



## ЛАРІОНОВ

**Віталій Борисович** – доктор біологічних наук, завідувач лабораторії молекулярної фармакології та медицини відділу біомедицини Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України

## МЕДИЧНА ХІМІЯ У СТВОРЕННІ ТА ВПРОВАДЖЕННІ В КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ СЕЛЕКТИВНИХ МІШЕНЬ-ОРІЄНТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Стенограма доповіді на засіданні Президії  
НАН України 18 вересня 2024 року**

*У доповіді наведено деякі найважливіші результати актуальних досліджень вчених Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України зі створення мішень-орієнтованих лікарських засобів. Запропоновані підходи та отримані результати є перспективними для цілеспрямованого пошуку й розроблення нових ефективних лікарських засобів, зокрема з використанням концепції полімодальності реалізації фармакологічного ефекту через рецептор-орієнтовані та рецептор-селективні механізми.*

Шановні члени Президії!

Шановні колеги!

Одним із перспективних сучасних методів пошуку лікарських засобів є мішень-орієнтований підхід, який, на відміну від класичного фенотипічно-орієнтованого підходу, полягає у попередньому визначенні ключових мішеней захворювання та шляхів впливу на них.

В основі мішень-орієнтованого підходу лежить поняття «біологічна мішень». Під цим терміном розуміють структуру (фермент, рецептор, іонний канал чи іншу біологічну структуру), функції якої можуть бути модифіковані в стані хвороби або під впливом певних стимулів (ендогенний ліганд чи лікарський засіб). У фармацевтичних дослідженнях термін «біологічна мішень» здебільшого використовують для опису нативної структури в організмі, активність якої змінюється під впливом лікарського засобу з подальшою специфічною відповіддю (терапевтичний ефект, побічна дія). В цьому разі біологічну мішень називають мішенню лікарського засобу, або терапевтичною мішенню.

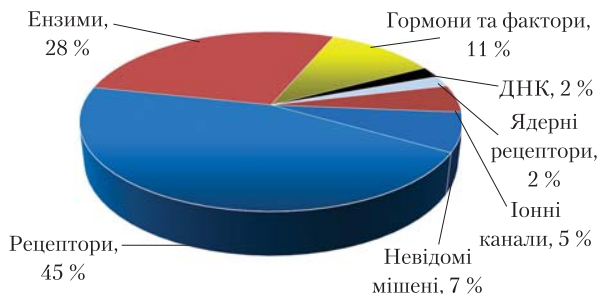
На рис. 1 наведено розподіл за типом мішеней, визначених для вже наявних лікарських засобів. Як можна бачити, найчис-

леннішою групою є рецептори, які становлять 45 % всіх терапевтичних мішеней, друге місце посідають ензими (28 %), третє — гормони та медіаторні фактори (11 %). При цьому слід зауважити, що механізми дії майже 7 % потенційних терапевтичних мішеней поки що не встановлено. Однак це пов'язано не з недостатньою кількістю знань або відсутністю обґрунтованих припущень щодо взаємодії цих сполук з організмом, а з тим, що лікарські засоби переважно одночасно впливають на кілька ланок (біохімічних, фізіологічних), а тому виокремити головний механізм дії часто буває проблематично.

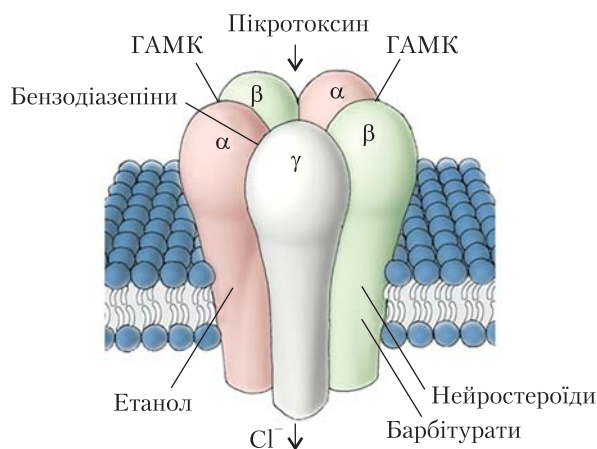
У Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України з використанням класичного підходу до пошуку активних сполук свого часу було створено низку цінних з фармакологічної точки зору препаратів — феназепам, гідазепам, левана. Ці препарати відповідають сучасним потребам медицини, і їх успішно застосовують для лікування стресових розладів, зокрема посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Сьогодні це особливо актуально, оскільки війна є надзвичайною ситуацією крайньої тяжкості і може спричинити розвиток ПТСР практично в усіх верствах населення (військові, цивільні, що перебувають під обстрілами, вимушені переселенці тощо). Симптоми ПТСР іноді проявляються відразу, а іноді через кілька місяців після травматичних подій.

