



СТОЙКА

Ростислав Стефанович — член-кореспондент НАН України, завідувач відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини НАН України

ШЛЯХИ ПОСИЛЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЇ ЛІКІВ

Стенограма доповіді на засіданні Президії НАН України 22 січня 2025 року

У доповіді наведено результати фундаментальних та прикладних досліджень, проведених в Інституті біології клітини НАН України, з визначення шляхів усунення притаманних багатьом лікарським засобам недоліків, таких як неадресна дія ін'єктованих ліків і, як наслідок, їхня гепатотоксичність, кардіотоксичність, нефротоксичність, нейротоксичність, генотоксичність, імуносупресивна дія. Істотними вадами протипухлинних і протитуберкульозних ліків є також їхня погана розчинність у воді та швидкий (впродовж 6—12 місяців) розвиток множинної медикаментозної резистентності.

Шановний пане президенте!

Шановні члени Президії! Шановні колеги!

Перш ніж почати розмову про шляхи посилення ефективності дії ліків, варто навести коротку характеристику світового фармацевтичного ринку.

Світовий фармацевтичний ринок. Насамперед слід зазначити, що цей ринок є одним із найприбутковіших. Порівняти його можна хіба що з ринком зброї та військової техніки. Так, за даними експертів аналітичної компанії Evaluate Pharma¹, глобальний ринок рецептурних медикаментозних препаратів постійно зростає вже протягом кількох десятиліть і в 2023 р. становив \$1 106 млрд, а за прогнозом у 2026 р. сягне \$1 390 млрд, тоді як 100 найбільших виробників озброєнь у 2021 р. разом згенерували близько \$592 млрд, а глобальні витрати на озброєння у 2023 р. становили \$2 443 млрд².

Скільки ж українці витрачають на ліки? За результатами національного дослідження³, у 2023 р. середня місячна сума витрат на ліки серед українців становила 1540,8 грн. У грошовому вираженні обсяг ринку лікарських засобів у 2023 р. зріс до \$4 млрд, при цьому 89 % продажів припало на аптечний сег-

¹ World Preview 2021, Outlook to 2026. <https://surl.li/uxondn>

² SIPRI Yearbook 2023. <https://www.sipri.org/yearbook/2023>

³ Національне дослідження «Індекс здоров'я 2023». <https://surl.li/dphgtp>



Рис. 1. Структура загального світового доходу фармацевтичної промисловості за країнами (станом на 2021 р.) [1]

мент, а 11 % — на госпітальний⁴. Очевидно, що витрати на ліки і лікування значно зростають з віком пацієнтів, водночас чверть грошей на ліки українці витрачають на препарати без доведеної ефективності. Для порівняння: обсяг фармацевтичного ринку в США, який є одним із найбільших у світі, а система охорони здоров'я — однією з найдорожчих, у 2023 р. сягнув \$210 млрд, при цьому 83 % продажів ліків припало на ретейл, а споживання рецептурних лікарських засобів у встановлених добових дозах (DDD) на душу населення становило \$628⁵.

Структура світового доходу фармацевтичної промисловості за країнами. На рис. 1 наведено дані щодо розподілу доходу фармацевтичної промисловості за країнами⁶ станом на 2021 р., а нижче — список провідних фармацевтичних компаній першої десятки країн з найбільшою генерацією прибутку [1]:

- США (40 %) — Johnson & Johnson, Pfizer, Eli Lilly, AbbVie, Merck, Bristol-Myers Squibb, Moderna, Amgen, CVS Health, Biogen;
- Китай (12 %) — Jiangsu Hengrui Medicine, BeiGene, Hansoh Pharma, Hualan Biological Engineering, Sinopharm;

⁴ Фармацевтична галузь України — 2023: аналітичне дослідження. <https://surl.li/sflhza>

⁵ The Use of Medicines in the U.S. 2024. <https://surl.li/pzbuag>

⁶ Pharmaceuticals Global Market Report 2022. <https://surl.li/cdyuvr>

- Швейцарія (7,7 %) — Roche, Novartis, Lonza, CRISPR Therapeutics, Vifor Pharma;
- Велика Британія (6,2 %) — AstraZeneca, GlaxoSmithKline, GW Pharmaceuticals;
- Німеччина (5,9 %) — Merck KGaA, Bayer, BioNTech, Curevac, Evotec, Boehringer Ingelheim;
- Японія (5,4 %) — Takeda Pharmaceutical, Astellas Pharma, Eisai, Otsuka Holdings, Kyowa Kirin, Shionogi, Ono Pharmaceutical, Sumitomo Dainippon Pharma;
- Данія (4,6 %) — Novo Nordisk, Ascendis Pharma, Lundbeck;
- Франція (3,3 %) — Sanofi, Les Laboratoires Servier;
- Індія (2,4 %) — Dr. Reddy's, Cadila Healthcare, Lupin Limited, Gland Pharma, Torrent Pharmaceuticals, Biocon, Alkem Laboratories, Abbott India, Laurus Labs;
- Південна Корея (1,7 %) — Celltrion, Hanmi Pharmaceutical, Shinpoong Pharm;
- компанії інших країн — Teva Pharmaceutical Industries (Ізраїль), Valeant Pharmaceuticals (Канада), Actavis (Ірландія).

Найвідомішою організацією з перевірки якості і біобезпечності нових ліків є американське агентство FDA (Food and Drug Administration). Без дозволу FDA допуск медикаментів на фармацевтичний ринок США неможливий, а висновки цього агентства вважають у світі основним міжнародним критерієм якості ліків. Нижче наведено *обсяги витрат на поточні науково-дослідні розробки (R&D)* для різних медикаментозних препаратів та очікувану кількість схвалень, скориговану з поправкою на потенційний ризик (в аналіз включено препарати, які проходять у США клінічні дослідження (фази I—III) або вже отримали оцінку FDA):

- протипухлинні препарати — близько \$85 млрд; 155 схвалень FDA;
- препарати, що діють на центральну нервову систему, — близько \$30 млрд; 55 схвалень;
- імунomodulatory — близько \$17 млрд; 35 схвалень;
- препарати, що діють на серцево-судинну систему, — близько \$17 млрд; 55 схвалень;
- антибактеріальні препарати системної дії — близько \$17 млрд; 50 схвалень;

- інші препарати (для лікування шлунково-кишкового тракту, захворювань крові, дихальної, ендокринної, сечостатевої систем, дерматологічних захворювань та хвороб органів чуття) — близько 5—10 млрд дол. США; 20—30 схвалень на кожну групу.

