МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "МОБИ-ХИМФАРМА2023"

Липеева А.В., к.х.н., ООО "ЛабПроМедиа", mond_05@list.ru

24–27 апреля 2023 г. в центре Санкт-Петербурга состоялось научное мероприятие, в восьмой раз объединившее специалистов в области разработки и исследования новейших лекарственных препаратов – медицинских и органических химиков, биохимиков, врачей-исследователей, представителей фармацевтической и химической промышленности. На научный форум приехали участники из более чем 20 городов России, а также из Казахстана, Белоруссии и Армении – всего 268 человек. Организаторами мероприятия выступили научно-образовательные учреждения, подведомственные Минпросвещения России и Минздраву России, – РГПУ имени А.И.Герцена и РНИМУ имени Н.И.Пирогова.

За четыре дня работы конференции было сделано 150 устных докладов, 6 пленарных докладов, представлено 117 постерных презентаций. Среди участников "МОБИ-ХимФарма2023" – 54 доктора наук, 85 кандидатов наук, а также более 100 молодых ученых, аспирантов и студентов. По словам председателя организационного комитета конференции, доктора химических наук Константина Кудрявцева, "МОБИ-ХимФарма" заняла востребованную нишу междисциплинарных мероприятий и в будущем будет способствовать информированности участников и профильного научного сообщества о самых передовых отечественных разработках и достижениях.

В рамках пленарных и научных сессий "МОБИ-ХимФарма2023" были заслушаны доклады признанных специалистов в области биологической и медицинской химии, молекулярной биологии, органической химии, фармакологии и фармацевтики, а также вопросы организации и проведения доклинических и клинических исследований кандидатов в лекарственные препараты.

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 2019–2023 годов привела к активному росту исследований в области антивирусной терапии и созданию большого числа новых молекул с ценными противовирусными свойствами. Доктор биологических наук Остроумова Ольга Сергеевна (Институт цитологии РАН) представила доклад "Ингибиторы вирусного слияния с липидоопосредованным механизмом действия как новая парадигма для создания препаратов с прямым противовирусным действием для терапии инфекций, вызванных бета-коронавирусами, в том числе Sars-Cov-2", посвященный ретаргетингу известных противовирусных препаратов прямого действия, нехватка которых выявилась в условиях пандемии коронавируса. Недостатком имеющихся препаратов является их нацеленность на белковые мишени, гены которых быстро мутируют, формируя устойчивые формы вирусных патогенов. В связи с этим для разработки инновационных противовирусных препаратов необходимо найти альтернативные мишени. В своей работе коллектив авторов

DOI: 10.32757/2619-0923.2023.4.26.78.85

ИЦ РАН с применением моноламелярных липидных везикул и фрагментов вирусных пептидов слияния разработал и валидировал новые бесклеточные тест-системы, моделирующие слияние β-коронавирусов с клеткой. В качестве объектов изучения были выбраны алкалоиды и полифенолы растительного происхождения, а также антимикробные циклические липопептиды. В исследовании были не только протестированы противовирусные свойства соединений, но и установлены связи между структурой тестируемых агентов и их ингибирующей активностью. С использованием клеточной тест-системы, базирующейся на клетках почечного эпителия зеленой мартышки Vero и SARS-CoV-2 (изолят 17612), показано, что алкалоид пиперин и липопептиды акулеацин А, анидулафунгин, итурин А и микосубтилин в субтоксических концентрациях существенно подавляют цитопатогенное действие вируса, что планируется использовать для разработки инновационных противовирусных препаратов.

Практический опыт борьбы с пандемией COVID-19 показал, что наиболее подходящим оперативным ответом на подобные биогенные угрозы является выявление новых показаний для разрешенных к медицинскому применению препаратов – репозиционирование лекарств. Такого рода исследования проводятся с использованием методов in silico и in vitro. Член-корреспондент РАН Владимир Васильевич Поройков (НИИ биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича, г. Москва) в своем пленарном докладе "Репозиционирование лекарств для терапии COVID-19: in silico, in vitro, in vivo и в клинике" продемонстрировал работу первого в России портала Анти-COVID-19 (https://way2drug.com/anticovidinfo/) по репозиционированию лекарств для терапии SARS-CoV-2/COVID-19. На портале представлена информация о механизмах развития патологического процесса при COVID-19, влиянии этой инфекции на биологические процессы в организме, о фармакологических мишенях терапевтического воздействия, об антикоронавирусных препаратах, применяемых для лечения заболевания, а также об исследованиях с целью репозиционирования лекарств для терапии COVID-19. Веб-сервисы портала позволяют не только провести поиск структурных аналогов активных соединений среди более чем 4000 разрешенных к медицинскому применению препаратов, но и сделать прогноз антикоронавирусного действия, побочных эффектов и токсичности для планируемых к синтезу молекул. В разделе "Библиотека" представлена полезная информация, содержащая ссылки на внешние ресурсы с общей информацией о SARS-CoV-2/COVID-19 и наиболее значимыми обзорами и оригинальными статьями, которые отражают современное состояние знаний в области прошедшей пандемии. Создатели надеются, что портал станет полезным для специалистов, осуществляющих поиск и разработку новых лекарственных препаратов, а также для организации совместной работы в условиях биогенных угроз.

