

УДК 615.2+621.3+616.379-008.64

БАЛЬОН Я.Г., САМСОН О.Я., СІМУРОВ О.В., ТРОНЬКО М.Д.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ: МИНУЛЕ Й СЬОГОДЕННЯ ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Резюме.** Наведені сучасні методи пошуку біологічно активних сполук — кандидатів у лікарські засоби. Описані методи спрямованого конструювання лікарських препаратів, комп'ютерного відбору сполук для біологічного тестування, віртуального скринінгу, що базується на структурі ліганду або молекулярної мішені, створення комбінаторних бібліотек органічних сполук. Зосереджена увага на розробці нових підходів до лікування цукрового діабету.

**Ключові слова:** лікарські засоби, скринінг, комп'ютерне моделювання, комбінаторна хімія, цукровий діабет.

У наш час перевага надається цілеспрямованому підходу до пошуку й створення лікарських засобів: хімічні сполуки тестуються лише на невелику кількість видів біологічної активності, а властивості базових структур оптимізуються шляхом синтезу й дослідження їх аналогів. Практично неможливо експериментально дослідити на всі види активності хоча б одну сполуку. Реальну можливість комплексного дослідження біологічної активності може забезпечити розвиток нових технологій, що базується на останніх досягненнях молекулярної біології, біоінформатики, віртуального скринінгу, комп'ютерного моделювання й фармацевтичної хімії.

Був час, коли світова спільнота відчувала нестачу в нових ліках. Наприкінці ХХ століття щорічно проходили реєстрацію та впроваджувалися у клінічну практику близько 60 нових лікарських препаратів. Проте в останні десятиріччя кількість нових ліків на фармацевтичному ринку істотно зменшилась, досягнувши 27 сполук у 2000 р., 24 — у 2001 р., 18 — у 2002 [1]. На сьогодні спостерігається порушення цієї тенденції. Так, у 2011 р. в США було зареєстровано 35 нових лікарських засобів, а у 2012 р. встановлено рекорд щодо кількості нових ліків — 39.

Зменшення кількості нових ліків у наш час пояснюється різними причинами. Одна з найбільш важливих, на нашу думку, пов'язана із вже досягнутими високими терапевтичними стандартами. Нині дослідження зосереджуються в основному на пошуках препаратів для лікування хронічних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, хвороба Альцгеймера, артрит, рак і СНІД. На сьогодні темпи створення ліків зменшуються через зростання вимог до їх ефективності і безпеки, а також вартості проведення досліджень. Витрати на створення нового лікарського засобу оцінюються в 500–900 млн доларів США. Проте якщо врахувати й щорічні витрати

на розробку нових ліків, а вони в середньому становлять близько 45 млрд доларів, і на дослідження, що закінчилися невдачею, то вартість створення одного препарату значно збільшиться. Разом з тим на цю ситуацію впливає відсутність нових структур-лідерів, що можуть служити основою для створення терапевтично придатних ліків. Структура-лідер у першу чергу повинна мати бажану біологічну активність, хоча вона може бути слабкою й не селективною. Бажано, щоб дана сполука мала аналогії, щоб була можливість варіювати структурні зміни й змінювати біологічну активність. Така сполука-лідер не повинна бути надто полярною або ліпофільною, оскільки можуть виникнути проблеми з біодоступністю [1, 2]. Прикладом може слугувати хлоритан (1-о-хлорфеніл-1-п'-хлорфеніл-2,2-дихлоретан), у розробці якого брав участь один із авторів цієї статті. Він малополярний, надто ліпофільний, і тому біодоступність його незначна [3]. Для підвищення його біодоступності в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» розробляється ін'єкційна форма хлоритану [4, 5].

У складі сполуки-лідера необхідно враховувати наявність токсифорних груп, або груп, що в процесі метаболізму можуть давати токсичні продукти. Із багатьох параметрів сполуки-лідера для створення селективного нетоксичного лікарського засобу слід віддати перевагу молекулярній масі й ліпофільності. Існують рекомендації, так зване правило Ліпінського [6], або «правило п'яти», згідно з яким сполука, що може бути лікарським засобом, повина відповідати таким вимогам:

1) мати молекулярну масу не більше 500;

© Бальон Я.Г., Самсон О.Я., Сімуров О.В., Тронько М.Д., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

2) мати ліпофільність, що характеризується величиною  $\log P$  (коефіцієнт розподілу речовини в системі «вода — октанол») менше 5;

3) мати менше п'яти донорів водневого зв'язку;

4) мати сумарно не більше 10 атомів азоту й кисню (груба оцінка кількості акцепторів водневого зв'язку);

5) мати менше трьох нітрогруп.

Якщо дві чи більше з цих вимог не будуть дотримані, то існує велика ймовірність поганої біодоступності кандидата в ліки.

Інші дослідники розглядають як фактори, що визначають біодоступність, площу полярної поверхні молекул і її гнучкість, що залежить від кількості зв'язків, навколо яких можливе обертання. Було проведене порівняння 470 пар сполук-лідерів і лікарських препаратів, яке засвідчило, що молекулярна маса сполуки-лідера при переході до ліків збільшується в середньому на 38 масових одиниць і на 63 масові одиниці для 78 % ліків [7, 8]. Проте існує багато винятків із цих правил, як показала історія модифікації таких складних природних речовин, як кураре, морфін, хінін та інші, отримано низку простих аналогів, що зберігають їх біологічну активність [9, 10].

Традиційним джерелом структур-лідерів є природні речовини, що становлять на даний час близько половини відомих ліків. Якщо в минулому домінуючу роль у пошуках лікарських препаратів відігравали рослинні продукти, а мікроорганізми розглядалися лише як продуцент антибіотиків, то сьогодні багато виділених ними речовин стали основою для одержання великої кількості важливих класів ліків [11].

Із 1928 року, коли О. Флемінг відкрив явище лізису бактерії під дією продукту секреції штаму *Penicillium*, мікроорганізми залишаються джерелом антибіотиків. Початкова молекула пеніциліну була оптимізована спочатку до біодоступних аналогів, потім до антибіотиків широкого спектра дії і зрештою — до вихідних, стійких до дії лактамази. Крім пеніциліну, цінними сполуками-лідерами виявились цефалоспорины, тетрацикліни, стрептоміцин, рифаміцин, валіноміцин та інші. Із мікроорганізмів були виділені не тільки антибіотики, але й інші лікарські засоби. Так, із спорині (*Secale cornutum*) отримані серцево-судинні препарати й галюциногенний діетиламід лізергінової кислоти (лізергід). Мікроорганізми також є джерелом імунодепресантів циклопорину А і такролімусу, протиракового препарату епотилону і найбільш важливої групи статинів, що блокують синтез холестерину. Кумарини, що проявляють антикоагуляційну дію (фенпрокумон, варфарин), були отримані з дикумаролу — мікробного препарату, вперше виділеного з гнилого сіна [9, 12].