Кореляційний аналіз (апроксимація) даних щодо витрат на R&D та доходів фармацевтичних компаній у 2020 р. дає коефіцієнт кореляції $r = 0,9$, що свідчить про сильний зв'язок між цими параметрами, тобто чим більше компанія витрачає на науково-дослідні роботи, тим більшим є її дохід [1].

Однак створення нових ліків — це дуже непростий процес. Так, з 10 тис. нових ліків, що розробляються у світі, лише 4 препарати доходять до стадії клінічного випробування, і тільки один з них отримує сертифікат FDA. Загалом створення (від науково-дослідної розробки до клінічного випробування, маркетингу, реклами і виведення на фармацевтичний ринок) одного ефективного медичного препарату може тривати до десяти років і коштує від 1 до 2 млрд дол. США. До цієї суми входять також видатки на розроблення медичних препаратів, які не виправдали сподівань, що й зумовлює таку високу ціну нових ліків, адже кошти, витрачені на невдалі спроби, потрібно якось повертати.

Це варто розуміти вітчизняним агенціям, які фінансують розроблення нових ліків. Адже медикаментозні субстанції, створені в Україні за відносно незначні кошти (зазвичай в еквіваленті \$100—200 тис.) і за короткий термін (здебільшого тривалість гранту не перевищує 3 років), не можуть бути достатньо ефективними і тим більше не мають шансів пробитися на світовий фармацевтичний ринок. У кращому разі такі розробки можна перепродати на ліцензійних засадах «гігантам» світового фармацевтичного ринку.

Крім того, як свідчить практика, там, де є ефективні ліки, є не лише великі гроші, а й судова тяганина. Наприклад, компанія Moderna повідомила, що вимагає через суд грошової компенсації і юридичного визнання своїх прав, оскільки вважає, що її патенти було порушено. При цьому компанія запевняє, що не має

на меті зупинити використання антиковідної вакцини від BioNTech/Pfizer, але наголошує, що конкуренти отримали значну вигоду від продажу продуктів, які порушують патентні правила. Або український приклад — фармацевтичні компанії «Фармак» і «Дарниця» вже 20 років судяться за медичний препарат корвалол, який хоч і не здатний вилікувати серцево-судинні розлади, але непогано продається в аптеках.

Нестабільність на світовому фармацевтичному ринку добре ілюструє доля відомої компанії Pfizer, яка в 2022 р. була абсолютним лідером (посідала 1-ше місце) завдяки вакцині проти COVID-19 (тозінамеран) і проти-вірусному препарату Paxlovid, заробивши на них понад \$90 млрд, проте вже в 2023 р. Pfizer опустилася на 6-те місце, а лідером стала компанія Johnson & Johnson. За вартістю одного продукту, проданого протягом року, компанія Pfizer також опустилася з 1-го місця в 2022 р., коли вона продала вакцин проти COVID-19 на суму \$37,8 млрд, на 7-ме місце, поступившись лідерством компанії Merck & Co., яка запропонувала новий протипухлинний препарат Keytruda (Pembrolizumab), який у 2023 р. став рекордсменом з продажів на фармацевтичному ринку. Аналітики прогнозують, що цей препарат зможе утримувати першу позицію ще протягом кількох років. Отже, коливання фармацевтичного ринку через зміни в кон'юктурі — це звичайна справа.

Іншим цікавим прикладом того, як змінюються тенденції на світовому фармацевтичному ринку, може бути *динаміка обсягів інвестицій у розроблення медикаментів на основі найбільш сучасних підходів клітинної і генної терапії*. На перший погляд здається, що цей напрям має неухильно зростати, однак протягом останніх років (2021—2024 рр.) значно знизилися темпи його розвитку (загальний обсяг інвестицій, венчурні капіталовкладення, кількість контрактів, укладених з компаніями, що розробляють такі біотехнології). Цей парадокс пояснюється як технічними проблемами приготування й використання специфічних імунних клітин для трансплантації пацієнтам, так і надзвичайно високою вартістю таких опера-

цій. Тобто надто висока ціна процедур призвела до зниження попиту на них.

Нагадаю, що клітинна і генна терапія, або так звана *CAR-T-клітинна терапія*, ґрунтується на біотехнологіях «редагування» геному. На сьогодні вона є найбільш ефективною і за біобезпечністю практично незамінною в лікуванні різних форм раку крові, хоча її застосування в разі інших видів раку потребує додаткового обґрунтування. Саме тому зусилля багатьох провідних фармацевтичних компаній світу було спрямовано на розвиток цього напрямку, і вони очікували, що досить скоро вдасться досягти успіхів ще й у лікуванні автоімунних захворювань. Однак останніми роками компанії були змушені переорієнтуватися на інші медичні продукти, хоча й продовжують підтримувати дослідницькі роботи в галузі використання *CAR-T-клітинної терапії*.

Нещодавно *CAR-T-терапія* отримала дозвіл FDA. Принцип дії персоніфікованої *T-клітинної терапії* з використанням химерного антигенного рецептора (*CAR*) є таким:

1) з крові пацієнта отримують *T-клітини*, які забезпечують *T-клітинний імунітет*, що полягає в розпізнаванні чужорідних чи видозмінених білкових антигенів патологічних, зокрема ракових, клітин;

2) ці *T-клітини* генетично трансформують поза організмом пацієнта за допомогою вірусу, що містить ДНК, відповідальну за структуру *CAR-антигена*;

3) отримані рекомбінантні *T-клітини* повертають у тіло пацієнта, де вони діють як «кілери» ракових клітин.

У західних країнах така операція коштує від 0,5 до 1,0 млн дол. США. У 2023 р. в Індії з'явилася компанія, яка виконує таку операцію в 10 разів дешевше. Слід зазначити, що в Україні, зокрема в деяких інститутах НАН України, є достатньо кваліфікований персонал і матеріально-технічна база для проведення аналогічних операцій. Однак при цьому важливо зважати на небезпеку, про яку нещодавно повідомила FDA. Річ у тім, що в 33 із 30 тис. пацієнтів, які пройшли курс *CAR-T-терапії*, згодом виникли вторинні пухлини (лімфоми).