Активные исследования ведутся для поиска не только новых препаратов для лечения вирусов, но и средств профилактики заражения. Доктор химических наук Владимир Аркадьевич Коршун представил доклад "Фотосенсибилизаторы как противовирусные препараты широкого спектра" с результатами совместной работы ученых Института биоорганической химии им М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова, химического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, ФНЦИРИП им. ЧУМАКОВА РАН и Сеченовского института. Ученые работают над созданием противовирусных агентов широкого спектра действия против оболочечных вирусов, передающихся воздушно-капельным путем (грипп и коронавирусы) и через кровь (ВГС и ВИЧ). Объектами изучения стали производные пентацикличеcкого ароматического углеводорода перилена – вещества, проявляющие высокую активность в отношении многих оболочечных вирусов. Недавно ученые подтвердили гипотезу о фотосенсибилизации как основном механизме противовирусного действия таких соединений, где сопряженная система является фармакофором, отвечающим за фотогенерацию синглетного кислорода. Алифатическая часть молекулы, содержащая полярные группы, по-видимому, отвечает за глубину погружения хромофора в липидный бислой, являясь модулятором активности. Кроме перилена, создание противовирусных молекул возможно на основе целого ряда других красителей похожей структуры (цианины, BODIPY).

Каждый год в мире более 700 тысяч человек умирает от инфекций, вызванных устойчивыми микробами. Для других пациентов удлиняется время госпитализации. Антибиотикорезистентность – это способность микробов противостоять действию антимикробных средств, в том числе антибиотиков. С 2000-х годов Всемирная организация здравоохранения называет антибиотикорезистентность одной из самых серьезных угроз для здоровья животных и человека. Особенно остро данная проблема стала проявляться в последние несколько лет на фоне борьбы с осложнениями, вызываемыми COVID-19. Проблема усугубляется и тем, что новые патогенные штаммы устойчивы к существующим антибиотикам, новые препараты этого класса появляются крайне редко. Доклад доктора физико-математических наук Казанского научного центра Российской академии наук Константина Сергеевича Усачева "Регуляция трансляции патогенных микроорганизмов: механизмы устойчивости и потенциальные мишени для новых антибиотиков" затронул современное состояние исследований новых антибактериальных препаратов и пути поиска новых мишеней для создания соединений для борьбы с полирезистентными бактериальными штаммами. Используя комбинацию различных методов физико-химической биологии и биоинформатики, можно

не только проанализировать структуру функциональных рибосомных комплексов и выявить специфику их работы, но и провести скрининг потенциальных ингибиторов бактериального заражения. Методом криоэлектронной микроскопии с высоким разрешением получены пространственные структуры рибосом патогенной бактерии Staphylococcus aureus (3.2 Å) и патогенных дрожжеподобных грибов Candida albicans (2.3 Å), которые являются мишенью для действия почти половины всех антибиотиков. Кроме того, показаны молекулярные механизмы устойчивости рибосом данных патогенов к стрессу (гибернация рибосом S. aureus) и антибиотикам (устойчивость к циклогексимиду C.albicans).

Помимо изучения механизмов противомикробного действия, активно развиваются методы синтеза новых соединений с антибактериальными свойствами. В Институте органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН (г. Москва) успешно разработали методы синтеза новых производных четвертичных аммониевых соединений (ЧАС), которые представляют собой известный класс катионных биоцидов, проявляющих высокую антибактериальную, фунгицидную и антибиопленочную активность. ЧАС относят к неспецифичным разрушающим мембрану агентам широкого спектра действия. Доктор химических наук Анатолий Николаевич Верещагин в своем докладе "Новые антисептики на основе бис- и трисчетвертичных аммониевых соединений" показал примеры реализации новой концепции увеличения молекулярного разнообразия тримерных ЧАС на основе изоциануровой кислоты – удобного и легкодоступного реагента. Эффективность 17 полученных соединений изучали на референтных и клинических штаммах возбудителей, а также на дрожжеподобном грибе Candida albicans. Соединения-лидеры продемонстрировали высокую эффективность при длительном времени действия на большинство патогенных микроорганизмов без возникновения резистентности, сравнимые с лучшими коммерчески доступными и ранее синтезированными в ИОХ бис-ЧАС. Путем варьирования линкера между пиридиниевыми ядрами с высокими выходами были получены бис-ЧАС и трис-ЧАС, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью, превосходящей активность известных антисептиков, против широкого спектра высокорезистентных патогенов из группы ESKAPE и грибов.