І хоча зазначені вище препарати, кожен з яких має оригінальний фармакологічний спектр, характеризуються добре вираженою цільовою ефективністю, вони водночас мають і певні побічні ефекти, яких бажано було б уникнути.

Феназепам, гідазепам і левана — це похідні 1,4-бензодіазепіну. Механізм їх дії пов'язаний з функціонуванням ГАМК-рецепторного комплексу (рис. 2) і одночасно є джерелом виникнення побічних ефектів. Активація гетеропентамерного хлор-іонофорного каналу приводить до гіперполяризації клітини та гальмування передачі нервових імпульсів. Похідні 1,4-бензодіазепіну, як позитивні алостеричні модулятори, змінюють афінитет рецептора до ГАМК і, відповідно, тривалість гальмівного ефекту. Зазвичай



**Рис. 1.** Типи біологічних мішеней, на які впливають лікарські засоби



**Рис. 2.** Схема розташування ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплексу в біомембрані

у їхньому фармакологічному спектрі присутні з різним ступенем вираженості анксиолітичний, міорелаксантийний, транквілізуючий, снодійний та протиепілептичний ефекти.

Останнім часом завдяки досягненням молекулярної біології було встановлено, що прояв цих фармакологічних властивостей зумовлений зв'язуванням з ізоформами, які містять різні  $\alpha$ -субодиниці, а фармакологічний спектр кожної зі сполук включає різні ефекти, які можуть бути як корисними, так і побічними, залежно від патології.

Тривалий час вважали, що неможливо розділити позитивні та побічні ефекти і що фармакологічний патерн є чітко детермінованим. Однак зараз почали з'являтися підтвердження того, що селективна взаємодія з певними субодиницями все ж таки можлива. Результати до-

сліджень засвідчили, що різні ізоформи ГАМК-рецептора відповідають за різні фармакологічні ефекти. Так, з субодинамиці  $\alpha 1$  пов'язані переважно седативна, амнестична та великою мірою протисудомна дія; з  $\alpha 2$ -субодинамиці — анксиолітична, анальгетична та міорелаксаційна дія;  $\alpha 3$ -субодинамиці беруть участь у реалізації анальгетичного, анксиолітичного та протисудомного ефектів;  $\alpha 4$ -субодинамиці (нечутливі до класичних бензодіазепінів) відповідають за когнітивні порушення та алкогольну залежність;  $\alpha 5$ -субодинамиці впливають на процеси пам'яті, міорелаксацію;  $\alpha 6$ -субодинамиці є нечутливими до класичних бензодіазепінів.

Отже, створення лігандів із селективним та полімодальним механізмом дії відкриває шлях до розділення позитивних та побічних ефектів. Нова стратегія розроблення ліків полягає в націлюванні їх на конкретні субпопуляції ГАМК-рецептора, зокрема на  $\alpha 2$ - і  $\alpha 3$ -субодинамиці, які локалізовані переважно у спинному мозку та відповідають за анальгетичний ефект.

З метою створення селективних  $\alpha 2$ - і  $\alpha 3$ -лігандів у Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України було синтезовано низку 3-алкоксипохідних 1,4-бензодіазепіну. З них, після проведення попередніх скринінгових досліджень, для подальшого вивчення було вибрано найбільш перспективну сполуку — 3-пропілоксипохідне 1,4-бензодіазепіну — пропоксазепам [1].

