

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ХИРАЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ БИОАКТИВНОСТИ

Семенова Е.В., Малышко Е.В., Твердислов В.А.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова  
ул. Ленинские Горы, 1, стр. 2, г. Москва, 119234, РФ; e-mail: k.semenova99@gmail.com

Поступила в редакцию: 07.07.2021

**Аннотация.** Несмотря на то, что энантимеры лекарственных препаратов обладают идентичными физико-химическими свойствами в изотропной среде, они могут проявлять совершенно разную биологическую активность. Особенности взаимодействия изомеров с асимметричными соединениями организма важно учитывать при создании лекарственных препаратов, так как может оказаться, что одна форма лекарственного средства обладает терапевтическим эффектом, а другая не усваивается, является менее активной или даже вызывает серьезные осложнения, являясь для организма токсичной. Биоактивность энантимеров, их фармакодинамика и фармакокинетика, процесс хиральной инверсии оптических изомеров в живых системах интенсивно исследуются в настоящее время. Различия в фармакодинамических и фармакокинетических свойствах энантимеров определяются их специфическими взаимодействиями с хиральными биомакромолекулами. Выяснение природы хирально-иерархической структуры биомакромолекул-мишеней и симметричной структуры лекарственных препаратов направлено на установление системности и хиральных соответствий лекарств и мишеней.

**Ключевые слова:** хиральность, энантимеры, хиральные лекарства, стереоспецифичность, структурные иерархии.

Симметричность как явление, связанное с гомохиральностью мономеров, составляющих важнейшие классы биомакромолекул, имеет фундаментальное значение не только для всей молекулярной биологии как системный фактор ее организации, но, по-видимому, и для фармакологии, также как системный фактор стереоспецифичности лекарств. Хиральность – свойство объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением при любых комбинациях перемещений и вращений в трехмерном пространстве [1] – играет важную роль и в фармакологии, так как больше половины используемых в настоящее время лекарственных средств являются хиральными препаратами, а, в свою очередь, большая часть этих хиральных лекарств представляет собой рацемат [2]. Хиральное вещество, проникая в живой организм, вступает во взаимодействие с его асимметричными молекулами. Данные взаимодействия определяют действие препарата на организм: одна форма лекарственного средства может обладать терапевтическим эффектом, а другая может не усваиваться, быть менее активной или оказывать совершенно другое действие, которое может быть как желательным, так и нежелательным для организма.

Фармакодинамика и фармакокинетика энантимеров интенсивно исследуются в настоящее время [3-6]. Мы полагаем, что ключом к пониманию взаимодействия хирального лекарственного средства с хиральной мишенью может являться выявленная нами системная молекулярно-биологическая закономерность: прослеживается системная тенденция чередования знака хиральности структурных и функциональных уровней для ДНК, белков и цитоскелета клетки [7-9].

### ХИРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА И ФАРМАКОЛОГИЯ

На основании литературных источников нами подготовлена выборка хиральных лекарственных препаратов. Рассматриваемые препараты были разделены на три группы в соответствии со знаком хиральности биоактивного энантиомера: лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером, лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером, лекарственные препараты с двумя биоактивными энантиомерами. Группа «левых» лекарственных средств была дополнительно разделена на две подгруппы: препараты, у которых R-энантиомер отвечает за побочные эффекты, и препараты, у которых R-энантиомер менее активен или неактивен. Аналогичным образом группа «правых» лекарственных средств была также разделена на две подгруппы (рис. 1).

#### 1. Лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером.

Препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером составляют большую часть выборки. Среди них можно выделить две подгруппы: лекарственные препараты, у которых «правый» R-энантиомер отвечает за побочные эффекты, и лекарственные препараты, у которых «правый» R-энантиомер обладает меньшим терапевтическим эффектом или терапевтический эффект не наблюдается.



Рисунок 1. Классификация хиральных лекарственных средств по биоактивности энантиомеров

### 1.1 Лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером, у которых «правый» R-энантиомер отвечает за побочные эффекты.

Примером «левого» лекарственного препарата, у которого «правый» R-энантиомер отвечает за побочные эффекты, является бупивакаин. S-энантиомер бупивакаина обладает более продолжительным анестезирующим эффектом и меньшей токсичностью для сердечно-сосудистой и центральной нервной систем по сравнению с R-энантиомером [10]. Различие в токсичности объясняется, по крайней мере частично, фармакокинетическими различиями между энантиомерами. Более длительный анестезирующий эффект S-бупивакаина объясняется сосудосуживающим эффектом, вызванным этим препаратом.