Дуже багатим джерелом нових ліків є ендогенні нейромедіатори й стероїдні гормони. Велика кількість ліків — як агоністів, так і антагоністів рецепторів — була отримана в результаті вивчення біохімічного механізму, що лежить в основі передачі нервового імпульсу, а також у процесі глибокого пізнання механізму дії гормонів. Цей етап (друга по-

ловина ХХ ст.) часто називають золотим століттям у пошуку нових ліків. Практично кожна модифікація дофаміну, серотоніну, гістаміну, ацетилхоліну та інших, що здійснювалась за правилами класичної хімії лікарських речовин, призводила до отримання кандидата в ліки зі зміненою активністю й селективністю. Перший антигістамінний препарат — дифенгідрамін, що сьогодні не застосовується через седативний ефект, був відкритий у середині 40-х років минулого століття. Він відкрив шлях до пошуку нових антигістамінних препаратів, які йменували «чудовими ліками». Випадково було знайдено, що комплекс 8-хлортеофіліну з дифенгідраміном є ефективним лікарським засобом проти морської хвороби. На думку багатьох вчених, потенціал нейромедіаторних агоністів і антагоністів, наприклад лігандів 5-НТ-рецепторів, використаний не повною мірою, і дослідження з приводу їх використання проводяться в багатьох наукових центрах світу [13].

Відомі також аналогічні історії вдалих відкриттів у царині стероїдних гормонів і їх більш активних синтетичних аналогів. Введення 17- $\alpha$ -залишків, особливо етинільної групи, в естрогенні, гестагенні й андрогенні гормони з метою перетворення 17-кето або 17- $\beta$ -гідроксильних груп у неактивні 17- $\alpha$ -гідроксильні похідні було першим проривом у розробці біодоступних аналогів. Спочатку синтетичні аналоги кортикостероїдів виявилися чудодійними ліками, при прийомі яких пацієнти відчували полегшення болю при захворюванні опорно-рухового апарату (артрит, артроз та ін.). Але згодом було виявлено, що при їх постійному застосуванні можливі небажані побічні ефекти [1].

Цікава історія створення першого блокатора овуляції — норетинодрелу. Він був синтезований із основи структури прогестерону. У поєднанні із синтетичним естрогеном местранолом його почали застосовувати як оральний гормональний контрацептив. Перші партії ліків при клінічних випробуваннях містили незначну кількість цього препарату. При налагодженні виробництва ліків, випуску їх на ринок було прийнято рішення випускати норетинодрел у чистому вигляді. Наслідком застосування чистого препарату стали небажані вагітності. Розробники вимушені були додати естроген і зробили комбінацію обох сполук надійною, як і попередній препарат. Відкриття спільної дії естрогенної й гестагенної складових було поштовхом для розвитку блокаторів овуляції. На жаль, велика кількість естрогену в препаратах першого покоління призводила до тяжких тромботичних наслідків [14].

Часто копіюють ліки з незначними змінами з метою створення ліків-клонів. Нерідко нові аналоги мають терапевтичні переваги, таким чином були розроблені біодоступні та стійкі до лактамази пеніциліни широкого спектра дії, діуретичні й протидіабетичні сульфамідні препарати, гістамінні засоби без седативної дії, селективні антагоністи й часткові агоністи  $\beta$ 1-рецепторів. Створені таким шляхом

ліки іноді стають популярнішими, ніж їх попередники. Так, ренитидину віддають перевагу порівняно з циметидином, а еналаприлу — порівняно з каптоприлом. Фармацевтична індустрія сьогодні широко використовує цей метод у створенні кращого лікарського засобу порівняно з існуючим або навіть нового препарату [15, 16].

В останні роки ряд інгібіторів ферментів було розроблено на основі сполук, що імітують перехідний стан відповідного ферменту. Так, інгібітори протеаз побудовані з ферментативно розщеплених пептидів, у яких амідний зв'язок перетворюється в іншу функціональну групу. Інгібітори серинових і цистеїнових протеаз повинні містити так звані амінокислоти P-1, P-2 та ін. (N-кінцевий пептид), у яких іноді залишок серину або цистеїну поєднаний з аналогом карбоксильної групи (альдегідна, активована кетогрупа, хлорметилкетогрупа або залишок борної кислоти). Інгібітори металопротеаз включають P-1, P-2 амінокислоти із C-кінцевої сторони, а місце аміногрупи займає група, що створює хелати з металом, наприклад сульфгідрильна група або залишки імінооцтової й гідроксамової кислоти. Для інгібіторів аспартильних протеаз необхідне збереження амінокислот по обидві сторони пептидного зв'язку, що розщеплюється й може бути замінений на стійкий до дії ферменту ізостеричний аналог [17].

Багато ферментних субстратів (ангіотензин, фібриноген, білки вірусу імунодефіциту), а також ліганди ферментів і рецепторів (серпіни, енкефаліни, нейрокініни, соматостатин, вітронектин та ін.) є низькомолекулярними пептидами або білками. На відміну від взаємодії «білок — білок» у сигнальних ланцюгах, взаємодія лігандів із біомішенями здійснюється за допомогою ланки поліпептидного ланцюга, що містить декілька амінокислот, а інша частина поліпептиду чи білка стабілізує певне просторове розміщення даної макромолекули. Якщо синтез пептидів і знаходження серед них високоафінних субстратів і лігандів не є проблемою, то перетворення пептиду-лідера в біодоступні пептидоміметики потребує надзусиль. Одним із таких кроків є створення структурних фрагментів, що імітують пептидні петлі й можуть взаємодіяти з іншими білками. Результатом такого успішного підходу є одержання деяких лігандів інтегринів. Спочатку була виявлена селективність циклічних пептидів щодо відповідних інтегринових рецепторів [18], а потім були сконструйовані бензодіазепинові пептидоміметики з високою селективністю [19, 20]. Іншим вдалим перетворенням пептидів у пептидоміметики є створення лігандів рецепторів нейрокініну-1 і нейрокініну-2 і лігандів рецепторів соматостатину з високою селективністю [21].