У 2024 р. повідомлено про успішну *CAR-T-терапію* без процедури видалення імунних клітин з організму, тобто їх генетичну трансформацію було проведено безпосередньо в організмі пацієнта. Ця біотехнологія може стати проривною в *CAR-T-терапії*, але поки що вона перебуває на початкових етапах розроблення.

Отже, світовий фармацевтичний ринок є одним із найприбутковіших, але водночас він потребує значних капіталовкладень. Очікувати, що Україна найближчим часом увійде хоча б до двадцятки країн-лідерів цього ринку, не варто, оскільки для цього не створено належної матеріально-технічної бази, а коштів, необхідних для її розвитку, країна під час війни не має.

Головні недоліки сильнодіяльних ліків. Загалом можна виокремити такі основні проблеми, що постають під час застосування сильнодіяльних ліків:

1) лише 0,01 % активної медикamentозної субстанції, введеної внутрішньовенно, досягає своїх біологічних мішеней в організмі;

2) наслідком такої неадресної дії багатьох ліків є негативні побічні ефекти в організмі пацієнтів;

3) більшість низькомолекулярних ліків характеризуються поганою розчинністю у водних середовищах (а організм людини є саме таким середовищем), а також низькою стабільністю, що призводить до короткотривалої дії таких ліків;

4) у понад 50 % пролікованих онкохворих (як і хворих на туберкульоз) менш ніж за рік розвивається набута резистентність до дії хіміотерапевтичних чинників (ліків).

Проаналізуємо ці проблеми саме в такій послідовності.

Неадресна дія. Для подолання цієї проблеми необхідно, щоб дія 0,01 % введеного в організм медикamentу була максимально адресною, що дозволить мінімізувати негативні побічні ефекти від дії решти 99,99 % цього препарату. У дослідженні, проведеному в медичному центрі в Лос-Анджелесі (Каліфорнія, США), де в 1999—2000 рр. працював автор доповіді, було створено препарат Polyscefin, який містить високоактивний протираковий медикament до-

ксорубіцин у комплексі з полімерним біодеградабельним носієм. Цей комплекс внутрішньовенно вводили миші з трансплантованою їй пухлиною мозку людини. Попередньо до цього носія хімічно приєднували флуоресцентну речовину-мітку, що дозволяло спостерігати за переміщенням препарату за допомогою мінітомографа для лабораторних тварин [2]. Через 10 хв після введення цей препарат було виявлено практично в усіх тканинах і органах тіла піддослідної тварини, через 9 год він був усе ще присутній у більшості внутрішніх органів тварини, а через 24 год — лише в нирках, сечоводі і головному мозку, де цей препарат і повинен діяти.

Polyscefin належить до ліків нового покоління, в яких медикамент зв'язується (здебільшого нековалентно) з так званим розумним (smart або intelligent) носієм. Головна відмінність «розумних» ліків полягає в їхній здатності «розпізнавати» біологічні мішені в організмі та долати природні біологічні бар'єри, які існують в організмі для того, щоб перешкодити потраплянню в нього чужорідних речовин (у нашому випадку сильнодіючих ліків).

Отже, *ліки майбутнього* — це своєрідні молекулярні мікро(нано)роботи, які виконують такі функції:

- 1) транспортують медикаментозну субстанцію в організмі;
- 2) захищають її від неконтрольованого вивільнення й руйнування;
- 3) «розпізнають» визначені біологічні мішені в організмі;
- 4) адресно діють на ці мішені;
- 5) за потреби ці носії можна використовувати для контролю за дією ліків в організмі завдяки наявності в їхньому складі біосумісної флуоресцентної мітки.

Слід зазначити, що на сьогодні найбільш актуальними на фармацевтичному ринку є не стільки нові ліки, скільки ефективні засоби (матеріали) для їх адресної доставки в організмі. До речі, в 2024 р. FDA затвердила всього 50 нових ліків, з яких 15, тобто 30 %, мають протипухлинну дію [3].

Засоби, що сприяють дії ліків, необхідні для таких цілей:

- адресна доставка ліків;

- створення водорозчинних форм лікарських препаратів;
- здійснення генної терапії (ДНК і мікроРНК);
- візуалізація доставки ліків, їхньої дії і виведення з організму;
- ефективне виявлення специфічних біомолекул і специфічних клітин в організмі (нові методи ранньої діагностики);
- ізолювання специфічних клітин (особливо стовбурових);
- розроблення нових трансплантаційних матеріалів.

Основні типи «розумних» матеріалів:

- наночастинки (нанокульки);
- поверхні («конверти», плівки, біосенсиори);
- міцели;
- гідрогелі.

Більшість «розумних» матеріалів, які використовують як носії для доставки ліків до клітин-мішеней в організмі, мають *нанорозміри*, тобто хоча б в одному вимірі їхній розмір не перевищує 100 нм.

Принципово важливими є такі характеристики функціональних нанорозмірних матеріалів, які використовують як носії ліків:

- розміри (важливі для їх виведення з організму);
- основа (має бути біодеградабельною);
- поверхня (має бути біосумісною);
- активація поверхні (важлива для її функціоналізації біологічно активними елементами);
- біофункціоналізація (для розпізнавання специфічних клітин-мішеней в організмі);
- мітка (опційна характеристика, яка дозволяє детектувати медикаментозний комплекс під час його перебування в організмі).

В Інституті біології клітини НАН України для доставки ліків ми використовуємо такі наносистеми:

- полімерні амфіфільні олігоелектроліти (полі(VEP-GMA)-graft-PEG) — спільні роботи з Національним університетом «Львівська політехніка» (група д.х.н. О.С. Заїченка);
- полі(2-оксазоліни) — спільно з Університетом Вюрцбурга, Німеччина (група професора Р. Люксенгофера);