В настоящее время исследователи уделяют все большее внимание поиску средств, предотвращающих образование бактериальных биопленок на различных поверхностях. Биопленки опасны тем, что предохраняют бактерии от иммунной защиты хозяина и антибиотиков. В ортопедии образование биопленок на поверхности имплантатов часто приводят к выходу устройства из строя и необходимости его замены. Доклад доктора медицинских наук

Светланы Анатольевны Божковой (ФГБУ "Национальный медицинский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена" Минздрава России) "Перспективные направления борьбы с бактериальными биопленками в ортопедии" был посвящен новым способам борьбы с этим опасным процессом. Существующие стратегии борьбы с микробными биопленками можно разделить на методы профилактики (периоперационная антибиотикопрофилактика) и лечения уже развившейся инфекции. Предотвращать формирование микробных биопленок на поверхности имплантата можно, нанося на поверхность небиоразлагаемые и биоразлагаемые покрытия. Активными антимикробными компонентами в составе небиоразлагаемых покрытий являются частицы металлов (серебро, золото, медь, кобальт) или галогенов (йод). В состав биоразлагаемых покрытий имплантатов входят не только вещества с антимикробным действием, но и ингибиторы адгезии.

В случае уже развившейся инфекции основным методом по-прежнему является удаление инфицированного имплантата с применением локальной и системной антибактериальной терапии. Однако с учетом тяжелых последствий дополнительного хирургического вмешательства и роста устойчивости к антибиотикам в целом продолжается активный поиск агентов, обладающих бактерицидными свойствами и способных разрушать внеклеточный матрикс биопленок при местном применении. Одним из перспективных антистафилококковых соединений является лизостафин – фермент, секретируемый S.simulans biovar staphylolyticus. Это цинк-металлоэндопептидаза, расщепляющая пентаглициновый мостик в пептидогликановом слое клеточной стенки, что приводит к нарушению ее целостности. В докладе были продемонстрированы результаты исследования антибактериальной активности лизостафина в отношении разных форм клинических штаммов S.aureus, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. Новый эндопептид показал значимое снижение биопленкообразования в низких концентрациях у 60% штаммов MRSA и снижение биомассы пленки для уже образовавшихся биопленок патогенов.

Помимо вирусных и бактериальных заболеваний, не прекращаются исследования новых противоопухолевых агентов. Все новые и новые вещества тестируются как потенциальные лекарственные препараты для лечения опухолей различного генеза. Исследовательская группа доктора химических наук Виктора Павловича Краснова (Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН) уже давно и успешно занимается синтезом и исследованием противоопухолевой активности нитрозоуреидопроизводных диаминокарбоновых кислот. Результатом исследований явилось создание совместно с НМИЦ им. Н.Н.Блохина Минздрава России оригинального противоопухолевого препарата Лизомустин, используемого в настоящее время для лечения меланомы и рака легкого. В своем докладе "Дизайн лекарственных препаратов на основе аминокислот" В.П.Краснов представил новые методы синтеза широкого круга клозо- и нидокарборансодержащих бисамидов фолиевой кислоты, содержащих 18–20 атомов бора на молекулу. Производные фолиевой кислоты, содержащие остатки нидокарборана, характеризуются высокой растворимостью в воде, низкой цитотоксичностью и продемонстрировали хорошую способность доставлять бор к опухолевым клеткам в экспериментах in vitro (до 7,0 мкг B/106 клеток в случае глиобластомы человека U87 MG). Полученные результаты демонстрируют высокий потенциал таких конъюгатов в качестве агентов доставки бора к опухолевым клеткам для применения в БНЗТ.