Доведено селективність зв'язування пропоксазепаму з певними підтипами  $\alpha$ ГАМК-рецепторів. Попередню оцінку ступеня зв'язування та очікуваного фармакологічного ефекту пропоксазепаму було проведено в умовах *in vitro* на  $\alpha 1$ -5 $\beta 3\gamma 2$  ГАМК-рецепторах, експресованих у клітинах НЕК293, з використанням методу локальної фіксації потенціалу (метод patch-clamp). Завдяки цьому методу можна оцінити не лише величину  $EC_{50}$ , а й максимальний ефект, який спричинює взаємодія сполуки з різними підтипами ГАМК-рецептора.

За результатами досліджень *in vitro* щодо зв'язування пропоксазепаму з рецепторами ГАМК, що містять окремі  $\alpha$ -субодинамиці (1-5 $\alpha\beta 3\gamma 2$ ), було встановлено, що сполука прояв-

ляє різний афінитет із максимальною спорідненістю до рецептора, що містить  $\alpha 1$ - і  $\alpha 2$ -субодинамиці. Водночас лише  $\alpha 2$ - і  $\alpha 3$ -субодинамиці проявляють значний ефект ( $E_{max}$  — 280 і 455 % відповідно), який є еквівалентною характеристикою фармакологічного ефекту [2, 3].

Крім того, підтвердження селективності та можливості розділення компонентів фармакологічного спектра було отримано в поведінкових експериментах на тваринах з використанням різних типів тестів. Встановлено, що депримуючі та седативні ефекти пропоксазепаму проявляються переважно або нижче, або на рівні референтного препарату діазепаму (за результатами тестів «відкрите поле», «піднесений хрестоподібний лабіринт» та ін.). За вираженістю анксиолітичного й частково міорелаксантного ефектів пропоксазепам перевершував референтний препарат [4, 5].

Поряд із цим пропоксазепам проявив значний анальгетичний ефект у тестах, що моделюють різні типи болю («гаряча пластина», «оцтовокислі корчі», тест tail flick) [6, 7].

Через біологічні мішені може реалізовуватися не лише фармакологічна дія, а й потенційна міжлікарська взаємодія (взаємодія на фармакокінетичному рівні). Це дуже важливо для прогнозування та визначення меж безпеки ліків, зокрема в разі їх одночасного використання або при поліпрагмазії.

Зважаючи на це, було оцінено потенціал взаємодії пропоксазепаму з фармакокінетичними мішенями, які відповідають за можливий розвиток взаємодій, зокрема з різними ізоформами цитохрому P450. З використанням мікросомальної фракції печінки та сполук-субстратів, специфічних для окремих ізоформ CYP, було досліджено здатність пропоксазепаму інгібувати різні ізоформи цитохрому P450 як безпосередньо (зворотне інгібування), так і в умовах його метаболізму (інгібування, залежне від метаболізму) [8]. За отриманими величинами інгібувальних концентрацій ( $IC_{50}$ ) розраховано концентрації вільної (незв'язаної) фракції пропоксазепаму в крові, при досягненні яких можна очікувати гальмування активності кожної з ізоформ та прогнозувати потенційні між-

лікарські взаємодії (якщо у метаболізмі сполуки бере участь відповідна ізоформа).

Так, було встановлено, що для ізоформ CYP2C8 і CYP2C19 реєструється певне гальмування їхньої активності власне метаболітами пропексазепаму, на що вказує позитивна величина зсуву  $IC_{50}$ . Проте, оскільки зворотне інгібування не перевищує інгібування, яке залежить від метаболізму, більше ніж удвічі, цей вплив можна розцінювати як незначний.

За результатами проведених досліджень було розраховано концентрації вільного (незв'язаного з білками плазми крові) пропексазепаму, за яких можна очікувати потенційні взаємодії на рівні кожної з ізоформ (CYP2C8 і CYP2C19).

Спираючись на вже наявні дані фармакокінетики, отримані на добровольцях (1-ша фаза клінічних випробувань) [9], зроблено висновок, що принаймні після одноразового прийому пропексазепаму такі концентрації не досягаються (рис. 3). Цю інформацію буде використано під час планування майбутніх клінічних досліджень 2-ї і 3-ї фаз клінічних випробувань на пацієнтах.