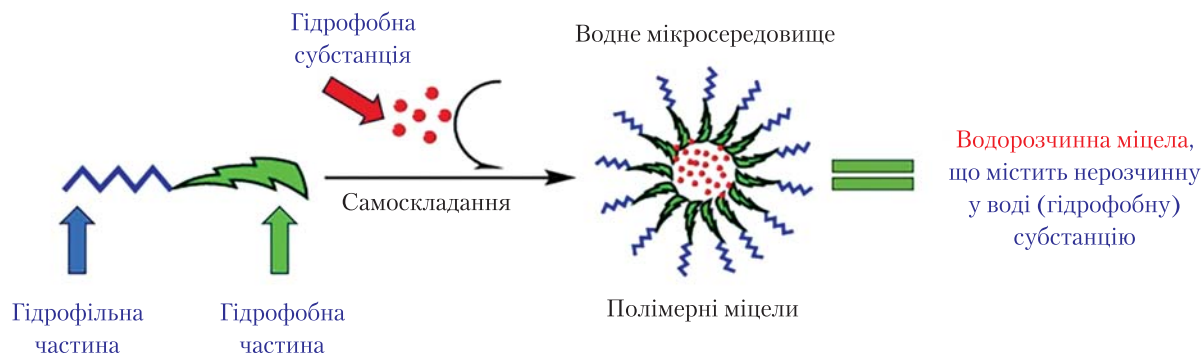


Рис. 2. Схема утворення міцелярних структур (надмолекулярні, самозбірні сферичні колоїдні нанорозмірні частинки), що складаються з гідрофобного ядра, в якому можуть міститися молекули водонерозчинних ліків, оточеного гідрофільною оболонкою. Ці структури утворюються в результаті самоскладання амфіфільних блок-співполімерів у водному середовищі, зокрема і в організмі людини

- суперпарамагнітні залізо-оксидні частинки, доповані рідкісноземельними елементами, — спільно з Інститутом макромолекулярної хімії, Прага, Чехія (група доктора Данієля Горака);

- фулерен C_{60} і графен — спільно з Київським національним університетом імені Тараса Шевченка (група професора Ю.І. Прилучького);

- цеоліт (кліноптилоліт), допований сріблом, міддю або рідкісноземельними елементами, — спільно з Львівським національним університетом імені Івана Франка (група к.х.н. В. Василечка під керівництвом професора Я. Каличака);

- хітозан і його деривати — Інститут біології клітини НАН України (група д.б.н. М.Д. Луценка).

Крім нашого інституту, в Україні є й інші наукові центри, де активно вивчають наносистеми для доставки ліків, а саме:

- 1) установи Відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України, такі як Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького, Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини та деякі інші;

- 2) установи Відділення хімії НАН України;

- 3) установи Відділення матеріалознавства НАН України, зокрема Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»;

- 4) установи Відділення загальної біології НАН України, зокрема ДУ «Інститут харчової біотехнології і геноміки»;

- 5) установи МОН України, такі як Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Національний університет «Львівська політехніка» тощо;

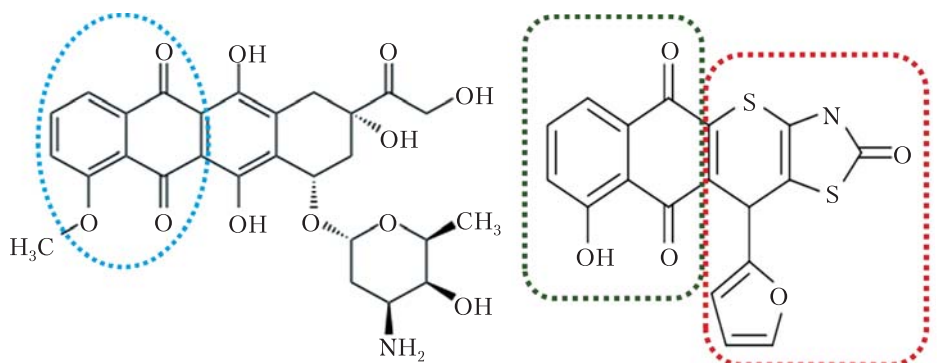
- 6) установи МОЗ України, зокрема Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського та ін.

У співпраці з дослідниками кафедри органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» (керівник групи — д.х.н. О.С. Заїченко) створено амфіфільний полімер poly(VEP-GMA)-graft-PEG з головним ланцюгом на основі співполімеру ненасиченого пероксиду 2-трет-бутил-перокси-2-метил-5-гексен-3-іну (VEP, l) і бічних ланцюгів гліцидилметакрилату (GMA, m) та поліетиленгліколю (PEG, n) ($M.m. = 245\,000$ г/моль, $D = 61$ нм), здатний утворювати міцелярні структури у водних середовищах (рис. 2) [4].

У складі міцелярних наноконструкцій проти-пухлинні ліки мають цілу низку поліпшених біологічних і фізико-хімічних властивостей [5—7]. Отже, застосування наноплатформ для доставки ліків дозволяє:

- посилити лікувальний ефект препарату;

Рис. 3. Хімічна формула Доксорубіцину (протипухлинний препарат антрациклінової природи) і сполуки Les-6400 (синтетичне похідне 4-тіазолідинону)



Доксорубіцин

Юглоновий фрагмент сполуки Les-6400

- подолати медикаментозну мультирезистентність;
- прискорити біотранспортування препарату до клітин-мішеней;
- підвищити стабільність препарату;
- забезпечити водорозчинність препарату;
- зменшити негативні побічні ефекти дії препарату в організмі.

Автор доповіді є головним редактором кількох монографій, присвячених багатофункціональним наноматеріалам для застосувань у біології та медицині [8—10].

Колектив співробітників відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини НАН України плідно співпрацює з вченими Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львівського національного університету імені Івана Франка, Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Медичного університету Білостока (Польща) в галузі молекулярного дизайну і біовипробувань *in vitro* та *in vivo* нових гетероциклічних сполук із підвищеною ефективністю протипухлинної дії та біотолерантністю щодо нормальних тканин і органів лабораторних тварин, яких використовують у тестуваннях.

Негативні побічні ефекти. Нещодавно ми провели успішне біовипробування сполуки Les-6400 [11], синтезованої на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Ця спо-

лука містить молекулу юглону (5-гідрокси-1,4-нафтохінон), який було вперше виділено в 1856 р. із зеленої шкірки грецького горіха (*Juglans regia*). Цей фрагмент у хімічній структурі гібридної сполуки Les-6400, що є синтетичним похідним 4-тіазолідинону, подібний до фрагменту 1-метокси-5,12-нафтацендіону в структурі доксорубіцину — потужного протипухлинного препарату антрациклінової природи, що є одним із найбільш сильнодіючих серед усіх відомих засобів лікування раку (рис. 3). Доксорубіцин використовують для лікування раку молочної залози, сечового міхура, саркоми Капоші, лімфоми, гострого лейкозу тощо.