Определение цитотоксичности веществ по отношению к клеточным линиям in vitro широко используется в экс-

периментальных исследованиях потенциальных противоопухолевых соединений и тестировании безопасности при разработке лекарств. Однако эти методы являются времязатратными и требуют дорогостоящих реагентов и оборудования. Доклад доктора биологических наук Алексея Александровича Лагунина (Институт биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РНИМУ им. Н.И.Пирогова) был посвящен веб-сервису CLC-PRED 2.0 для прогноза цитотоксичности лекарственноподобных соединений в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий человека, который способен значительно сократить затраты времени и ресурсов на разработку лекарств. Первое свободно доступное веб-приложение (CLC-Pred, 2018 г., https://way2drug.com/cell-line) позволяло проводить прогноз цитотоксичности лекарственноподобных органических соединений в отношении 278 опухолевых и 27 нормальных клеточных линий. В докладе была продемонстрирована работа новой версии этого веб-приложения – CLC-Pred 2.0 (https://way2drug.com/CLC-Pred). Оно позволяет использовать в качестве входных данных ввод или импорт структуры соединения в апплете Marvin JS или в виде линейного кода структуры химического соединения SMILES и выбор одобренных к применению препаратов по их названию. Новая версия приложения способна проводить три типа прогнозов: цитотоксичность в отношении 391 линии опухолевых клеток и 47 линий нормальных клеток человека, цитотоксичность в отношении панели опухолевых клеток NCI60 (22 726 структур) с различными порогами активных соединений IG50 (100, 10 и 1 нМ) и прогноз молекулярных механизмов действия на основе данных ChEMBL и PubChem (всего 656 011 соединений). Использование приложения дает возможность медицинским химикам и фармакологам исследовать потенциал цитотоксичности соединений и рационально планировать экспериментальные исследования в области поиска новых противоопухолевых агентов или репозиционирования известных лекарств.

В последнее время растет число исследований, посвященных изменениям внутриклеточного метаболизма, их причинам и последствиям. Представленные на конференции доклады члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук Ивана Николаевича Тюренкова из Волгограда ("Поиск и разработка на основе веществ с ГАМК-ергическим действием лекарственных средств для лечения возрастозависимых заболеваний") и доктора медицинских наук Олега Стефановича Медведева из Москвы ("Новые мишени для профилактики и лечения метаболического синдрома") были посвящены поиску новых способов лечения заболеваний, связанных с патологическими изменениями внутриклеточных процессов, связанных со старением, неправильным питанием и другими факторами риска. По словам д.м.н. Ивана Тюренкова, проблема старения населения имеет огромное социальное, медицинское и экономическое значение. Триггерами ускоренного старения и развития возрастзависимых заболеваний являются: гипертония, сахарный диабет, ожирение, снижение продукции половых гормонов, гиперхолистеринемия, нарушения мозгового кровообращения, хронический стресс, десинхроноз, психоэмоциональные перегрузки, гиподинамия, все хронические заболевания, хроническая алкоголизация, патогенная микрофлора кишечника. В основе возрастзависимых патологий лежат окислительный и нитрозативный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция, снижение продукции трофических факторов, накопление патологических белков, снижение аутофагии и многое другое. Все это может также привести к метаболическим заболеваниям, исследованием которых давно и успешно занимается д.м.н. Олег Медведев, который

в своем докладе затронул патогенез метаболического синдрома. Авторами были подробно описаны возможные механизмы возникновения этих состояний, рассмотрены новые терапевтические агенты для их лечения и профилактики и озвучены перспективы применения разрабатываемых соединений в будущем.

Не отстает от медицинской химии и органическая – большое число докладов было посвящено разработке методов синтеза новых соединений, которые в будущем смогут стать лекарственными препаратами. Особое внимание по-прежнему приковано к тетразолам и триазолам. Доклад доктора химических наук Владимира Ароновича Островского (Санкт-Петербургский государственный технологический институт) продемонстрировал различные методы синтеза ряда гибридных гетероциклических соединений аннелированного и неаннелированного строения на основе производных тетразола и 1,2,4-триазола. Синтез 2,5-дизамещенных тетразолов до настоящего времени представлял серьезную проблему в связи с многостадийностью, низкими выходами, а также потенциальной взрывоопасностью некоторых стадий. Авторами предложены принципиально новые методы направленного синтеза подобных гетероциклических гибридных систем с использованием доступного 3-фенилпроп-2-иналя как ключевого аннелирующего реагента. Полученные соединения рассматриваются как потенциальные высокоэффективные мультитаргетные лекарственные средства. Помимо этого, для 2-арилтетразолов в настоящее время проводится комплексное исследование фотохимических превращений.

Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов, невозможен без разработки медицинских материалов и препаратов нового поколения. В связи с этим большое внимание в первую очередь уделяется биодоступности препаратов. По статистике, около 40% препаратов, представленных на рынке, и 80% соединений, находящихся на стадиях разработки в фармацевтических компаниях, имеют плохую растворимость в водных средах. Это снижает терапевтическую эффективность лекарственных препаратов и способствует появлению побочных эффектов. Доктор химических наук Герман Леонидович Перлович (Институт химии растворов им. Г.А.Крестова РАН, г. Иваново) в своем докладе "Современные подходы для решения проблемы плохой растворимости лекарственных соединений" рассмотрел удобный метод решения этой проблемы – корректировку характеристик растворимости и проницаемости с использованием новых подходов, основанных на целенаправленной настройке физико-химических свойств многокомпонентных молекулярных кристаллов (сокристаллов). К основным преимуществам сокристальных фармацевтических систем следует отнести следующие: увеличение растворимости на порядки по сравнению с нерастворимой компонентой; великолепные характеристики хранения (высокая термодинамическая стабильность); возможность значительно разнообразить/модифицировать кристаллические формы (т.е. расширение ассортимента торговой линейки); возможность целенаправленной корректировки фармакологических и физико-химических характеристик; улучшение клинических свойств. В докладе были продемонстрированы примеры новых сокристальных форм для лекарственных соединений, находящихся на рынке, алгоритмы скрининга, проанализированы кристаллические структуры с кинетическими характеристиками растворимости и релиза в биологических средах. Авторами проведено сравнение фармакокинетических характеристик новых форм относительно исходных активных фар-

мацевтических препаратов. Развитие этого направления очень важно для российского фармацевтического рынка, особенно в современных условиях.

Вопросам создания новых отечественных лекарств был посвящен доклад доктора химических наук Константина Валерьевича Балакина (Московский физико-технический институт) "Передовые медико-химические разработки, одобренные FDA США в 2021–23 годах, и перспективы дизайна аналогов "следующие в классе". Препараты "следующий в классе" (англ. next-in-class) – химически модифицированные известные лекарственные препараты высокой степени инновационности (англ. first-in-class). Препараты "первый в классе" составляют основу лекарств, ежегодно одобряемых Федеральным регуляторным ведомством США в сфере лекарственного обеспечения (FDA). Однако в практике FDA есть много примеров успешной модификации таких препаратов. Например, в ряду ингибиторов циклин-зависимой киназы CDK четыре препарата – палбоциклиб (2015), рибоциклиб (2017), абемациклиб (2017) и трилацеклиб (2021) были созданы небольшой модификацией центрального скаффолда.

Это позволило создать улучшенные патентоспособные аналоги, не прибегая к дорогостоящим поисковым стратегиям (например, скрининг библиотек соединений), что и составляет основное преимущество подхода "следующий в классе". В докладе был представлен краткий анализ некоторых наиболее интересных синтетических лекарственных средств категории "первый в классе", одобренных FDA в 2021–2023 годах, с фокусом на медицинско-химические аспекты. Авторы надеются использовать этот подход для создания нового поколения отечественных лекарств. Планы по разработке лекарственных соединений категории "следующий в классе" уже вошли в число стратегических приоритетов МФТИ в сфере наук о жизни.

* * * *

Конференции "МОБИ-ХимФарма" выделяются среди других научных мероприятий своей мультидисциплинарностью, которая позволяет получить комментарии коллег по проводимым исследованиям с неожиданного ракурса, что способствует существенному повышению эффективности работы. Поддерживая преемственность с предыдущими мероприятиями, конференция продемонстрировала возросший уровень финансовой поддержки тематических исследований со стороны государства, неослабевающую генерацию новых научных идей и гипотез, нацеленность отечественных исследователей на внедрение фундаментальных результатов в практическую сферу применения. Взаимодействие науки и бизнеса – еще одна задача, которая решается в ходе конференций "МОБИ-ХимФарма". В 2023 году отраслевым партнером конференции выступила группа компаний "ХимРар", представившая свои перспективные разработки и рассказавшая о перспективах трудоустройства на своих предприятиях для молодых ученых и опытных специалистов.

"Формат очных научных конференций безусловно востребован, это один из главных механизмов прироста и обогащения научного знания и трансляции его в реальную практику, и он будет трансформироваться и обновляться в соответствии с изменяющимися реалиями. Мы планируем налаживать новые формы взаимодействия с бизнесом, организовывать в рамках конференции интерактивы, семинары, практикумы, которые особенно полезны и интересны для молодых ученых. В идеале мы видим сообщество "МОБИ-ХимФарма" работающим не только в рамках нескольких дней конференции, но и в течение долгосрочных временных промежутков между мероприятиями как экспертной и дискуссионной площадки, – подчеркнула заместитель председателя оргкомитета Екатерина Панина. – "Всех заинтересованных в разработке и исследовании новых лекарственных средств мы приглашаем к сотрудничеству и обещаем со всеми найти взаимовыгодный формат совместной работы". ■