Допоміжну інформацію щодо взаємодії із зазначеними мішенями ми отримали також у дослідженнях молекулярного докінгу препарату з доступною структурою ГАМК-рецептора та ізоформами цитохрому P450 [10–12]. На жаль, є певні обмеження для використання такого підходу, а саме:

- немає даних рентгеноструктурного аналізу щодо кристалічних структур ГАМК-рецептора з різними  $\alpha$ -субодинами;
- докінг-аналіз не дає можливості оцінити інгібування, залежне від метаболізму;
- отримані результати загалом потребують експериментального уточнення.

Подальші дослідження щодо модифікації фармакологічних ефектів ми плануємо розвивати з використанням таких підходів:

- модифікація структури внаслідок введення замісників для набуття інших фармакологічних ефектів;
- змінення фармакофорної та метабофорних груп (дейтеровані сполуки);

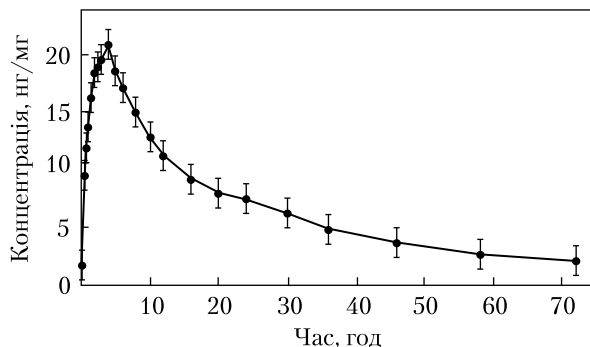


Рис. 3. Фармакокінетичний профіль пропексазепаму в організмі людини після одноразового перорального введення

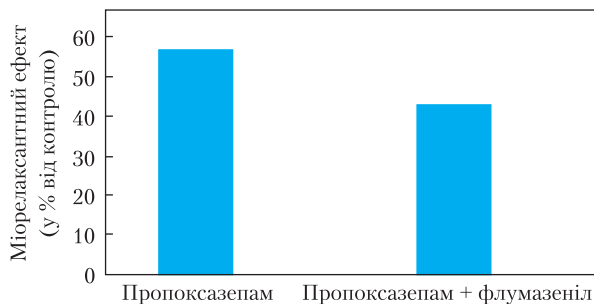
- вивчення можливості застосування «подвійних ліків».

Перший підхід полягає у введенні різних замісників для цілеспрямованого змінення селективного зв'язування молекул з певними субодинами ГАМК-рецептора. На сьогодні є певна інформація про афінитет деяких бензодіазепінів до окремих підтипів ГАМК-рецептора, що є підґрунтям для подальшого розвитку цих досліджень. У деяких публікаціях наведено дані про нові похідні бензодіазепіну з неспсихотропними властивостями. Однак пошук потенційних сполук, селективних до ГАМК-рецепторів з певними підтипами  $\alpha$ -субодинами, можливий не лише серед похідних 1,4-бензодіазепіну — це можуть бути й інші сполуки, адже відомі небензодіазепінові молекули з різним афінитетом до підтипів ГАМК-рецепторів.

Ідеальний результат, якого хотілося б досягти в дослідженнях, — це створення сполук із селективним афінитетом до різних субодинами ГАМК-рецептора. Найкращу градацію селективного афінитету можна представити так:

- $\alpha 2 \geq \alpha 3 \gg \alpha 1 \gg \alpha 5 \approx \alpha 4$  — переважна ізоляція седативного та анальгетичного ефектів, позбавлена потенціалу залежності та впливу на когнітивні функції;

- $\alpha 2 \approx \alpha 3 \gg \alpha 1 \gg \alpha 5 \approx \alpha 4$  — потенційно приваблива комбінація седативного/транквілізуючого ефектів з анальгетичним ефектом з малим ризиком впливу на когнітивні функції.



**Рис. 4.** Корекція фармакологічної дії пропоксазепаму в разі його комбінованого введення з флумазепілом

При цьому обов'язково слід пам'ятати не лише про афінитет, а й про внутрішню активність (фармакологічний ефект). Наразі зворотні агоністи  $\alpha 5$ - і  $\alpha 6$ -рецепторів вивчають як коректори когнітивних функцій.