Ми встановили, що на відміну від доксорубіцину, якому властива загальна токсичність в організмі, сполука Les-6400 є біотолерантною.

Доксорубіцин (інша назва адріаміцин) називають ще «золотим стандартом» хіміотерапії, а в досліджах його використовують як «позитивний контроль». Механізм дії доксорубіцину полягає в блокуванні активності ензиму ДНК-топоізомерази 2, що приводить до сповільнення чи припинення росту й розмноження пухлинних клітин. Це системна дія, оскільки зазначені процеси відбуваються в усіх тканинах і органах, що і є причиною загальної токсичності доксорубіцину в організмі — він вбиває не лише клітини пухлини, а й нормальні клітини тканин і органів. Доксорубіцин призводить до істотного схуднення тварин (кахексія) і навіть до їх загибелі. Водночас у крові тварин знижується вміст лейкоцитів, еритроцитів і гемоглобіну.

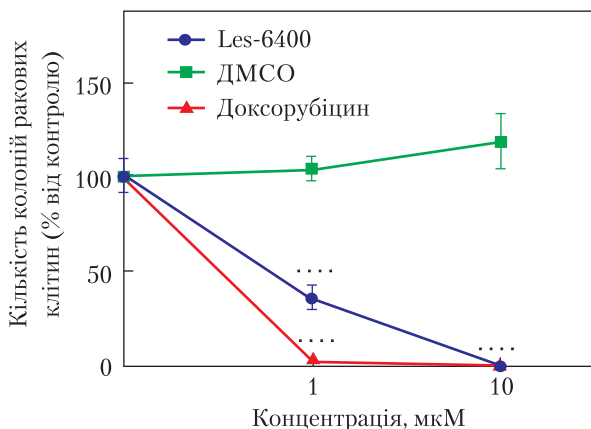


Рис. 4. Порівняння ефективності протипухлинної дії сполук Les-6400 і доксорубіцину; ДМСО — диметилсульфоксид, який використовують для розчинення сполук Les-6400 та інших гетероциклічних сполук

Ми встановили, що доксорубіцин і сполука Les-6400 мають подібну за ефективністю протипухлинну активність щодо ракових клітин, культивованих *in vitro* (рис. 4) [11].

Отже, наслідком одного з головних недоліків більшості протипухлинних препаратів — неадресної дії після ін'єкційного введення — є такі *негативні побічні ефекти в організмі*:

- гепатотоксичність (специфічні функції в детоксикації);
- кардіотоксичність (висока чутливість клітин серцевого м'яза — кардіоміоцитів);
- нефротоксичність (специфічні функції видалення сторонніх речовин з організму — кліренс);
- нейротоксичність (погано вивчена);

- генотоксичність (потребує довготривалих досліджень у кількох поколіннях);
- імуносупресія (опосередковані ефекти);
- інші можливі негативні ефекти.

Які ж є способи подолання зазначених недоліків і як поліпшити адресність дії ліків? Для цього необхідно ідентифікувати білкові маркери на поверхні клітин, на які мають подіяти ліки, або знайти молекулярні мішені їхньої дії всередині клітин. На рис. 5 показано потенційні білкові мішені дії ліків на поверхні клітин.

Відомо, що видозмінені чи чужорідні білки виявляють антитіла — молекули імуноглобулінів, які продукують імунні клітини. Цю властивість було використано для створення ліків адресної (таргетної) дії. До молекули антитіла, яке розпізнає специфічний білок (антиген) на поверхні пухлинної клітини, через лінкерну структуру хімічно приєднують молекулу медикаментозної субстанції (рис. 6) [12].

У дослідженні було використано протипухлинний препарат Ado-trastuzumab emtansine, дозволений FDA. Він націлений на антиген HER2 своїм вектором (моноклональне антитіло, що є гуманізованим імуноглобуліном IgG1 проти білка HER2), який кон'югований з медикаментом, що є інгібітором мікротубуліну — білка цитоскелета. Співробітники нашого відділу беруть участь у синтезі такого кон'югату антитіло—медикамент у рамках співпраці з вченими Польщі і Франції [12].

Молекулярними мішенями адресної дії ліків на пухлинні клітини можуть бути і внутрішньоклітинні білки, зокрема білок p53, який

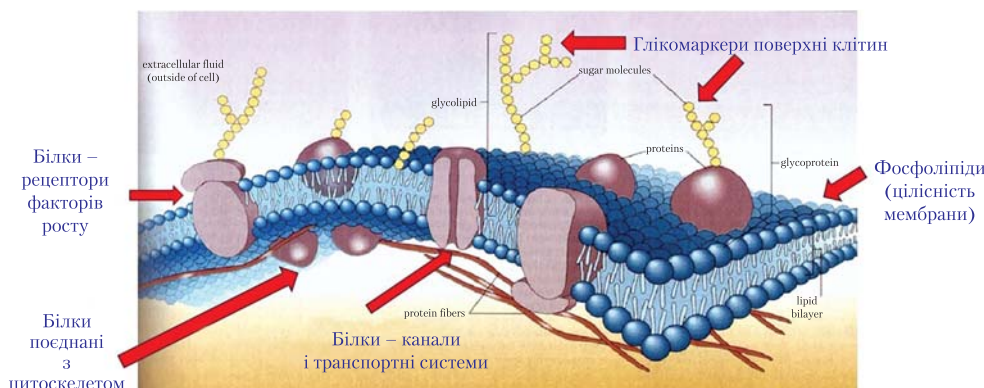


Рис. 5. Поверхня (плазматична мембрана) клітини з позначенням потенційних білкових мішеней дії ліків

функціонує в ядрі клітини. Цей білок образно називають «охоронцем геному» в клітині, оскільки він може відстежувати зміни в структурі ДНК і сигналізувати про них через інші регуляторні білки клітини. Якщо виявлені зміни (мутації) незначні і піддаються відновленню (репарації), білок p53 зупиняє синтез ДНК, даючи можливість клітині відновити пошкоджену ДНК. Проте, коли пошкодження ДНК є масштабними, таку ДНК недоцільно відновлювати, а краще знищити клітину разом із пошкодженою ДНК, щоб не дати можливості утворитися копіям клітини з видозміненою ДНК, оскільки це може призвести до перетворення клітини на злоякісну (пухлинну).