Энантиомеры пенициллина являются важными тиоловыми соединениями, обладающими различными биологическими эффектами. S-пеницилламин может действовать как противоядие при отравлениях некоторыми тяжелыми металлами, и его можно использовать для лечения болезни Вильсона [11]. Кроме того, S-пеницилламин применяется при лечении ревматоидного артрита. В свою очередь, R-пеницилламин ингибирует действие пиридоксина, что может вызвать такие побочные реакции, как остеомиелит и неврит.

Этамбутол – противотуберкулезный препарат, который проникает в клетки *Mycobacterium* и действует путем ингибирования фермента арабинозилтрансферазы, тем самым нарушая синтез комплексов клеточной стенки и приводя к повышению проницаемости клеточной стенки бактерий. Молекула этамбутола содержит два хиральных центра и существует в виде трех стереоизомеров: S,S- и R,R-этамбутол и оптически неактивная мезоформа диастереомеров [12]. Этамбутол поступил в продажу в 1960-х годах. Первоначально препарат продавался в виде рацемата, но вскоре было установлено, что R,R-форма препарата ответственна за токсичность и может вызывать слепоту, в свою очередь, S,S-энантиомер проявляется терапевтическое действие. В результате сейчас в медицине используется только S,S-энантиомер препарата.

### 1.2 Лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером, у которых «правый» R-энантиомер обладает меньшим терапевтическим эффектом или его терапевтический эффект не наблюдается.

К лекарствам данной подгруппы можно, например, отнести амлодипин. S-энантиомер амлодипина имеет почти в 1000 раз большее сродство к сайту рецептора [13,14]. S-амлодипин одинаково эффективен при приеме половины дозы с лучшей переносимостью и меньшей частотой периферических отеков, чем рацемический амлодипин.

Левобунолол – это фармакологически активный S-изомер бунолола, который является мощным неселективным антагонистом  $\beta$ -адренорецепторов. S-бунолол не обладает внутренней симпатомиметической или местной анестезирующей активностью и не вызывает прямой депрессии миокарда в дозах, вызывающих клинически значимую  $\beta$ -блокаду [15]. Известно, что левобунолол обладает в 60 раз большей  $\beta$ -блокирующей активностью по сравнению с R-бунололом [16]. В настоящее время бунолол представлен на рынке в своей энантиомерно чистой форме, как левобунолол, и используется при лечении глазной гипертензии и открытоугольной глаукомы.

Зопиклон – соединение класса циклопирролонов, применяемое в качестве снотворного при лечении бессонницы. Данный препарат обладает противосудорожными, анксиолитическими и миорелаксантами свойствами и сильным седативным действием [17]. Зопиклон используется в виде рацемата, хотя известно, что S-энантиомер лекарственного средства является фармакологически более активным и проявляет в 50 раз более высокое сродство к сайту связывания бензодиазепиновых рецепторов, чем R-энантиомер [18].

## 2. Лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером.

Рассмотрим по отдельности две подгруппы: лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером, у которых «левый» S-энантиомер отвечает за побочные эффекты; лекарственные препараты с

биоактивным «правым» R-энантиомером, у которых «левый» S-энантиомер обладает меньшим терапевтическим эффектом или терапевтический эффект не наблюдается.

### **2.1 Лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером, у которых «левый» S-энантиомер отвечает за побочные эффекты.**

Самым известным примером биоактивного «правого» лекарственного препарата, у которого «левый» энантиомер отвечает за побочные эффекты, является талидомид. Талидомид поступил в продажу как рацемат, и тот факт, что терапевтическим эффектом обладает только R-изомер талидомида, в то время как S-изомер оказывает тератогенное действие, в начале не был известен [19-22]. В последующие несколько лет после начала продаж препарата около 10 000 детей во всем мире родились с фокомелией или пороком развития конечностей, из них выжила только половина младенцев [19]. Согласно недавним исследованиям, S-энантиомер талидомида демонстрирует в 10 раз более сильное связывание с цереблосомом (CRBN) и ингибирование самоубиквитинирования по сравнению с R-изомером [22]. Таким образом, тератогенные эффекты индуцируются S-энантиомером талидомида.

R-изомер тербуталина избирательно возбуждает  $\beta_2$ -адренорецепторы, в то время как S-изомер практически не имеет сродства к  $\beta_2$ -адренорецепторам и вызывает такие побочные эффекты, как гиперреактивность дыхательных путей и сердечные расстройства [23]. S-энантиомер тербуталина может активировать мускариновые рецепторы, которые могут генерировать гиперреактивность дыхательных путей при приеме рацемического тербуталина.