Шляхом пептидоміметичного моделювання отримано також ряд інгібіторів протеази ВІЛ. Якщо перші ліки проти ВІЛ (саквінавір, ритонавір, індінавір) були пептидами, то нове покоління (нелфінавір, ампреновір) є вже справжніми пептидоміметиками. Слід відзначити, що витрати на одержання даних

пептидоміметичних ліків досягли мільярдів доларів, а якщо врахувати витрати, що не дали позитивного результату, то вартість таких ліків значно зростає.

Деякі лікарські препарати були відкриті випадково понад 160 років тому. Використання закису азоту ( $N_2O$ ) та діетилового етеру як наркотичних газів у хірургії стало результатом спостереження: люди, які їх вдихали, не відчували болю під час травм. Судинорозширююча властивість амлінітрату й нітрогліцирину також відзначена випадково: хіміки, які працювали з ними, відчували сильні головні болі.

Відкриття низки інших ліків стало результатом помилкових гіпотез. Наприклад, вважали, що хлоралгідрат у процесі метаболізму перетворюється у хлороформ, що має наркотичну дію. Насправді активною формою є трихлоретанол. Етилкарбамат (уретан), як вважалось, при метаболізмі виділяє етанол, хоча сам по собі він є наркотичним засобом. Також вважали, що ацетилсаліцилова кислота краще переносить саліцилову кислоту, тобто є проліками, але виявилось, що вона має свій унікальний механізм дії. Фенолфталеїн використовувався для маркування дешевих вин, а один із фармакологів під час експерименту на самому собі відкрив його сильну проносну дію. Інший випадок: людина після випадкового прийому всередину клофеліну заснула на 20 годин. Раніше вважалось, що це тільки засіб від нежитю, але, як виявилось, він є сильним антигіпертензивним препаратом.

Антикоагулянти ряду дикумаролу були відкриті внаслідок спостереження за коровами, які стікали кров'ю після поїдання гнилого сіна. Антикоагулянт варфарин використовували як отруту для щурів, а початком застосування його в клінічній практиці став випадок з американським солдатом, який за його допомогою спробував покінчити з життям, але залишився живим. Сьогодні варфарин — ефективний лікарський засіб для профілактики тромботичних захворювань.

Більшість синтетичних підсолоджувачів (сахарин, цикламат, ацесульфам, аспартам) були відкриті випадково. Їх солодкий смак відзначили хіміки, коли ненавмисно торкалися пальцями до губ або випалювали сигарету [22].

Переглядаючи історію відкриття ліків, можна підкреслити, що банальний випадок і прозорливість дослідника часто мають важливе значення. О. Флемінг міг просто викинути зіпсовану бактеріальну культуру й не виділити з неї речовину, нині відому як пеніцилін. Л. Штернбах міг не помітити кристалів хлордіазепоксиду — транквілізатора групи бензодіазепіну, коли прибирав у лабораторії. Але вони цього не зробили, оскільки були справжніми дослідниками. Якось Л. Пастер зауважив, що «удача посміхається тільки підготовленому розуму», а А. Сент-Дьордьї, який відкрив вітамін С, сказав: «Відкриття полягає в тому, щоб побачити те, про що не подумав би ніхто».

Більшість ліків, крім своєї основної дії, мають побічні ефекти. Їх дослідження нерідко відкриває шлях

до нових галузей застосування. Так, у протибактеріального сульфаміду були виявлені гіпоглікемічні властивості, що досить часто призводили до смерті хворого. Оптимізація цього препарату дозволила розробити протидіабетичні засоби. Вдалося оптимізувати протикашльові властивості морфіну й на його основі розробити ненаркотичні протикашльові препарати. Перший нейрелептик хлорпромазин — антагоніст дофаміну — був розроблений на основі антигістамінного препарату прометазину. Його аналоги іміпрамін і дезипрамін неочікувано виявились антидепресантами, що обумовлено їх здатністю пригнічувати захоплення нейромедіаторів. Варто пригадати й побічну дію ацетилсаліцилової кислоти, що майже століття використовувалась як м'який анальгетик і жарознижувачий засіб. Крім цього, з'ясувалось, що вона може необоротно інгібувати циклооксигеназу тромбоцитів, що має важливе значення в профілактиці інсульту та інших тромботичних захворювань. Інші приклади побічних використань ліків наведені в монографії [14].

Чимало ліків містять хіральні центри й застосовуються у вигляді рацематів. Майже тридцять років тому фармаколог Е. Аренс [23] критикував такі ліки, «що містять 50 % сумішей». Зазвичай оптично активні ізомери діючої речовини ліків відрізняються за біологічною активністю. Так, деякі барбітурати в одній із форм проявляють седативну активність, а її дзеркальний ізомер спричинює судому. Серед синтетичних аналогів морфіну один енантіомер є сильним анальгетиком, а інший — протикашльовим засобом. Деякі дигідропіридини в одній енантіомерній формі є блокаторами кальцієвих каналів, а в іншій — їх стабілізують. У випадку ібупрофену його R(–)-ізомер при метаболізмі перетворюється в біологічно активний S(+)-ізомер, але зворотний напрямок неможливий.

Цікавим прикладом є лікарський засіб талідомід. Суміш його енантіомерів має седативну й побічну тератогенну активність. Розділення рацемату на енантіомери не призводить до виникнення продуктів з індивідуальною активністю, оскільки відбувається метаболічна трансформація обох ізомерів.

Сьогодні фармацевтичні фірми намагаються випускати біологічно активні енантіомери замість рацематів. Так, одним із авторів даної публікації було показано, що лівообертаючий ізомер о,п'-ДДД (хлодитану) після внутрішньовенного введення собакам в дозі 10 мг/кг протягом семи днів знижує рівень гідрокортизону до величин, що не можуть бути визначені, а реакція надниркових залоз на стимуляцію адренкортикотропним гормоном (АКТГ) була відсутньою. D-ізомер за цих умов не виявляв подібної дії, а рацемат хлодитану давав подібний результат при дозі 25 мг/кг [24]. На жаль, аналоги хлодитану (мітоган, лізодрен) випускаються до цього часу у формі рацемату, у той же час низка лікарських засобів — дексипрофен, декскетопрофен, левофлоксацин, левалбутерол, левобупівакаїн, езомерпазол,

левоцетиризин, дексметилпенідат, есциталопрам та інші — вже випускаються в активній формі.

Одним із методів пошуку сполук-лідерів у випадках, коли традиційні методи оптимізації не дають позитивних результатів, є розуміння біологічної дії шляхом вибору їх метаболічного попередника чи активного метаболіту. Такий підхід можна проілюструвати на прикладі двох лікарських засобів: дофаміну й фенацетину.