Другий підхід (дейтеровані сполуки) полягає в тому, що дейтерування знижує метаболізм в уразливих місцях молекули ліків, які часто називають «м'якими ділянками». Це може поліпшити фармакокінетичні властивості, знизити частоту приймання та зменшити утворення фармакологічно неселективних метаболітів ліків, а отже, підвищити вибірковість дії препаратів. Для похідних 1,4-бензодіазепіну перспективним у цьому сенсі є положення 3-гетерокільця.

Деякі дейтеровані аналоги відомих ліків уже схвалено FDA та ЕМА для використання у медичній практиці. Це, наприклад, дейтетрабеназин (інгібітор везикулярного транспортера моноамінів 2, який використовують для лікування хореї, пов'язаної з хворобою Гентінгтона та пізньою дискінезією) і декравацитиніб (інгібітор тирозинкінази 2, ТУК2, для лікування середнього та важкого бляшкового псоріазу). Слід зазначити, що отримання дозволу та впровадження в лікарську практику дейтерованих аналогів уже відомих ліків може відбуватися значно швидше, оскільки в цьому разі не потрібно надавати результати повного комплексу досліджень з токсикології.

Третій підхід до оптимізації фармакологічних ефектів («подвійні ліки») полягає в комбінованому застосуванні ліків із селективними антагоністами певних субтипів рецепторів.

Було проведено дослідження з вивчення змін фармакологічної дії пропоксазепаму в разі його комбінованого введення з флумазепілом, у яких продемонстровано можливість корекції міорелаксантийних ефектів пропоксазепаму завдяки його спільному застосуванню з флумазепілом (рис. 4) [13].

Наразі у Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України тривають дослідження молекул, похідних азатетраоксоциклопентадекану, зокрема сполуки габальгіну, яка має анальгетичний тип дії. В досліджах *in vivo* з використанням специфічних фармакологічних зондів було продемонстровано, що поєднання структури ГАМК та краун-етеру в молекулі габальгіну змінює спрямованість її дії з ГАМК-рецептора до опіоїдних рецепторів [14].

В Інституті також проводяться теоретичні дослідження з прогнозування взаємодії лікарських препаратів та нових біологічно активних сполук з потенційними мішенями організму [10–12, 15, 16].

Вочевидь, не всі заплановані дослідження ми можемо виконати власними силами, що насамперед пов'язано з нестачею необхідних реактивів та відсутністю специфічної апаратури. І тут на допомогу нам приходять тісні взаємозв'язки з іншими українськими установами та закордонними науковими центрами. Зокрема, ми співпрацюємо з Державною установою «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Інститутом органічної хімії НАН України, Інститутом біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Одеським національним університетом імені І.І. Мечникова, Вінницьким національним медичним університетом імені М.І. Пирогова, Національним фармацевтичним університетом, а також з Covance Laboratories LTD, Harrogate (Велика Британія), Charles River Laboratories (США), ANS Biotech (Франція), Triumpharma (Йорданія), Quinta Analytica (Чехія).

Важливим кроком для досягнення поставлених цілей є створення Ради освітньо-науково-виробничого інноваційного комплексу «Медхімфарм», який є прототипом наукового кластеру і поєднує в собі такі види діяльності,

як підготовка кадрів, проведення наукових досліджень та впровадження результатів у фармацевтичну практику.

Окрему подяку хотів би висловити Товариству з додатковою відповідальністю «Інтерхім», з яким наш Інститут плідно співпрацює впродовж багатьох років. Від самого початку війни ТДВ «Інтерхім» безоплатно передає в бойові частини Збройних Сил України потрібні їм лікарські препарати свого виробництва.

Ми пишаємося тим, що в цьому є і частка нашої роботи. Особливо приємно, що бійці відповідають подякою і навіть подарували нам власноруч зроблені вироби зі викарбуваними на них словами: «Разом до перемоги».

Тому дійсно — разом до перемоги, і сподіваємося, що все заплановане вдасться виконати.

Дякую за увагу!