Сальбутамол является селективным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия, применяемым для лечения астмы и хронического обструктивного заболевания легких. R-изомер сальбутамола имеет в 150 раз большее сродство к  $\beta_2$ -рецептору по сравнению с S-изомером [24]. S-изомер сальбутамола ассоциируется с токсичностью: он косвенно антагонизирует положительные эффекты R-сальбутамола и может давать воспалительные эффекты.

R-энантиомер соталола в 14-50 раз эффективнее блокирует рецепторы, чем его рацемическая форма, в то время как его S-энантиомер практически неактивен [4,25]. В то же время, использование S-энантиомера оправдано одинаково эффективной для обоих энантиомеров блокировкой калиевых каналов. Однако известно, что применение S-энантиомера соталола влечет повышение смертности пациентов с нарушением функции желудочков и последующим инфарктом миокарда [26].

### **2.2 Лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером, у которых «левый» S-энантиомер обладает меньшим терапевтическим эффектом или его терапевтический эффект не наблюдается.**

Одним из представителей данной подгруппы является аценокумарол. R-энантиомер аценокумарола имеет в несколько раз более высокую антикоагулянтную активность, чем S-энантиомер [27,28].

Генаконазол является мощным триазольным противогрибковым средством. Данный препарат является активным и при пероральном, и при местном применении. В некоторых случаях генаконазол превосходит другие противогрибковые средства, например, флуконазол и флуконазол. Генаконазол представляет собой рацемат – смесь R,R- и S,S-энантиомеров. На основании результатов серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* был сделан вывод о том, что R,R-энантиомер является активным и ответственным за противогрибковое действие препарата [29].

Еще одним противогрибковым средством, обладающим терапевтически более активным R-энантиомером, является миконазол. Данный препарат повреждают грибковые организмы, препятствуя биосинтезу эргостерола. Установлено, что в отношении роста *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium chrysogenum* и *Aspergillus niger* биологическую активность проявляет R-энантиомер миконазола [30,31].

### **3. Лекарственные препараты с двумя биоактивными энантиомерами.**

Примером лекарственного средства данной группы является меторфан. Данный препарат является производным морфина, энантиомеры которого проявляют различные фармакологические и токсикологические эффекты [32]. Декстрометорфан широко используется в качестве ненаркотического противокашлевого средства, он не оказывает обезболивающего эффекта в терапевтической дозе. Левовращающий энантиомер, левометорфан, является сильным анальгетиком, и его применение строго контролируется в мире как наркотического средства.

Оба энантиомера эконазола обладают значительной биологической активностью. R-энантиомер эконазола показал более высокие значения ингибирования в отношении *Candida krusei*, тогда как для S-энантиомера эконазола более высокие значения ингибирования наблюдались в отношении *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium chrysogenum* и *Aspergillus niger* [31].

S-этодолак проявляет противовоспалительные эффекты, опосредованные ингибированием циклооксигеназы-2, и антиаллодинические эффекты, которые не зависели от ингибирования циклооксигеназы-2 [33]. В то же время R-этодолак демонстрирует гастропротекторные эффекты, которые могут способствовать низкой желудочно-кишечной токсичности рацемического этодолака. Оба энантиомера играют роль в эффективности и желудочно-кишечной безопасности этодолака.

Кроме того, произведена схожая классификация данных лекарственных средств по биоактивности их (+)- и (-)-изомеров (за исключением энантиомеров бензаеприла, валсартана, фенибута и эналаприла).

### **4. Анализ данных по биоактивности энантиомеров лекарств.**

На основании систематизированных данных было установлено, что большая часть лекарственных средств (55 препаратов из 100) из нашей выборки – это лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-

энантиомером. Терапевтическим эффектом у 31 лекарственного препарата обладают «правые» R-энантиомеры, у 14 лекарственных препаратов оба энантиомера обладают терапевтической эффективностью.

При анализе активности каждого энантиомера было установлено, что большинство S-форм лекарственных препаратов (69 из 100) обладает терапевтическим эффектом, в свою очередь, R-энантиомеры лекарственных средств почти в равных долях обладают терапевтическим эффектом (45 из 100) или являются неактивными или менее активными (43 из 100). Среди изомеров, вызывающих побочные действия, чаще встречаются R-формы лекарственных средств (12 из 100 R-форм и 4 из 100 S-форм).

В данной работе также была произведена классификация хиральных лекарств подборки по типу лекарственного средства. Лекарственные средства с активным «левым» S-энантиомером чаще являются гипотензивными, антиангинальными, антиаритмическими и анальгезирующими препаратами. В свою очередь, среди «правых» лекарственных средств чаще встречаются бронхолитические и противогрибковые средства.