Як відомо, хвороба Паркінсона виникає внаслідок нестачі дофаміну в певних ділянках мозку. Дуже простий, на перший погляд, спосіб лікування — оральний прийом дофаміну — неможливий через його погану біодоступність і погане проходження через гематоенцефалічний бар'єр. Його метаболічний попередник L-дофа, здавалось б, відкриває добрі перспективи внаслідок активного транспорту як при абсорбції, так і при проходженні через гематоенцефалічний бар'єр. Як з'ясувалось, терапевтична цінність цього метаболіту обмежується побічною дією на периферичну нервову систему (підвищення частоти серцевих скорочень і артеріального тиску) і короткою тривалістю перебування в організмі. Обидва ці фактори вдалося компенсувати при одночасному застосуванні інгібітору дофадекарбоксилази, що діє тільки на периферію, та інгібітору моноамінооксидази з активністю щодо центральної нервової системи, що забезпечує активну дію такої комбінованої терапії.

Фенацетин десятиліттями використовувався як м'який анальгетичний і жарознижувачий засіб до тих пір, поки при тривалому прийомі не була виявлена його гепато- й нефротоксичність. Він був знятий із виробництва, але на зміну йому прийшов його активний метаболіт — парацетамол, що є менш токсичним препаратом. Таких випадків в історії медицини чимало, але і ці два приклади показують, що погані сполуки-лідери можна трансформувати в цінні ліки [25, 26].

Більшість ліків виникли внаслідок систематичної оптимізації сполук-лідерів, що були знайдені при тестуванні речовин на тваринах, ізольованих органах чи *in vitro* на моделях інгібування ферментів або зв'язування з рецепторами. Бензодіазепіни, циклоспорин А, кумарини як інгібітори протеази ВІЛ, деякі непептидні антагоністи білок-зв'язаних рецепторів — лише деякі приклади лікарських засобів, отриманих унаслідок скринінгу.

Сучасна технологія пошуку нових ліків базується на новітніх досягненнях молекулярної біології, біоінформатики, комп'ютерного моделювання, комбінаторної хімії. У багатьох наукових центрах світу існує технологія спрямованого конструювання лікарських засобів, заснована на передбаченні взаємодії рецептора та ліганду на молекулярному рівні — раціональний дизайн. Він ґрунтується на взаємодії біологічної мішені та молекули ліганду (ліків), мішень — біологічна макромолекула, це може бути білок, що відіграє певну функцію в організмі, і коли вона порушується, то виникає захворювання. Полегшити перебіг захворювання або навіть виліку-

вати можна певною дією ліків на мішень, найчастіше на рецептори й ферменти. Завдання дослідника — знайти таку хімічну сполуку, яка б зв'язувалася з молекулярною мішенню, як ключ із замком, унаслідок чого перебіг захворювання сповільнюється або повністю блокується. Така картина спостерігається при застосуванні антиандрогену флутаміду (флутафарму) для лікування патологічних станів, зумовлених надлишковою продукцією андрогенів в організмі або їх збільшеною рецепцією тканинами. Флутамід виявляє високу конкурентну здатність порівняно з андрогенами щодо взаємодії на рецепторних білках органів-мішеней [27].

Ступінь взаємодії ліків із мішенню визначається афінністю, або спорідненістю. Афінність — це концентрація лігандів (ліків), при якій половина мішені зв'язується з лігандами, тому мірилом активності ліганду є та його концентрація, за якої клітинна відповідь становить половину максимальної. Здатність ліганду зв'язуватися з рецепторними білками залежить насамперед від складності його структури. Невеликі лігандні молекули мають більше можливостей для такого зв'язування. У вищезгаданого флутаміду такими групами є кето- й нітрогрупи. Часто при скринінгу виходять із невеликих лігандів із високою афінністю, а потім добудовують такі молекули до значно більших. Раніше, за статистичними даними, для виявлення лікарського засобу необхідно було випробувати близько 10 000 речовин. Для інтенсифікації цього процесу в наш час почали використовувати комбінаторну хімію, принципи якої дозволяють за короткий час синтезувати велику кількість похідних базової структури, створити так звані комбінаторні бібліотеки речовин. Комбінаторна хімія — це методологія, за допомогою якої може бути синтезована велика кількість органічних молекул для потреб біологічного скринінгу. Широкий спектр аналогів отримують із використанням однієї і тієї ж хімічної реакції, яка проводиться в одній і тій же колбі. Сьогодні розроблено багато різноманітних методів комбінаторної хімії як у рідкій, так і у твердій фазі, які дають можливість синтезувати тисячі органічних речовин порівняно з десятками, що одержували традиційним способом.

У наш час для пошуку біологічно активних сполук найбільше застосування знайшов віртуальний скринінг — набір методів і засобів для відбору необхідного кандидата та збагачення ним комбінаторних бібліотек. Синтезовані серії органічних сполук (> 10 000) перевіряються на афінність або активність стосовно мішені в спеціальній тестовій системі, що імітує біологічну. Як правило, такий скринінг проводиться на роботизованих установках, що працюють цілодобово. Принцип роботи такої установки досить простий: у пробірки, що містять тестову систему (імобілізована мішень, модифіковані окремі клітини), робот вносить досліджувані речовини (або їх суміші) за заданою програмою. Потім відбувається відбір даних із кожної пробірки: у якій виявлено біологічну активність, а в якій — ні. Такими даними може бути

флуоресценція (якщо задіяні флуоресцентні зонди), біоломінесценція (при використанні люциферазної системи), поляризація випромінювання, радіоактивний сигнал тощо. Слід зазначити, що такий скринінг має низку недоліків. Він потребує великих фінансових витрат, є велика ймовірність, що в гігантських бібліотеках не знайдеться необхідної хімічної структури з максимальною афінністю до певної мішені. Існують методичні перешкоди: речовини часто випадають в осад після додавання у водний розчин білка, забарвлені речовини спотворюють результати тестів, що базуються на флуоресценції тощо.