Встановлено, що ген *TP53* є мутованим у більш як 50 % випадків злоякісних пухлин, і ці його мутовані форми неактивні, тобто не здатні «охороняти» геном. Ми створили і досліджуємо пухлинні клітини лінії HCT-116 з мутаціями R175H і R273H в гені *TP53*. Такі клітини виявилися гіперчутливими до новітніх гетероциклічних сполук — тіосемікарбазонів COTI-2, COTI-NMe2 і KP1550, тоді як вихідна лінія цих клітин, що містить немутований ген *TP53*, не чутлива до цих сполук. Зазначені сполуки було синтезовано на кафедрі неорганічної хімії Віденського університету дослідницькою групою професора Крістіана Коволя. Ці роботи ми здійснюємо в рамках НДР М/30-2024 «Подвійна дія на специфічні вразливості злоякісних клітин новими похідними тіосемікарбазону» (білатеральне співробітництво Україна—Австрія по лінії МОН України).

У співпраці з вченими Інституту біології Шандунської академії наук (Цинань, Китай) ми проводимо пошук внутрішньоклітинних білкових мішеней дії нових синтетичних 9-О-похідних алкалоїду берберину, що мають протипухлинну активність [13]. Для цього ми застосовуємо методи молекулярного моделювання *in silico* (ці дослідження розвиваються).

Ще одним методичним підходом до підвищення ефективності дії протипухлинних ліків є пошук індукторів імуногенної загибелі клітин (ІЗК). При цьому на пухлинні клітини діють не самими протираковими препаратами,

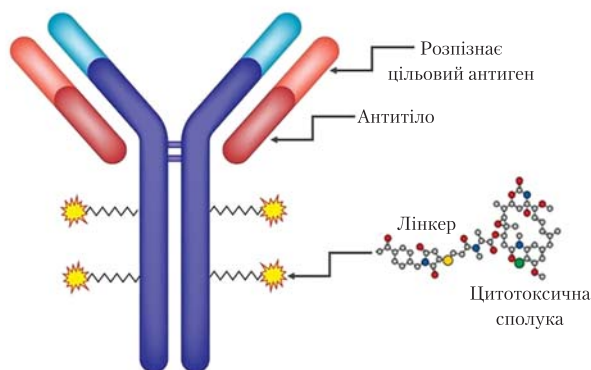


Рис. 6. Кон'югат антитіло—медикамент, які з'єднані хімічним лінкером, здатним контролювати вивільнення медикаменту в пухлинній клітині

яким, як відомо, властиві негативні побічні ефекти щодо нормальних клітин тканин і органів, а імунними клітинами, отриманими з крові організму, лікованого індукторами ІЗК, і використаними у значно менших дозах, ніж дози, які шкодять нормальним клітинам організму. В експерименті з індукції ІЗК для лікування тварин-пухлиноносіїв спочатку біопсією отримують пухлинні клітини, на які діють індуктором ІЗК. Потім цими пухлинними клітинами імунізують тварину з пухлиною, після чого її можна лікувати протипухлинним препаратом (індуктором ІЗК) у значно менших дозах, що не викликають сильних негативних побічних ефектів. У нашому досліді пухлинні клітини, вбиті триразовим заморожуванням і розморожуванням, слугували негативним контролем.

Такий підхід дозволяє істотно зменшити негативні побічні ефекти дії протипухлинних ліків, оскільки індуктори ІЗК можна використати у значно меншій дозі, і, крім того, деякі з цих індукторів мають нижчу загальну токсичність в організмі.

Погана розчинність у воді. Наступною проблемою, що перешкоджає дослідженню і впровадженню нових лікоподібних субстанцій, є погана розчинність у водних середовищах більшості протипухлинних і протитуберкульозних медикаментів. Цю проблему зазвичай намагаються подолати двома шляхами, а саме:

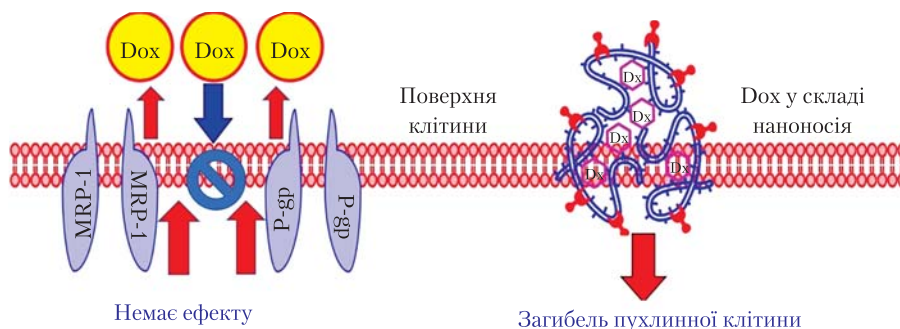


Рис. 7. Схематичне зображення механізму подолання множинної медикаментозної резистентності пухлинних клітин, зумовленої надмірною експресією в них мембранних транспортних білків (Pgp, MRP1, BCRP), за допомогою інкапсуляції (маскування) ліків полімерним наноносієм

1) використанням спеціальних розчинників (диметилсульфоксид, етиловий спирт тощо), але всі вони є досить токсичними в організмі;

2) іммобілізацією медикаментозних субстанцій на амфіфільних нанорозмірних (<100 нм) носіях, які називають «системами доставки ліків».

Однак є ще один підхід до вирішення цієї проблеми, запропонований нашими партнерами з кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Він полягає у хімічній модифікації водонерозчинних сполук із протипухлинною активністю молекулами біотолерантних речовин, які значно поліпшують розчинність цих сполук у воді. Зараз ми випробовуємо біологічну активність таких сполук із гібридною структурою і маємо певні позитивні результати.

Слід зазначити, що іммобілізація протипухлинних чинників полімерними наноносіями може стабілізувати ці чинники, а отже, і їхня дія буде більш тривалою [6]. Крім того, стабілізація протипухлинних ліків шляхом їх іммобілізації на зазначеному вище полімерному носії також істотно підвищує ефективність дії цих ліків [5].

