

Львівські науковці і світ: не словом, а ділом

У лабораторіях кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії фармацевтичного факультету ЛНМУ ім. Данила Галицького у співпраці з французькими дослідниками триває розробка ЛЗ для боротьби із забутими тропічними хворобами (*Neglected Tropical Diseases*)

СОННА ХВОРОБА «РОЗБУДИЛА» УКРАЇНСЬКИХ ТА ФРАНЦУЗЬКИХ ВЧЕНИХ



Анна Крицишин

Анна Крицишин, канд. фарм. наук, асистент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії:

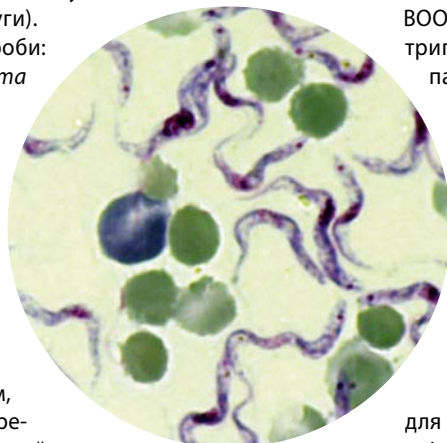
— Сонна хвороба — африканський трипаносомоз людини (АТЛ) — паразитарне захворювання, яке спостерігається в 36 країнах Африки на південь від Сахари і переноситься мухою цеце.

На першій стадії (від 1 до 3 тиж після інфікування) у хворого виникають лихоманка, головний біль, біль у суглобах

і свербіж. Друга стадія розпочинається після кількох тижнів чи місяців і характеризується сплутаністю свідомості, порушенням координації рухів, онімінням і порушенням сну (звідки, властиво, і походить назва недуги).

Існує два типи збудників сонної хвороби: в 98% випадків її переносить *Trypanosoma brucei gambiense*, в 2% — *Trypanosoma brucei rhodesiense*, спричиняючи гостру (летальну) форму.

У 2009 р. вперше за останні 50 років було зареєстровано менше 10 тис. випадків захворювання (до того ж у 2010 р. АТЛ забрав 9 тис. життів), а в 2014 р. — лише 3796 випадків. За оцінками експертів, на сьогодні інфікованими є близько 30 тис. людей, 7 тис. з яких були заражені у 2012 р. Утім, незважаючи на суттєве зниження поширеності сонної хвороби, близько 65 млн людей знаходяться у зоні постійного ризику. Саме тому в 2014 р. під егідою ВООЗ була створена координаційна мережа



з африканського трипаносомозу людини з метою активувати і зробити стійкішими зусилля, спрямовані на ліквідацію хвороби.

ВООЗ забезпечує безкоштовне постачання проти-трипаносомних ЛЗ у ендемічні країни через приватні партнерства з компанією Sanofi (пентамідин, меларсопрол і ефлорнітин) та Bayer HealthCare (сурамін і ніфуртимокс).

Враховуючи той факт, що кількість нових випадків захворювання на АТЛ з 2000 до 2012 р. зменшилася на 73%, ВООЗ у своїй Дорожній карті боротьби із забутими тропічними хворобами постановила ліквідувати захворювання до 2020 р. як проблему суспільної охорони здоров'я. На жаль, наразі досягти мети не вдалося.

По-перше, вакцини проти АТЛ не існує. По-друге, для лікування хвороби зареєстровано лише п'ять препаратів: для I стадії — пентамідин (*T.b. gambiense*) і сурамін (*T.b. rhodesiense*); для II — меларсопрол, ефлорнітин і ніфуртимокс (застосовують у комбінації з ефлорнітином).

Хворобою Шагаса (американський трипаносомоз) інфіковано близько 7–8 млн людей переважно в країнах Латинської Америки. Раніше недуга була локалізована, тепер поширилася й на інші континенти. Протягом останніх десятиріч її виявляють у США, Канаді, в багатьох європейських країнах і деяких країнах західної частини Тихого океану, що спричинено міграцією людей між Латинською Америкою та іншим світом.

Збудником захворювання є *Trypanosoma cruzi*, яку переносить триатомовий клоп (або блощиця). Зараження відбувається через фекалії клопів-тратомінів.

У 30% хронічно інфікованих людей виникають зміни серцевої діяльності, у 10% — порушення у травній, нервовій системах або зміни змішаного характеру, що потребують спеціального лікування.

Вакцини проти хвороби Шагаса також не існує. Для лікування застосовують бензнідазол і ніфуртимокс. Ці ЛЗ ефективні, якщо лікування починають відразу після інфікування у гострій стадії.