Окрім правила Ліпінського, існує низка комп'ютерних програм для відбору кандидата в ліки. Однією із найбільш вживаних комп'ютерних методик є програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), що прогнозує 2468 видів біологічної активності, виходячи із структури хімічної речовини, включаючи основні та побічні фармакологічні ефекти, механізм дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність, ембріотоксичність [27]. Робота цієї програми основана на аналізі залежності «структура — активність», середня точність прогнозу становить понад 85 %. За допомогою комп'ютерів розраховується «подібність до ліків», просторова структура мішеней та їх активних центрів, моделюється зв'язування «ліганд — мішень», а також проводиться дизайн ліганду за його структурою, комп'ютерна оцінка афінності чи біологічної активності великої кількості хімічних сполук на основі моделювання їх взаємодії з відповідною молекулою мішені або структурної подібності до сполук із визначеною афінністю чи активністю (віртуальний скринінг). Існують й інші програми, наприклад SAR (Structure-Activity Relationships), за допомогою якої досліджується взаємодія «ліганд — рецептор» (одна молекула — мішень), уточнюється, у якому місці в ліганду повинен бути певний замісник (об'ємний чи менш об'ємний, полярний чи неполярний), у якому — донор водневого зв'язку, а в якому — акцептор. За програмою QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) проводиться аналіз властивостей базових структур на основні співвідношення «структура — активність» у рамках одного вузького хімічного класу [28, 29], використання даних програм детально описано в монографії [30].

При всій багатовекторності підходів до пошуку сполук-лідерів і врешті-решт ліків він, на наш погляд, все ще залишається проблемним. Відомі джерела кандидатів у ліки (рослинні продукти, мікроорганізми, ендогенні нейромедіатори й гормони) певною мірою вичерпалися. Високопродуктивний скринінг та комбінаторна хімія не призвели до очікуваного прориву. Залишається надія на віртуальний скринінг і фрагментно-орієнтовані підходи, на більш детальне вивчення структури білків і дослідження певних класів сполук із визначеним сімейством біомішеней (білок-спряжені рецептори, серинові протеази, кінази). Маємо надію й на нові невідкриті джерела всесвіту, що ще не стали кандидатами в ліки, тому наразі їх треба шукати.

Велику надію у створенні нових лікарських препаратів провідні вчені світу покладають на впровадження нанотехнології в медицину (наномедицина), фармакологію (нанофармакологія), біологію (нанобіологія) і прогнозують, що це стане своєрідною нанореволуцією XXI століття. Нанонаука (Nanoscience) вивчає фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні, токсикологічні властивості наночасток розміром до 100 нм (один нанометр — одна мільярдна частина метра,  $1 \text{ нм} = 10 \text{ \AA}$ ), тобто дослідження ведуться на рівні молекул і атомів. Нанотехнологія (Nanotechnology) — сукупність наукових знань, способів і засобів спрямованого, регульованого синтезу з окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів і виробів із розміром елементів структури до 100 нм. Широке впровадження нанотехнологій у різні сфери життя, на думку вчених, перевершить такі досягнення людства, як освоєння космосу, комп'ютеризація, створення мережі Інтернет й мобільного зв'язку в другій половині XX століття [31–34].

Перед вченими світу постало завдання розробити високопродуктивні, економічно вигідні та безпечні для зовнішнього середовища технології отримання наноматеріалів, зокрема нових лікарських засобів для профілактики та лікування різних хвороб. Сьогодні для діагностики вже застосовуються так звані біологічні наносенсори — нановолокна, на поверхні яких містяться білки-антитіла, що можуть зв'язуватися з білками-антигенами або вірусами. На основі наноматеріалів розроблено методи виявлення ракових клітин, що важливо для раннього діагностування раку. Для лікування різних захворювань важливе значення має проблема доставки лікарських засобів до органа чи тканини, уражених патологічним процесом. Уже створені нанопристрої (нанороботи — магнітні носії на основі  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), що виконують цю функцію [35–37]. Наночастинки можуть утворювати комплекси з продуктами обміну речовин, лікарськими засобами, покращуючи їх стабільність та розчинність, унаслідок чого ліки краще засвоюються клітинами організму. Існує багато інших галузей застосування нанотехнологій у медицині. Незважаючи на великий потенціал наномедицини, однією з важливих медико-соціальних проблем є дослідження можливого негативного впливу наночастинок на організм людини, тварини, навколишнє середовище. Це потребує проведення фундаментальних досліджень дії наночастинок на різні органи й системи організму, на функції мембран клітин, мітохондрій, рибосом, ферментів, ДНК, РНК тощо. Сьогодні важко спрогнозувати, як наномедицина змінить життя людини. Є надія, що застосування нанотехнологій у медицині призведе до покращання здоров'я нації, незважаючи на певні негативні стереотипи щодо цього безперечно перспективного наукового напрямку. Для подальшого розвитку нанотехнологій необхідне більш чітке розуміння як властивостей самих наноматеріалів, так і механізмів їх взаємодії з біологічними об'єктами [38, 39].

В ендокринології серед низки пандемій хронічних захворювань особливе місце посідає цукровий діабет (ЦД). Сьогодні на ЦД хворіють понад 370 млн, а до

2025 року ця величина може зрости понад 550 млн. Існує великий арсенал лікарських засобів як для профілактики, так і для лікування ЦД 1-го та 2-го типів.

Відкриття інсуліну в 20-х рр. XX ст., розробка замісної терапії та інтенсифікованої інсулінотерапії, терапія пізніх ускладнень, удосконалення самоконтролю дозволили подовжити життя пацієнтам із ЦД 1-го типу. При цьому дослідники багатьох країн світу сподіваються розробити нові підходи до терапії цього захворювання. Безумовно, майбутнє за генною інженерією та препаратами, дія яких буде безпосередньо спрямована проти ключових молекул, що визначають розвиток ЦД 1-го типу, — цитокінів, мембранних молекул Т-клітин, адгезивних молекул, а також окремих цитокінів та цитостатиків/імуносупресорів. При розробці таких підходів проблема полягає в наявності безлічі молекул-кандидатів, що відповідають за розвиток захворювання, у складності виділення основної молекули для розробки спрямованої терапії. Тим не менше необхідність перегляду підходу до застосування імуномодуляторів у хворих на ЦД 1-го типу не викликає сумнівів, як і успіх цього напрямку.

Наукові дослідження з терапії ЦД здійснюються за декількома напрямками: аlogenна трансплантація підшлункової залози або її фрагментів; пересадка острівців підшлункової залози, отриманих від алогенного або ксеногенного донора, стовбурових клітин; розробка та створення штучної підшлункової залози й імунологічний спосіб.

Для деяких пацієнтів трансплантація цілої підшлункової залози виявляється успішним підходом, але це тяжка й складна операція. Нещодавно було показано, що використання глюкокортикоїдів у режимі імуносупресії згідно з протоколом Едмонтона, при якому застосовуються даклізумаб, сиролімус і такролімус (daclizumab, sirolimus, tacrolimus), приводить до успішної трансплантації острівців [40]. Кінцева мета подібних досліджень — знайти способи викликати толерантний стан імунного сприйняття донорської тканини або органа. При тому, що групою Едмонтона проведено більше ніж 68 процедур трансплантації, у пацієнтів мали місце багато ускладнень, у тому числі порушення функції нирок, частковий тромбоз портальної вени й печінкова геморагія.