Одна з наших останніх розробок з використання полімерних носіїв для підвищення ефективності дії ліків — це створення мазі на основі природного полімеру хітозану для загоювання поверхневих ран. Запропонував цю біотехнологію співробітник нашого відділу М.Д. Луцик. Створено оригінальну багатокомпонентну і багатофункціональну ранозагоювальну мазь на основі хітозану в комплексі з антибіотиком

ампіциліном у середовищі з лляною олією, багатою на ненасичені жирні кислоти омега-3/омега-6, і з додаванням протизапального канабіміметика N-стеароїлетаноламіну (NSE). У водному середовищі хітозан, у якому є багато аміногруп (NH_2), взаємодіє з ампіциліном, що містить карбоксильну групу (COOH), утворюючи іонні, водневі й гідрофобні зв'язки. Завдяки своїм природним амфіфільним властивостям хітозан взаємодіє також із компонентами лляної олії — ненасиченими жирними кислотами. Гідрофобний канабіміметик NSE розчиняється у лляній олії, утворюючи комплекс у багатокомпонентній ранозагоювальній мазі. Цю роботу було виконано за підтримки Національного фонду досліджень України за грантом 2022.01/0207 «Протизапальний і ранозагоювальний засіб, що містить композицію канабіміметика N-стеароїлетаноламіну із хітозановим гідрогелем» конкурсу «Наука для відбудови України у воєнний та повоєнний періоди».

Множинна медикаментозна резистентність. Остання з проблем, яку ми розглянемо в цій доповіді і яка значною мірою гальмує створення й використання нових медикаментозних препаратів, полягає у швидкому розвитку множинної медикаментозної резистентності у більш як половини хворих на рак чи туберкульоз. Через це ліки втрачають свою ефективність уже за 6—12 місяців. Деякі клітини, насамперед пухлинні, мають у складі плазматичної мембрани білки-транспортери ксенобіотиків, до яких належать і більшість ліків. Ці транспортери видаляють із клітини всі чужорідні речовини з молекулярною масою від 500 до 1500 Da, зокрема й ліки. В іммобілізованому

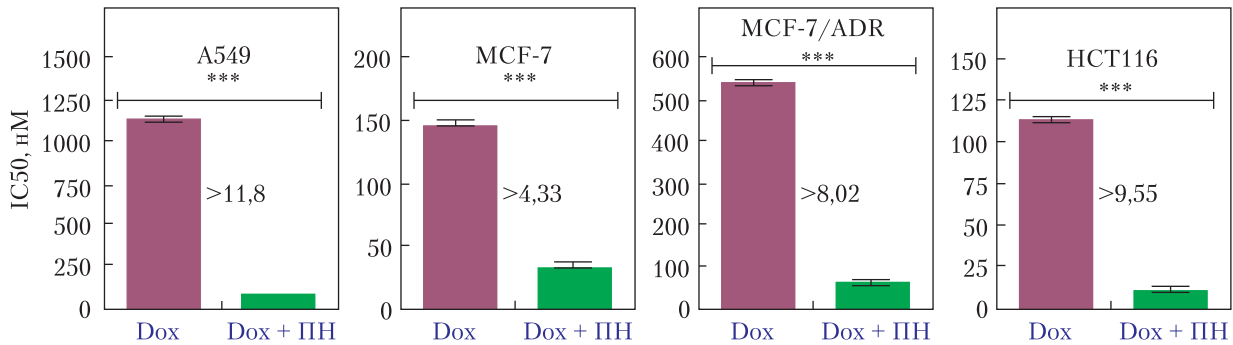


Рис. 8. Показник IC50 для оцінки ефективності дії ліків — напівмаксимальна концентрація пригнічення життєздатності клітин: A549 — клітини карциноми легені людини; MCF-7 — клітини карциноми молочної залози людини; MCF-7/ADR — клітини карциноми молочної залози людини з резистентністю до адриаміцину (доксорубіцину); HCT116 — клітини колоректального раку людини; Dox — доксорубіцин; ПН — полімерний носій

наноносієм стані молекули ліків маскуються (стають «невидимими») для білків-транспортів, а тому затримуються в клітинах-мішенях і діють у них (рис. 7).

Як наслідок, дія на клітини протипухлинних ліків, іммобілізованих полімерним наноносієм, приводить до підвищення їхньої ефективності, зокрема й щодо злоякісних клітин, резистентних до адриаміцину (доксорубіцину) (рис. 8).

Слід зазначити, що останніми роками, після значного зменшення попиту на антиковідні мРНК-вакцини, більшість фармацевтичних компаній, які їх випускали, переорієнтувалися на протиракові мРНК-вакцини, що, як і антиковідні, потребують спеціальних систем захисту і доставки в організмі. Так, вакцина мРНК-4157 (V940) зараз перебуває вже на III стадії клінічних випробувань. Вона показала себе ефективною в лікуванні людей з меланою, і тепер її тестують щодо інших видів раку, зокрема легені, сечового міхура, нирки. Ця вакцина є персоніфікованою і націлена на неоантигени, які експресуються пухлинами конкретного пацієнта. Перевірено 34 неоантигени, які активують протипухлинну імунну відповідь на основі унікальних ракових мутацій пацієнта.

Нижче узагальнимо **головні стратегії, які сьогодні використовують у лікуванні раку**⁷:

1. **Хіміотерапія** — алкілувальні агенти, антибіотики; антиметаболіти; індуктори актив-

них форм кисню, наприклад цисплатин, доксорубіцин, метотрексат, оксалиплатин.

Переваги: висока ефективність; доступність (багато різних препаратів, низька ціна).

Недоліки: неселективність дії; швидкий розвиток резистентності; тяжкі побічні ефекти (нейро-, кардіо-, гепатотоксичність тощо).

2. **Таргетна терапія, синтетична летальність, хіміопротеоміка** — низькомолекулярні препарати; моноклональні антитіла, наприклад ритуксимаб, обінутузумаб, пембролізумаб, ентректиніб. Непряме таргетування шляхом визначення альтернативної синтетичної летальної мішені, починаючи від онкогенів і закінчуючи супресорами пухлин, репарацією ДНК, метаболізмом ракових клітин (наприклад, інгібітори полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP), спрямовані на пригнічення певних шляхів репарації ДНК у BRCA1/2-мутованих пухлинах).

Переваги: висока ефективність; селективність дії.

Недоліки: недоступність (висока ціна); швидкий розвиток резистентності; складність розроблення препаратів; тяжкі побічні ефекти.

3. **Імунотерапія** — інгібітори імунних контрольних точок; моноклональні антитіла; лікувальні вакцини; модулятори імунної системи.

Переваги: висока ефективність; селективність дії.