*За матеріалами засідання підготувала О.О. Мележик*

## REFERENCES

### [СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

- Golovenko M.Ya., Larionov V.B., Reder A.S., Andronati A.S. The discovery and development of propoxazepam, a novel analgesic and anticonvulsant with multimodal mechanism of action: review of own preclinical data. *EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020. **2**(3): 83–87. <https://doi.org/10.36349/easjpp.2020.v02i03.13>
- Golovenko M.Ya., Larionov V.B., Reder A.S., Valivodz' I.P., Yurpalova T.O. Pharmacodynamics of interaction between propoxazepam and GABA-benzodiazepine receptor-ionophore complex. *Neurophysiology*. 2018. **50**(1): 2–10. <https://doi.org/10.1007/s11062-018-9711-9>
- Reder A., Larionov V., Golovenko M. Subunit-dependent interaction of propoxazepam and its metabolite with the  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor. *EUREKA: Health Sciences*. 2022. (5): 10–18. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002649>
- Golovenko M.Y., Larionov V.B., Reder A.S., Valivodz' I.P., Mykhailova T.V. Antagonism of GABAA-receptor complex allosteric modulators – propoxazepam and bemegride, possessing affinity to different macromolecule subunits. *Medical and Clinical Chemistry*. 2018. **20**(2): 18–26. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i2.8638>  
[Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Редер А.С., Валіводзь І.П., Михайлова Т.В. Антагонізм алостеричних модуляторів ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплексу пропоксазепаму та бемегриду, що мають спорідненість до різних субодиноць макромолекули. *Медицина та клінічна хімія*. 2018. № 2. С. 18–26.]
- Golovenko M.Ya., Shtrygol' S.Yu., Larionov V.B., Lytkin D.V., Valivodz' I.P., Reder A.S. Evaluation of the alpha isoforms of the GABA receptor in the implementation of the pharmacological action of propoxazepam. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2023. **17**(3): 177–188. <https://doi.org/10.33250/17.03.177>  
[Головенко М.Я., Штриголь С.Ю., Ларіонов В.Б., Литкін Д.В., Валіводзь І.П., Редер А.С. Визначення альфа ізоформ рецептора ГАМК у реалізації фармакологічної дії пропоксазепаму. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 3. С. 177–188.]
- Golovenko N.Ya., Voloshchuk N.I., Andronati S.A., Taran I.V., Reder A.S., Pashynska O.S., Larionov V.B. Antinociception induced by a novel benzodiazepine receptor agonist and bradykinin receptor antagonist in rodent acute and chronic pain models. *European Journal of Biomedical and Biopharmaceutical Sciences*. 2018. **5**(12): 79–88.
- Golovenko N.Ya., Kabanova T.A., Andronati S.A., Halimova O.I., Larionov V.B., Reder A.S. Anti-inflammatory effects of propoxazepam on different models of inflammation. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2019. **5**(2): 105–112. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.2.10900>
- Golovenko M.Y., Babenko M.M., Larionov V.B., Zhukova N.O., Tkachenko E.V., Valivodz' I.P. In vitro study of drug interaction mediated by cytochrome P450 isozymes. Methodological recommendations. Ministry of Health of Ukraine. State Expert Center. Kyiv, 2023 [in Ukrainian].  
[Головенко М.Я., Бабенко М.М., Ларіонов В.Б., Жукова Н.О., Ткаченко Є.В., Валіводзь І.П. Дослідження *in vitro* взаємодії лікарських засобів, опосередкованої ізоферментами цитохрому Р450. Методичні рекомендації. Міністерство охорони здоров'я України. Державний експертний центр. Київ, 2023.]
- Golovenko M., Reder A., Zupanets I., Bezugla N., Larionov V., Valivodz' I. A phase I study evaluating the pharmacokinetic profile of a novel oral analgesic propoxazepam. *J. Pre Clin. Clin. Res*. 2023. **17**(3): 138–144. <https://doi.org/10.26444/jpcrcr/169426>
- Golovenko M.Ya., Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Larionov V.B., Ognichenko L.M., Kichova M.E., Valivodz' I.P. Determination of the pharmacokinetic drug interaction of propoxazepam using an in silico model. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2024. **18**(2): 107–114. <https://doi.org/10.33250/18.02.107>

