически приемлемые соли, способ коррекции обменных процессов мозга*. Патент РФ №2141961. Бюлл. №33 от 27.11.1999. [Tarasova R.I., Pavlov V.A., Moskva V.V., Semina I.I. *Phosphonic acids esters or their physiologically acceptable salts, a method for the brain metabolic processes correction*. Patent of Russian Federation №2141961. Bulletin №33, issued at 27.11.1999. (In Russ.)]

39. Шиловская Е.В., Сёмина И.И., Байчурина А.З. и др. Психотропные свойства N-замещённых фосфориллацетатов аммония. *Хим.-фарм. ж.* 2000; 34 (1): 26–28. [Shilovskaya E.V., Semina I.I., Baychurina A.Z. et al. The psychotropic properties of N-substituted ammonium fosforilacetate. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2000; 34 (1): 26–28. (In Russ.)]

40. Шиловская Е.В., Сёмина И.И., Тарасова Р.И. и др. Компьютерный прогноз, синтез и психотропные свойства гидразиниевых солей фосфориллацетогидразидов. *Хим.-фарм. ж.* 2013; 47 (4): 26–29. [Shilovskaya E.V., Semina I.I., Tarasova R.I. et al. Computer prognosis, synthesis, and psychotropic properties of hydrazinium salts of phosphorylaceto-hydrazides. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2013; 47 (4): 26–29. (In Russ.)]

41. Asfari Z., Böhrer V., Harrowfield J. *Calixarene*. Dordrecht. Kluwer Academic. 2001; 683 p.

42. Bukharaeva E., Semina I., Nikolskiy E. et al. Effects of some phosphorylacetic acid hydrazides on periferall

cholinergic neurotransmission. *Phosphorus, Sulfur et Silicon*. 1999; 144–146: 379–381.

43. Dalmoro A., Sitenkov A.Y., Lamberti G. et al. Ultrasonic atomization and polyelectrolyte complexation to produce gastroresistant shell-core microparticles. *J. Appl. Polym. Sci.* 2016; 133: 42976. doi: 10.1002/app.42976.

44. Moustafine R.I., Bukhovets A.V., Sitenkov A.Y. et al. Eudragit® E PO as a complementary material for designing oral drug delivery systems with controlled release properties: comparative evaluation of new interpolyelectrolyte complexes with countercharged Eudragit® L100 copolymers. *Mol. Pharm.* 2013; 10 (7): 2630–2641.

45. Poroikov V.V., Filimonov D.A. How to acquire new biological activities in old compounds by computer prediction. *J. Computer-Aided Mol. Des.* 2002; 16 (11): 819–824.

46. Semina I.G., Semina I.I., Tarosova R.I. Study of CAPAH membranotropic action on the artificial biomembranes. *Phosphorus, Sulfur et Silicon*. 1999; 144–146: 401–403.

47. Semina I., Shilovskaya E., Tarosova R. et al. Mechanism of action of phosphorylacetic acid hydrazides as memory enhancers and neuroprotectors. *Phosphorus, Sulfur et Silicon*. 1999; 144–146: 373–376.

48. Semina I., Tarosova R., Voskresenskaya O. et al. The first nootrops among non-anticholinesterase compound. Study of structure-neurotropic activity relationships of nitrogen-containing phosphorylacetic acid derivatives. *Phosphorus, Sulfur et Silicon*. 1996; 109–110: 373–376.

49. Tarasova R., Pavlov V., Moskva V., Semina I. *Hydrazides of phosphorylated carboxylic acids having therapeutic activity*. Patent USAN® 5,679,663, 1997.

50. Wenzhan Y., Melgardt M. de Villiers. The solubilization of the poorly water soluble drug nifedipine by water soluble 4-sulphonic calix[n]arenes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004; 58 (3): 629–636.