Недоліки: недоступність (висока ціна); складність розроблення препаратів.

⁷ Узагальнення виконала к.б.н. Ю.С. Козак.

4. **Імунокон'югати** — моноклональне анти-тіло, кон'юговане з цитотоксичним препаратом; моноклональне антитіло, кон'юговане з білком-токсиком, наприклад полатузумаб ведотин, трастузумаб дерукстекан.

Переваги: висока ефективність; селективність дії.

Недоліки: низька доступність (висока ціна); складність розроблення препаратів.

5. **«Розумні» ліки, кон'юговані на багатофункціональних наноплатформах**, — амфіфільні полімери; вуглецеві наноматеріали, наприклад фулеренові, карбонові нанотрубки; SiO₂-частинки; Au-частинки; суперпарамагнітні частинки оксиду заліза.

Переваги: висока ефективність; селективність дії.

Недоліки: низька доступність (висока ціна); складність розроблення препаратів.

Отже, наші плани на найближче майбутнє охоплюють такі напрями роботи:

1) адресна доставка ДНК і малих РНК за допомогою наноносіїв;

2) створення гібридних наноносіїв проти-пухлинних ліків і генетичних матеріалів;

3) ефективне мічення наноносіїв для візуалізації дії ліків чи генетичного матеріалу;

4) створення наноносіїв із підвищеною здатністю долати біологічні бар'єри в організмі.

Однак для успішного розвитку досліджень нам дуже потрібен сучасний прилад для цитофлуориметрії та мінітомограф для обстеження лабораторних тварин і візуалізації доставки ліків та генетичних матеріалів. Було б добре, якби мінітомограф був хоча б в одному з центрів колективного користування науковими приладами Відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України.

Дякую за увагу!

За матеріалами засідання
підготувала О.О. Мележик

REFERENCES

[СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

1. Voitko S., Korolova S. Economic overview of the situation on the world pharmaceutical market under the influence of COVID-19. *Efektivna ekonomika*. 2021. (11). <https://doi.org/10.32702/2307-2105-2021.11.15> [Войтко С.В., Корольова С.Г. Економічний огляд ситуації на світовому ринку фармацевтичної продукції під впливом карантинних обмежень COVID-19. *Ефективна економіка*. 2021. № 11.]
2. Ljubimova J., Fujita M., Ljubimov A., Torchilin V., Black K., Holler E. Poly(Malic Acid) Nanoconjugates Containing Various Antibodies and Oligonucleotides for Multitargeting Drug Delivery. *Nanomedicine (London, England)*. 2008. 3(2): 247—265. <https://doi.org/10.2217/17435889.3.2.247>
3. Mullard A. 2024 FDA approvals. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2025. 24: 75—82. <https://doi.org/10.1038/d41573-025-00001-5>
4. Riabtseva A., Mitina N., Boiko N., Garasevich S., Yanchuk I., Stoika R., Slobodyanyuk O., Zaichenko A. Structural and Colloidal-Chemical Characteristics of Nanosized Drug Delivery Systems Based on Pegylated Comb-like Carriers. *Chemistry & Chemical Technology*. 2012. 6(3): 291—295. <https://doi.org/10.23939/chcht06.03.291>
5. Senkiv Y., Riabtseva A., Heffeter P., Boiko N., Kowol C.R., Jungwith U., Shlyakhtina Y., Garasevych S.G., Mitina N., Berger W., Zaichenko A., Stoika R. Enhanced anticancer activity and circumvention of resistance mechanisms by novel polymeric/phospholipidic nanocarriers of doxorubicin. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2014. 10(7): 1369—1381. <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1864>
6. Heffeter P. et al. Nanoformulation improves activity of the (pre)clinical anticancer ruthenium complex KP1019. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2014. 10(5): 877—884. <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1763>
7. Panchuk R. et al. Cannabimimetic N-Stearoylethanolamine as “Double-Edged Sword” in Anticancer Chemotherapy: Proapoptotic Effect on Tumor Cells and Suppression of Tumor Growth versus Its Bio-Protective Actions in Complex with Polymeric Carrier on General Toxicity of Doxorubicin In Vivo. *Pharmaceutics*. 2023. 15(3): 835. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030835>
8. Stoika R. (ed.) *Multifunctional nanomaterials for biology and medicine: molecular design, synthesis and application*. Kyiv: Naukova Dumka, 2017 (in Ukrainian).

[Багатофункціональні наноматеріали для біології і медицини: молекулярний дизайн, синтез і застосування. За ред. Р.С. Стойки. Київ: Наукова думка, 2017.]

9. Stoika R. (ed.) *Biomedical Nanomaterials. From design and synthesis to imaging, application and environmental impact*. Springer Cham, 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-76235-3>
10. Stoika R. (ed.) *Biomedizinische Nanomaterialien. Vom Design und der Synthese bis hin zu Bildgebung, Anwendung und Umweltauswirkungen*. Springer Cham, 2024. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-61877-2>
11. Ivasechko I. et al. Molecular design, synthesis and anticancer activity of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles based on 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone). *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023. **252**. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115304>
12. Fu Z., Li S., Han S., Shi C., Zhang Yu. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022. **7**: 93. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
13. Wang L., Yang X., Li X., Stoika R., Wang X., Lin H., Ma Y., Wang R., Liu K. Synthesis of hydrophobically modified berberine derivatives with high anticancer activity through modulation of the MAPK pathway. *New Journal of Chemistry*. 2020. **44**(33): 14024—14034. <https://doi.org/10.1039/D0NJ01645D>

Rostyslav S. Stoika

Institute of Cell Biology of National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5719-2187>

WAYS TO INCREASE THE EFFECTIVENESS OF DRUGS

Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, January 22, 2025

The report presents the results of fundamental and applied research conducted at the Institute of Cell Biology of the National Academy of Sciences of Ukraine to identify ways to eliminate the shortcomings inherent in many drugs, such as the non-targeted effect of injected drugs and, as a result, their hepatotoxicity, cardiotoxicity, nephrotoxicity, neurotoxicity, genotoxicity, and immunosuppressive effect. Important disadvantages of antitumor and antituberculosis drugs are also their poor solubility in water and the rapid (within 6-12 months) development of multiple drug resistance.

Cite this article: Stoika R.S. Ways to increase the effectiveness of drugs. *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2025. (3): 67—79. <https://doi.org/10.15407/visn2025.03.067>