У різних наукових центрах вивчалася можливість отримання бета-клітин, що виробляють інсулін із непанкреатичних тканин. Потенційною альтернативою бета-клітинам можуть бути клітини дорослої печінки. Дорослі печінкові клітини можуть бути індуковані до перетворення в функціонуючі інсулінпродукуючі клітини при використанні панкреатичного і дуоденального гомеобокс-гена 1 (pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1)) і розчинних факторів [41]. Оброблені PDX-1 клітини печінки експресують інсулін, що відкладається в гранулах, рівень секреції гормону залежить від рівня глюкози в крові. Трансплантовані під ниркову капсулу хворій на ЦД імунодефіцитній миші, ці клітини протягом тривалого часу знижували рівень гіперглікемії.

Для поліпшення життєздатності острівцевих клітин і стимуляції виділення інсуліну непанкреатичними клітинами запропонована генетична модифікація призначених для трансплантації клітин. Можливість перенести в острівцеві клітини підшлункової залози імунорегуляторні, цитопротективні або антиапоптотичні гени дозволить поліпшити посттрансплантаційну виживаність донорських острівцевих клітин і досягнути пригнічення подальшого автоімунного їх руйнування при ЦД 1-го типу [42, 43]. Однак недоліками всіх попередніх робіт із внесенням генів при використанні вірусного вектора перенесення були короткочасність експресії генів і тенденція викликати запальну реакцію у реципієнта.

Альтернативний підхід — застосування генетично змінених неопластичних клітин печінки для синтезу, накопичення й секреції інсуліну [44].

Цілком обнадійливими є дослідження щодо можливості застосування для лікування ЦД стовбурових клітин. Жагуані та співавт. у 2013 р. довели, що поєднання застосування Ig-GAD2 і стовбурових клітин кісткового мозку привело до росту нових кровоносних судин, що сприяли відтворенню нових бета-клітин. Іншими словами, вони з'ясували, що для лікування ЦД 1-го типу необхідно відновити кровоносні судини, що дозволить бета-клітинам рости й виробляти інсулін [45].

ЦД 1-го типу вважається автоімунним захворюванням, при якому можливе лікування трансплантацією гемопоетичних або кістковомозкових стовбурових клітин. Клінічне застосування цього підходу, однак, обмежується через ризики, пов'язані з алогенною трансплантацією. Навпаки, сингенна трансплантація безпечна й має широке клінічне застосування. Проінсулін — головний автоантиген, пов'язаний із руйнуванням бета-клітин підшлункової залози в людей з ЦД 1-го типу і в мишей із автоімунним діабетом — тваринна модель спонтанного ювенільного діабету. Сингенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, що кодують проінсулін, трансгенно спрямований на антиген-презентуючі клітини, повністю запобігає розвитку спонтанного автоімунного діабету у NOD-мишей, оскільки це дає сигнал імунній системі не атакувати секретуючі інсулін бета-клітини [46].

Більше того, будь-яка новостворена клітина, що секретує інсулін, повинна мати здатність адаптуватися до змін потреби в інсуліні, які супроводжують зміни в рухливості, масі і з віком. Також дуже важлива тонка регуляція секреції інсуліну протягом довгого часу, щоб уникнути можливих ускладнень внаслідок надлишкового синтезу інсуліну, у тому числі ожиріння й серцево-судинних захворювань. Нарешті, необхідно мати гарантії, що новостворені або імплантовані бета-клітини будуть якимось чином захищені від розпізнавання імунною системою організму, й особливо від автоімунного руйнування.

Матеріали 49-го конгресу Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), що відбувся 20–27 вересня в Барселоні (Іспанія) свідчать, що ряд фармацевтичних компаній зосередили свою

увагу на розробці селективних інгібіторів каналцевої реасорбції глюкози (гліфлозини), препаратів, що впливають на функціональний стан бета-клітин: активатори глюкокінази, агоністи ГПП-1, канабіноїдні рецептори GPR 119, рецептори вільних жирних кислот GPR 120, агоністи рецепторів G-зв'язаних білків GPR 40, антагоністи рецепторів глюкагону, інгібітори глікоген-фосфорилази.

Незважаючи на складну природу ЦД, що призводить до розвитку тяжких судинних уражень, є надія, що такий бурхливий розвиток сучасної біомедицини приведе до фантастичних інновацій у способах діагностики, профілактики та лікування цього захворювання.

У науковців, що цікавляться цією проблемою, безперечно, виникає питання: а як розробляються нові ліки в Україні, чи існують новітні технології їх розробки? Більшість українських фармпідприємств, якщо не всі, завозять із-за кордону субстанції, на основі яких вони виготовляють начебто українські ліки, а насправді роблять генеричні копії відомих у світі препаратів. У власників таких підприємств немає ні бажань, ні значних коштів на розробку нових препаратів. На частку генериків у загальносвітовому виробництві на початку нинішнього століття припадало понад 70 %, а в країнах СНД — понад 75 %. Головна перевага таких ліків — нижча вартість, а недолік — нижчі ефективність та біоеквівалентність [47].

В Києві функціонує науково-виробнича компанія «Снамін», що працює в галузі комбінаторної хімії. За рік тут синтезують близько 250 000 нових сполук, а загалом по країні ця величина становить не менше 300 000. Але, на жаль, не більше 1 % нових сполук випробовується в Україні, і навіть якщо буде знайдений ефективний кандидат в ліки, то він так і залишиться незадіяним. У нас немає стратегії створення інноваційних ліків: навіщо витратити гроші на розробку чогось нового, коли й старе користується попитом? Тим більше, що для «еліти» нові ефективні лікарські препарати завжди знайдуться за кордоном.

Технологія спрямованого конструювання лікарських засобів використовується в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України. В Інституті є відділ комбінаторної хімії, у якому проводяться дослідження з раціонального дизайну інігібіторів протеїнази як перспективних протиракових препаратів. Але навіть якщо буде знайдено ефективний інгібітор кінази, то для того, щоб він став лікарським засобом, необхідні доклінічні й чотири фази клінічних досліджень згідно зі світовими стандартами, а ще потрібно врахувати витрати на створення виробництва. Це не під силу інституту й навіть українським фармацевтичним компаніям. Вихід вбачається тільки в патентуванні й співпраці із закордонними фармацевтичними компаніями, що можуть довести справу до логічного завершення.

Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії (Л-13, Л-15, Д-63, С-128, С-170, С-171, С-189, С-244) [48] свідчать, що в Україні є наукові установи, у яких для пошуку лікарських засобів використовують віртуальний скринінг та комп'ютерне моделювання.

В Одеському фізико-хімічному інституті імені А.В. Богатського НАН України впродовж 55 років інтенсивно розвивається хімія 1,4-бензодіазепінів. Першим оригінальним вітчизняним бензодіазепіновим препаратом був феназепам (анксіолітик, гіпнотик, антиконвульсант), запроваджений у клінічну практику в 1981 р., згодом були створені інші анксіолітики й гіпнотики (гідазепам, циназепам).

В Україні в установах Національної академії медичних наук, медичних університетах проводяться дослідження в галузі наномедицини. На кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця розроблено нову лікарську форму — суспензію на основі нанодисперсного кремнезему. Вона зменшує токсичний вплив на функцію печінки фториду і нітриту натрію, а також ряду протитуберкульозних препаратів. Показано, що наночастки срібла та міді проявляють більш виражену протимікробну дію стосовно *Staphylococcus aureus*, ніж звичайні препарати цих металів [39]. Розроблені нанокапсули фосфатидилхоліну, що пригнічує процеси перекисного окислення ліпідів, підвищує імунітет (Інститут фармакології та токсикології НАМН України). Незважаючи на те, що існує в Національній академії наук спеціальна програма «Наноструктурні системи, наноматеріали, нанотехнології», згідно з якою в багатьох інститутах проводяться дослідження з використанням нанотехнологій, зокрема зі створення лікарських засобів, у клінічній практиці, на жаль, їх поки що дуже мало. Будемо сподіватися, що завдяки застосуванню наноматеріалів у медицині будуть створені численні лікарські засоби й людство позбудеться багатьох недуг і тяжких захворювань. Перспективи розвитку нанотехнологій в ендокринології викладені в роботі [33], а лікарських засобів для лікування ЦД — в огляді [9].

## Список літератури

1. Кубинь Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств // *Рос. хим. журн.* — 2006. — Т. 50, № 2. — С. 5-17.
2. Бальон Я.Г., Сімуров О.В., Пушкарьов В.В. та ін. Природні сполуки — джерело лікарських засобів // *XXIII конф. з орг. хімії: Тези доповіді.* — Чернівці, 2013. — С. 227.
3. Тронько М.Д., Комісаренко І.В., Бальон Я.Г. та ін. Інгібітори гормонотворення в надниркових залозах та їх застосування в клінічній практиці // *Журн. АМН України.* — 2010. — 16, № 2. — С. 271-287.
4. Бальон Я.Г., Резніков О.Г., Тронько М.Д. та ін. Інгібіція адренкортикальної функції розчином о,п'-ДДД (хлодитану) в дослідях *in vitro* та *in vivo* // *ДАН України.* — 2011. — № 11. — С. 154-159.
5. Патент UA 94543. Спосіб одержання ін'єкційного розчину 1-(орто-хлорфеніл)-1-(пара-хлорфеніл)-2,2-дихлоретану (хлодитану), який є інгібітором функції кори надниркових залоз / Я.Г. Бальон, О.Г. Резніков, М.Д. Тронько [та ін.]. Заявлено 28.05.2010; опубліковано 10.05.2011.
6. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W. et al. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings* // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 1997. — 23. — P. 3-25.

7. Bergstrom C.A.S., Strafford M., Lazarova L. et al. *Absorption classification of oral drugs on molecular surface properties* // *J. Med. Chem.* — 2003. — 46. — P. 558-570.
8. Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H.-Y. et al. *Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates* // *J. Med. Chem.* — 2002. — 45. — P. 2615-2623.
9. Бальон Я.Г., Самсон О.Я., Сімуров О.В. та ін. *Короткий нарис розвитку лікарських речовин, зокрема в ендокринології* // *Міжнародний ендокринологічний журн.* — 2012. — № 4(44). — С. 93-101.
10. Бальон Я.Г., Ісак О.Д., Сімуров О.В. *Хімія на службі здоров'я людини. Короткий нарис розвитку хімії лікарських речовин* // *Науковий вісник Чернівецького університету: Хімія.* — 2013. — Вип. 640. — С. 7-12.
11. Ісак О.Д., Бальон Я.Г., Ісак В.О. *Хімія природних сполук.* — Луганськ: Ноулідж, 2012. — 756 с.
12. Корпачев В.В. *Популярно о фармакологии* — К.: Наука думка, 1989. — 184 с.
13. Hirschmann R. *Die medizinische chemie im galdenen zeitalter der biologie: lehren aus der steroid- und peptidforschung* // *Angew. chem.* — 1991. — 103. — S. 1305-1330.
14. Sneader W. *Drug Prototypes and Their Exploitation.* — Chichester: John Wiley and Sons Ltd., 1996. — 700 p.
15. Rotella D.P. *Phosphodiesterase inhibitors: current status and potential applications* // *Nature Rev. Drug Discov.* — 2002. — 1. — P. 674-682.
16. Tobert J.A. *Lovastation and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors* // *Nature Rev. Drug Discov.* — 2003. — 2. — P. 517-526.
17. Hedstron L. *Proteases* // *Chem. Rev.* — 2002. — 102. — P. 4429-4906.
18. Haubner R., Finsinger D., Kessler H. *Stereoisomeric peptide libraries and peptidomimetics for designing selective inhibitors of the  $\alpha\beta3$  integrin for a new cancer therapy* // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 1997. — 36. — P. 1374-1389.
19. Samanen J.M., Ali F.E., Barton L.S. et al. *Potent, selective orally active 3-oxo-1,4-benzodiazepine GPIIb/IIIa integrin antagonists* // *J. Med. Chem.* — 1996. — 39. — P. 4867-4870.
20. Keenan R.M., Miller W.H., Kwon C. et al. *Discovery of potent nonpeptide vitronectin receptor ( $\alpha\beta3$ ) antagonists* // *J. Med. Chem.* — 1997. — 40. — P. 2289-2292.
21. MacLeod A.M., Merchant K.J., Caciari M.A. et al. *N-Acyl-L-tryptophan benzyl esters: potent substance P receptor antagonists* // *J. Med. Chem.* — 1993. — 36. — P. 2044-2045.
22. Корпачев В.В. *Сахара и сахарозаменители.* — К.: Книга плюс, 2004. — 320 с.
23. Ariens E.J. *Stereochemistry, a basic for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and ditical pharmacology* // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1984. — 41. — P. 311-317.
24. Бальон Я.Г. *1-Замещенные 2,2-дигалогенэтанолы, их аналоги и производные: дис., доктора хим наук: 02.00.03 / Бальон Ярослав Григорьевич.* — К., 1989. — 546 с.
25. Chand P., Babu Y.S., Bantia S. et al. *Design and synthesis of benzoic acid derivatives as influenza neuraminidase inhibitors using structure-based drug design* // *J. Med. Chem.* — 1997. — 40. — P.4030-4052.
26. Kim C.U., Lew W., Williams M.A. et al. *Influenza neuraminidase inhibitors possessing a vavel hydrophobic*



interaction in the inzuma active site: design synthesis and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent antiinfluenza activity // *J. Am. Chem. Soc.* — 1997. — 119. — P. 681-690.