Нині синтетичні ЛЗ є єдиним методом лікування сонної хвороби, який фактично ґрунтується на використанні сураміну і пентамідину на ранніх стадіях захворювання. Меларсопрол та ефлорнітин — інгібітор орнітиндекарбоксілази є препаратами першої лінії для проведення терапії на пізніх стадіях захворювання, коли спостерігається ураження центральної нервової системи. Крім ефлорнітину, який характеризується відносно безпечним профілем, усі інші препарати мають широкий спектр побічних ефектів, зокрема високий рівень токсичності. Однак і ефлорнітин є недостатньо ефективним проти *T.b. rhodesiense*. Поряд із токсичністю зазначених ЛЗ все частіше виявляють резистентні штами до дії пентамідину, меларсопролу і ефлорнітину.

З часу схвалення ефлорнітину Food & Drug Administration USA (FDA) в 90-х роках минулого століття жодного нового ЛЗ на світовий фармринок не виведено, тобто протягом останніх 25 років не було створено жодного нового ЛЗ. І це попри дію низки міжнародних програм та ініціатив, здебільшого під егідою ВООЗ.

У цих програмах визначено основні напрямки діяльності вчених-хіміків, біологів, паразитологів і практичних лікарів: запобігання інфекцій, ліквідація паразитів-збудників, активізація вивчення паразитів, поліпшення діагностичних та терапевтичних протоколів та інтенсифікація створення нових ЛЗ.

ДИЗАЙНЕРИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



Данило Камінський

Данило Камінський, канд. фарм. наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії:

— Чому сонна хвороба і хвороба Шагаса отримали назву «забуті»? А тому, що з огляду на економічну складову (на надприбутки тут розраховувати не доводиться) протитрипаносомні ЛЗ залишилися поза увагою потужних фармкомпаній, так званої Великої Фарми. Крім того, дуже часто високоактивні нові молекули, ідентифіковані *in vitro*, є неефективними *in vivo*, що створює

ІБУПРОФЕН -Дарниця

Для позбавлення від болю, не порушуючи ритм життя і плани пацієнта



Для позбавлення від болю



- при головному та зубному болю;
- дисменореї;
- невралгії;
- болю у спині, суглобах, м'язах;
- при ревматичних болях



Склад. Діюча речовина: 1 таблетка містить ібупрофену 200 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01АЕ01. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ібупрофену або до будь-якого з компонентів препарату. Алергічна реакція (наприклад, бронхіальна астма, риніт, набряк Квінке або кропив'янка) після застосування ібупрофену або інших нестероїдних протизапальних засобів. Застосування препарату разом з іншими нестероїдними протизапальними засобами, включаючи специфічні інгібітори циклооксигенази-2. Виразкова хвороба шлунку у даний час або в анамнезі (2 і більше чітких епізодів загострення виразкової хвороби чи кровотечі). Кровотеча у верхніх відділах травного тракту або прорив в анмнезі, пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами. Тяжка ниркова, печінкова або серцева недостатність. III тримістр вагітності. Цереброваскулярні або інші кровотечі. Порушення кровотворення або згортання крові. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Мінімально ефективну дозу застосовувати протягом нетривалого періоду: для позбавлення від симптомів болю — не більше 5 днів, для позбавлення від симптомів пропасниці — не більше 3 днів. При необхідності застосування препарату більше 5 днів (якщо симптоми не зникають) слід звернутися до лікаря. Препарат призначати дорослим та дітям з масою тіла більше 20 кг (приблизно з 6 років) з розрахунку від 20 до 30 мг/кг маси тіла на добу. Не можна перевищувати дозу 30 мг/кг маси тіла на добу. **Дітям з масою тіла від 20 до 30 кг (віком від 6 до 11 років)** слід застосовувати 200 мг (1 таблетка), повторна доза при необхідності — через 6 год, але в будь-якому разі не більше 600 мг (3 таблетки) на добу. **Дорослим і дітям з масою тіла більше 30 кг (віком від 12 років)** призначати по 1–2 таблетки (200–400 мг ібупрофену) 3–4 рази на добу після їди. Рекомендована початкова доза становить 1–2 таблетки. Максимальна добова доза — 1200 мг (6 таблеток). **Особливі умови застосування.** Особи літнього віку не потребують спеціального дозування. **Пацієнти з порушеннями функцій нирок та печінки легкоко до помірного ступеня не потребують коригування дози.** **Побічні ефекти.** Перелік значущих нижче побічних ефектів пов'язаних із побічними ефектами, що спостерігають при нетривалому застосуванні ібупрофену у складі препаратів, що відпускають без рецепта. При тривалому лікуванні хронічних захворювань можуть виникати додаткові побічні ефекти. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок у паці. Категорія відпуску. За рецептом. РП. № UA/2350/01/01. Інформація наведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

перешкоди для раціонального дизайну нових ЛЗ. Токсичність потенційних високоактивних сполук також не сприяє їхньому активному пошуку.

Проте такі дослідження є нішею для невеликих дослідницьких груп, наприклад нашої, які працюють у вузькоспеціалізованій галузі (так званий структурно-орієнтований дизайн ЛЗ) у співпраці з біологами та паразитологами.