- [Головенко М.Я., Кузьмін В.Є., Артеменко А.Г., Ларіонов В.Б., Огніченко Л.М., Кічьова М.Є., Валіводзь І.П. Визначення фармакокінетичної лікарської взаємодії пропоксазепаму за допомогою моделі in silico. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2024. Т. 18, № 2. С. 107–114.]
11. Golovenko M.Y., Larionov V.B., Valivodz I.P. Spectral characteristics of cytochrome P450 in the interaction with propoxazepam and its metabolite. *Medical and Clinical Chemistry*. 2023. **25**(2): 12–19. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13854>  
[Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Валіводзь І.П. Спектральна характеристика цитохрому P450 при взаємодії з пропоксазепамом та його метаболітом. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25, № 2. С. 12–19.]
  12. Larionov V., Golovenko M., Kyz'min V., Valivodz' I., Nefedov O. Propoxazepam interaction with cytochromes P450 isoforms based on molecular docking analysis. *Dopov. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2023. (3): 96–104. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.03.096>  
[Ларіонов В.Б., Головенко М.Я., Кузьмін В.Є., Валіводзь І.П., Нефьодов О.О. Взаємодія пропоксазепаму з ізоформами цитохрому P450 за результатами молекулярного докінг-аналізу. *Доповіді НАН України*. 2023. № 3. С. 96–104.]
  13. Golovenko M.Y., Larionov V.B., Valivodz I.P. Correction with flumazenil of the pharmacological effects of benzodiazepine derivatives diazepam and propoxazepam. In: *Medicine and psychology: modern problems, new technologies and ways of developing outdated theories*. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2024. <https://doi.org/10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.12.2>  
[Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Валіводзь І.П. Корекція флумазенилом фармакологічної дії похідних бензодіазепіну діазепаму та пропоксазепаму. В кн.: *Medicine and psychology: modern problems, new technologies and ways of developing outdated theories*. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2024. С. 243–254.]
  14. Orlenko O.B., Voloshyuk N.I., Basok S.S., Larionov V.B., Golovenko M.Ya. Gabalgin pharmacokinetics in mice. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2023. **17**(2): 108–114. <https://doi.org/10.33250/17.02.108>  
[Орленко О.Б., Волощук Н.І., Басок С.С., Ларіонов В.Б., Головенко М.Я. Фармакокінетика габальгіну в організмі мишей. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 2. С. 108–114.]
  15. Larionov V.B., Nefodov O.O., Kalbus O.I., Titov G.I., Nefodova O.O., Onul N.M., Rutgaizer V.G. Computer simulation of the combined use of azathioprine with methylprednisolone under the conditions of pharmacotherapy of myasthenia gravis. *World of Medicine and Biology*. 2022. (3): 88–93. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-88-93>  
[Ларіонов В.Б., Нефьодов О.О., Кальбус О.І., Тітов Г.І., Нефьодова О.О., Онул Н.М., Рутгайзер В.Г. Комп'ютерне моделювання сумісного використання азатіоприну з метилпреднізолоном за умов фармакотерапії міастенії. *Світ медицини та біології*. 2022. № 3. С. 88–93.]
  16. Larionov V.B., Golovenko M.Y., Akisheva A.S., Valivodz I.P., Borysiuk I.Y., Molodan Y.O., Makarenko O.A. Molecular insights into propoxazepam interaction with trpv1 receptors: a docking analysis. *Odesa National University Herald. Biology*, 2023. **28**(2): 99–112. [https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.2\(53\).293324](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.2(53).293324)  
[Ларіонов В.Б., Головенко М.Я., Акішева А.С., Валіводзь І.П., Борисюк І.Ю., Молодан Ю.О., Макаренко О.А. Молекулярне уявлення про взаємодію пропоксазепаму з рецепторами TRPV1: докінг-аналіз. *Вісник Одеського національного університету. Біологія*. 2023. Т. 28, № 2. С. 99–112.]

Vitalii B. Larionov

*O.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>

#### MEDICINAL CHEMISTRY IN THE DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF SELECTIVE TARGETED DRUGS IN CLINICAL PRACTICE

Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, September 18, 2024

The report presents some of the most important results of current research by scientists of the O.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine on the development of targeted drugs. The proposed approaches and the obtained results are promising for the targeted search and development of new effective drugs, in particular, using the concept of polymodality of pharmacological effect realization through receptor-oriented and receptor-selective mechanisms.

**Cite this article:** Larionov V.B. Medicinal chemistry in the development and implementation of selective targeted drugs in clinical practice. *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2024. (11): 56–62. <https://doi.org/10.15407/visn2024.11.056>