27. Резников А.Г., Варга С.В. Антиандрогены. — М.: Медицина, 1988. — 208 с.

28. Косинский Ю.А., Пырклов Т.В., Луценко С.В. и др. Предсказание структуры блок-лиганд: от компьютерной модели к биологической функции // *Рос. хим. журн.* — 2006. — Т. 50, № 2. — С. 36-44.

29. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // *Рос. хим. журн.* — 2006. — 50, № 2. — С. 66-76.

30. Баренбойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. — М.: Наука, 1985. — 363 с.

31. Головенко М.Я. Наномедицина: досягнення та перспективи розвитку новітніх технологій у діагностиці та лікуванні // *Журн. АМН України.* — 2007. — Т. 13, № 4. — С. 617-635.

32. Патон Б., Москаленко В., Чекман І. та ін. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти // *Вісн. НАН України.* — 2009. — 6. — С. 18-26.

33. Бальон Я.Г. Про деякі перспективи розвитку нанотехнологій в ендокринології // *Ендокринологія.* — 2010. — Т. 15, № 1. — С. 133-135.

34. Генік С.М. Нанотехнологія — дітище сучасної фундаментальної науки // *Галицький лікарський вісник.* — 2010. — 17, № 2. — С. 5-7.

35. Єленіч О.В., Солопан С.О., Білоус А.Г. Синтез наночасток  $NiFe_2O_4$  з неводних розчинів та їх властивості // *Укр. хім. журн.* — 2013. — 79, № 7. — С. 3-7.

36. Сарнацкая В.В. Взаимодействие функционализированных олеиновой кислотой и полиэтиленгликолем наночастиц  $Fe_3O_4$  с альбумином // *Доповіді НАН України.* — 2013. — № 9. — С. 164-171.

37. Єфременко Д.С., Телегєєва П.Г., Яковенко А.В. та ін. Використання наночастинок  $CoFe_2O_4$  для цільової доставки метотрексату в клітини остеосаркоми // *Доповіді НАН України.* — 2013. — № 6. — С. 157-161.

38. Андреев Г.Б., Минашкин В.М., Невский И.А. и др. Материалы, производимые по нанотехнологии: потенциальный

риск при получении и использовании // *Рос. хим. журн.* — 2008. — 102, № 5. — С. 32-40.

39. Чекман І.С. Нанофармакологія. — К.: Задруга, 2011. — 424 с.

40. Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A. et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 343(4). — P. 230-238.

41. Sapir T., Shternhall K., Meivar-Levy I. et al. Cell-replacement therapy for diabetes: Generating functional insulin-producing tissue from adult human liver cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — 102(22). — P. 7964-7969.

42. Silver J.N., Elder M., Conlon T. et al. Recombinant adeno-associated virus-mediated gene transfer for the potential therapy of adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency // *Hum. Gene. Ther.* — 2011. — 22(8). — P. 935-949.

43. Giannoukakis N., Rudert W.A., Robbins P.D. et al. Targeting autoimmune diabetes with gene therapy // *Diabetes.* — 1999. — 48(11). — P. 2107-2121.

44. Amaratunga A., Khoury P., Wang L. et al. Porcine pancreatic icosapeptide as a marker of graft survival and rejection in xenotransplantation // *Xenotransplantation.* — 2003. — 10(6). — P. 622-627.

45. Wan X., Guloglu F.B., Vanmorlan A.M. et al. Recovery from overt type 1 diabetes ensues when immune tolerance and  $\beta$ -cell formation are coupled with regeneration of endothelial cells in the pancreatic islets // *Diabetes.* — 2013. — 62(8). — P. 2879-2889.

46. Steptoe R.J., Ritchie J.M., Harrison L.C. Transfer of hematopoietic stem cells encoding autoantigen prevents autoimmune diabetes // *J. Clin. Invest.* — 2003. — 111(9). — P. 1357-1363.

47. Полтарак В.В., Липсон В.В. Бренды и генерики: критерии оценки эффективности // *Міжнародний ендокринологічний журн.* — 2013. — № 6(54). — С. 61-70

48. Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії. — Чернівці: Чернівецький нац. ун-т, 2013. — 378 с.

49. Annual Meeting of the EASD Barcelona, Spain // *Diabetologia.* — 2013. — 56 (Suppl. 1). — P. 566.

Отримано 26.10.13 □

Бальон Я.Г., Самсон О.Я., Симуров А.В., Тронько Н.Д.  
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ  
имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ ПОИСКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Резюме.** Приведены современные методы поиска биологически активных соединений — кандидатов в лекарственные средства. Описаны методы направленного конструирования лекарственных препаратов, компьютерного отбора соединений для биологического тестирования, виртуального скрининга, который основывается на структуре лиганда или молекулярной мишени, создания комбинаторных библиотек органических соединений. Сконцентрировано внимание на разработке новых подходов к лечению сахарного диабета.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, скрининг, компьютерное моделирование, комбинаторная химия, сахарный диабет.

Balyon Ya.G., Samson O.Ya., Simurov O.V., Tron'ko N.D.  
State Institute «Institute of Endocrinology and Metabolism  
named after V.P. Komissarenko of NAMS of Ukraine», Kyiv,  
Ukraine

## ENDOCRINOLOGY: PAST AND PRESENT OF SEARCHING NEW DRUGS

**Summary.** There have been considered the current methods for searching bioactive compounds — candidate for being drugs. There have been described the methods for drug director design, computer selection of compounds for biological testing, virtual screening based on the ligand or molecular target structure, creating combinatorial libraries of organic compounds The development of new approaches to the treatment of diabetes was paid attention.

**Key words:** drugs, screening, computer modeling, combinatorial chemistry, diabetes mellitus.