Партнером кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ (в.о. завідувача — професор Р.Б. Лесик) є відділ «Молекул комунікації та адаптації мікроорганізмів» Департаменту Регуляції, розвитку та молекулярної різноманітності Національного музею історії природи (Париж, Франція) під керівництвом професора Філіпа Грельє, у лабораторії якого львівські науковці торік мали можливість попрацювати.

Спільний франко-український проект діє у рамках Угоди про культурне та науково-технічне співробітництво між урядом Франції та урядом України від 19 жовтня 1995 р. та Програми спільних дій в галузі науково-технологічного співробітництва між Україною та Францією «Дніпро» від 10 жовтня 2001 р. (фінансування МОН).

Загальною метою проекту та одним із напрямків роботи нашої кафедри є пошук та оптимізація нещодавно ідентифікованих сполук-хітів, а потім і сполук-лідерів серед похідних 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем як нових антирипаносомних агентів. Кінцева мета проекту — пошук інноваційних синтетичних антирипаносомних «кандидатів у ЛЗ» з оригінальним механізмом дії, достатнім фармакологічним та токсикологічним профілем і відповідними «лікоподібними» властивостями.

Відтак, спільні зусилля дослідницьких груп, у тому числі за підтримки Посольства Франції в Україні, дозволили ідентифікувати ряд сполук-хітів серії із вираженою протипаразитарною активністю *in cellulo* зі значеннями IC_{50} 0,01–1 мкг/мл стосовно штамів *Trypanosoma brucei brucei* і *Trypanosoma brucei gambiense* як результат скринінгу *in house* бібліотеки різноманітних похідних 4-тіазолідинону та тіопірано[2,3-d]тіазолу. Скринінг протипаразитарної дії дозволив не тільки ідентифікувати сполуки-хіти, а й окреслити напрями оптимізації структури, визначити залежність між структурою та протипаразитарною активністю зазначених сполук.

НАУКОВА ПЛАТФОРМА

Професор **Роман Лесик**, д-р фарм. наук, в.о. завідувача кафедри, науковий керівник франко-українського проекту:



Роман Лесик

— Наша співпраця почалася у 2010 р., коли за підтримки Посольства Франції в Україні аспірант Наталія Зеліско (ЛНМУ) пройшла стажування у лабораторії FRE 3206 CNRS Національного музею історії природи під керівництвом професора Філіпа Грельє. Саме тоді були закладені основи співробітництва у пошуку протипаразитарних агентів. Наукова група Національного музею історії природи (Франція) вивчає активність нових синтетичних сполук щодо низки людських паразитів, які є причинами високої захворюваності та смертності. Раціональне поєднання потенціалів різнопрофільних наукових груп (особливо з хіміками-синтетиками, що працюють у галузі фармакологічних досліджень) є важливим критерієм



Спільний франко-український проект діє у рамках Угоди про культурне та науково-технічне співробітництво між урядом Франції та урядом України від 19 жовтня 1995 р. та Програми спільних дій в галузі науково-технологічного співробітництва між Україною і Францією «Дніпро» від 10 жовтня 2001 р. (фінансування МОН)

успіху для академічних установ у сучасному процесі пошуку інноваційних ЛЗ. Таку концепцію ми намагаємось реалізувати у цьому українсько-французькому проекті. Французька сторона при реалізації проекту отримує можливість закласти та розвинути наукову співпрацю з науковою групою хіміків, яка має досвід у сучасній медичній хімії.

Основним очікуваним результатом проекту є розробка інноваційного синтетичного «кандидата» в ЛЗ з оригінальним механізмом дії, достатнім фармакологічним та токсикологічним профілем і відповідними лікоподібними параметрами. Окрім того, реалізація проекту сприяє встановленню партнерських відносин і розвитку співробітництва між ЛНМУ ім. Данила Галицького та Національним музеєм природної історії в Парижі, створенню наукової платформи для подальшого подання патентних заявок на високоактивні протипаразитарні сполуки, заявок на участь у проектах ЄС, у підготовці молодих вчених партнерських установ. Передбачуване також патентування можливих спільних винаходів, а також публікація результатів наукових досліджень у високореєтингових наукових журналах. Молоді науковці з групи медичної/фармацевтичної хімії зможуть набути досвіду у виконанні клітинних/антипаразитарних досліджень за допомогою засобів Музею природної історії MNHN.

Передбачається, що проект може бути платформою для подачі заявки на участь в Horizon 2020 в рамках консорціуму науково-дослідних установ, у тому числі в рамках програм для молодих вчених та програм мобільності тощо. Очікується, що поєднання біологічних досліджень та методів оптимізації структури дозволить виділити 10–15 сполук з високим рівнем антипаразитарної активності, низькими токсикологічними характеристиками, що сприятимуть створенню сполуки-кандидата для проведення поглиблених доклінічних досліджень.

Лариса Дедишина