

Доклинические исследования на месте

Доктор биологических наук, профессор Татьяна Генриховна Толстикова возглавляет лабораторию Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова (НИОХ) СО РАН, уникальную для России структуру, где проводятся доклинические исследования новых биологически активных соединений, полученных на основе природных молекул и их химически модифицированных аналогов.

— Наша лаборатория — одна из немногих, проводящих фармакологический скрининг биологически активных молекул, охватывающий практически все группы лекарственных препаратов, а это 20 видов активностей и 60 моделей. Благодаря Сибирскому отделению РАН мы оснащены уникальным оборудованием для исследований, а за счет интеграционных проектов, также финансируемых СО РАН и президиумом РАН, смогли заинтересовать физиков, математиков, программистов, биологов и химиков. Результаты, полученные совместными усилиями, более востребованы и интересны в плане дальнейшего применения.

Важнейший этап на пути создания лекарств — углубленное изучение согласно действующим руководствам и стандартам качества. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН последовательно наращивается испытательная база, фактически выполняющая функции центра коллективного пользования для работы с комплексом фармакологических свойств органических и биологически активных соединений, создающихся в многочисленных исследовательских центрах России.

В настоящее время для получения препаратов используются два основных подхода. Первый подход — синтез оригинальной молекулы на основе химической модификации природного аналога. Второй — усовершенствование токсико-фармакологических свойств стандартного лекарства с помощью создания новых форм доставки. В результате вещества становятся защищенными от преждевременной деструкции под действием метаболических процессов, обретают повышенные транспортные возможности и более выраженное сродство к активным центрам рецепторов.

Благодаря СО РАН мы оснащены уникальным оборудованием для исследований, а за счет интеграционных проектов смогли заинтересовать физиков, математиков, программистов, биологов и химиков.

В лаборатории фармакологических исследований изучено около 1 тыс. биологически активных соединений и выбрано более 100 молекул, перспективных в качестве анальгетиков, антикоагулянтных, гиполипидемических, гипотензивных, противоязвенных, противовоспалительных, антиагрегатных, нейро- и органопротекторных средств. Все они получены путем химической модификации индивидуальных метаболитов листовых, хвойных деревьев, а также травянистых растений (берберин, кумарин, бетулин, вербенон).

Наиболее актуальная для современного фармрынка разработка — это бетамид (β -аланиламид бетулоновой кислоты), корректор токсических эффектов цитостатиков. Он имеет ряд преимуществ перед широко используемыми средствами: низкую токсичность, антифибротический эффект при токсических поражениях печени различного генеза (фиброзе, циррозе); высокую антиоксидантную, гепато- и нефропротекторную активность; потенцирование противоопухолевого и антиметастатического эффекта полихимиотерапии без повреждения

здоровых тканей и усиления токсичности цитостатиков; получение из доступного отечественного многотоннажного сырья— бетулина, выделяемого из коры березы.

Что касается способов доставки лекарственных средств, то в настоящее время все более популярным средством становится аэрозольная терапия. Она применяется для лечения как респираторных, так и системных болезней и имеет ряд преимуществ по сравнению с оральным способом введения. В частности, она позволяет избежать потерь в желудочно-кишечном тракте и метаболизма в печени, обеспечивает быстрое поступление в кровь и развитие терапевтического эффекта, более удобна и безопасна по сравнению с инъекционной формой.

В лаборатории успешно идут работы в этом направлении и достигнуты положительные результаты в изучении токсико-фармакологических свойств лекарственных препаратов, введенных в принципиально новой форме доставки. Эти работы осуществляются совместно с Институтом химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, где был разработан прибор, позволяющий получать путем гетерогенной нуклеации наноаэ-розоль с размером частиц от 30 до 150 нм, а также регистрировать дозу поступающего лекарственного препарата. В настоящее время на завершающем этапе находится разработка такой формы для ибу-профена и бутадiona. Установлено, что при 20-минутной экспозиции ибупрофена (размер частиц — 60-80 нм) достигается высокая противовоспалительная и анальгетическая активность препарата в дозе, сниженной более чем в 3 тыс. раз по сравнению с традиционным путем введения (энтераль-ным). Входе многочисленных исследований показано, что такой способ доставки эффективен и безопасен.

Кроме того, продолжаются работы школы академика Генриха Александровича Толстикова по созданию лекарственных форм доставки путем эффекта «гликозидного клатрирования» или комплексообразования углеводсодержащих растительных метаболитов с фармаконами. Эти исследования проводятся в интеграции с Институтом твердого тела и механохимии, Институтом цитологии и генетики СО РАН. Синтез таких супрамолекулярных комплексов осуществляют путем экологичной технологии механохимического синтеза, позволяющей в сотни раз увеличить растворимость, снизить дозу, токсичность, а также увеличить биодоступность нерастворимых в воде лекарственных препаратов. В настоящее время на стадии глубокой проработки находится комплекс арабиногалактана (полисахарид лиственницы сибирской) с аспирином в качестве низкотоксичного и низкодозного кардиоаспирина (ан-тиагреганта). Уже есть обнадеживающие данные по изучению терапевтических свойств комплекса арабиногалактана с противоопиstorхозным препаратом альбендазолом на экспериментальных моделях. Совместными усилиями ученых указанных выше институтов получены положительные результаты по изучению комплексов с более чем 20 лекарственными препаратами разных фармакологических групп. Этот подход фармакоэкономичен и высокоэффективен и открывает перспективы создания широкого спектра отечественных недорогих лекарственных средств различного назначения, базирующихся на инновационных технологиях.

Лаборатория входит в состав Испытательного аналитического центра НИОХ СО РАН, аккредитованного для контроля качества лекарственных препаратов и проведения испытаний биологически активных веществ.

В Сибирском отделении есть все предпосылки для того, чтобы решать проблемы импортозамещения лекарственных средств, но нужно дополнительное выделение средств от государства.

СПРАВКА

1. Юрий Михайлович Юхин

- Руководитель группы синтеза порошковых материалов Института химии твердого тела и механохимии СО РАН, доктор химических наук.

- Сфера научных интересов: синтез высокочистых оксидов металлов (Bi, Sb, As, Sn, Ge) и материалов на их основе.

2. Александр Валерьевич Душкин

- Руководитель группы механохимии органических соединений Института химии твердого тела и механохимии СО РАН, доктор химических наук.

- Сфера научных интересов: механохимия органических соединений.
- Автор и соавтор более 250 научных работ, опубликованных в виде монографий, статей в ведущих отечественных и зарубежных изданиях, патентов и пр.

3. Татьяна Генриховна Толстикова

- Заведующая лабораторией фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, доктор биологических наук, профессор.
- Родилась в Алма-Ате.
- В 1983 г. окончила Башкирский государственный университет (Уфа).
- В 1996 г. защитила докторскую диссертацию.
- С 1997 г. работает с НИОХ СО РАН.
- Сфера научных интересов: фармакология, физиология, нанобиотехнология, медицинская химия.
- Автор 250 научных публикаций и 80 патентов.
- Увлечения: любимая работа.