На основании баз данных лекарственных препаратов [34-36] для лекарств подборки были установлены их мишени воздействия. Для 94 препаратов мишенями воздействия являются белки, для 3 лекарств мишень – ДНК, для 2 препаратов мишенями являются небольшие молекулы (протопорфирин IX, молекула меди). К сожалению, в использованных в данной работе базах данных нет информации о мишенях воздействия индакринона. Данный препарат является петлевым диуретиком, представляет собой рацемат [37]. R-энантиомер индакринона обладает мочегонной активностью, а S-энантиомер индуцирует секрецию мочевой кислоты [38].

### ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые была целенаправленно составлена и проанализирована подборка из ста хиральных лекарственных средств. Была произведена классификация препаратов по биоактивности R- и S-форм, типу лекарственного средства, мишени воздействия. Проведенный анализ лекарственных препаратов с позиции хиральности позволил установить, какая из форм лекарственных средств чаще оказывает терапевтическое воздействие. Также в работе были определены наиболее часто встречающиеся типы лекарственных средств для «правых» и «левых» препаратов. Кроме этого, для рассматриваемых препаратов были определены их мишени воздействия.

Настоящая работа является поисковой и феноменологический уровень исследования предполагает дальнейшее понимание симметричных основ молекулярных машин: ферментов, рецепторов аллостерической регуляции, так как именно лекарства являются одними из регуляторов молекулярных машин с точки зрения биофизики. В перспективе, нам предстоит выяснить соответствие между активными формами хиральных лекарств и знаками хиральности структур разного уровня биомакромолекул, являющихся непосредственными мишенями препаратов. Систематизированные в данной работе по знаку хиральности данные по сотне лекарств дают возможность развивать данное направление биофизической фармакологии для несравненно более успешного конструирования лекарственных препаратов.

#### Список литературы / References:

1. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. *Органическая химия: учебник*. М.: Бинум, 2005, 455 с. [Reutov O.A., Kurtz A.L., Butin K.P. *Organic chemistry: textbook*. Moskva: Binom 2005, 455 p. (In Russ.)]
2. Nguyen L.A., He H., Pham-Huy C. Chiral drugs: an overview. *International journal of biomedical science: IJBS*, 2006, vol. 2, no. 2, pp. 85-100.
3. Budau M., Hancu G., Rusu A., Carcu-Dobrin M., Muntean D.L. Chirality of Modern Antidepressants: An Overview. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 495-500. DOI: 10.15171/apb.2017.061
4. Cizmarikova R., Habala L., Valentova J., Markuliak M. Survey of Pharmacological Activity and Pharmacokinetics of Selected  $\beta$ -Adrenergic Blockers in Regard to Their Stereochemistry. *Applied Sciences*, 2019, vol. 9, p. 625. DOI: 10.3390/app9040625
5. Raikar P., Gurupadayya B., Koganti V.S. Recent Advances in Chiral Separation of Antihistamine Drugs: Analytical and Bioanalytical Methods. *Current drug delivery*, 2018, vol. 15, no. 10, pp. 1393-1410. DOI: 10.2174/1567201815666180830100015
6. Qin F., Wang X., Jing L., Pan L., Cheng M., Sun G., Li F. Bidirectional chiral inversion of trantinterol enantiomers after separate doses to rats. *Chirality*, 2013, vol. 25, no. 12, pp. 934-938. DOI: 10.1002/chir.22236
7. Tverdislov V.A. Chirality as a Primary Switch of Hierarchical Levels in Molecular Biological Systems. *Biophysics*, 2013, vol. 58, no. 1, pp. 128-132. DOI: 10.1134/S0006350913010156
8. Tverdislov V.A., Malyshko E.V. On regularities in the spontaneous formation of structural hierarchies in chiral systems of nonliving and living matter. *Physics Uspekhi*, 2019, vol. 62, no. 4, pp. 354-363. DOI: 10.3367/UFNe.2018.08.038401
9. Tverdislov V.A., Malyshko E.V. Chiral Dualism as an Instrument of Hierarchical Structure Formation in Molecular Biology. *Symmetry*, 2020, vol. 12, p. 587. DOI: 10.3390/sym12040587
10. Souza M., Marques M.P., Duarte G., Lanchote V.L. Analysis of bupivacaine enantiomers in plasma as total and unbound concentrations using LC-MS/MS: Application in a pharmacokinetic study of a parturient with placental transfer. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2019, vol. 164, pp. 268-275. DOI: 10.1016/j.jpba.2018.10.040
11. Wang Y., Zhou J., Han Q., Chen Q., Guo L., Fu Y. Chiral Recognition of Penicillamine Enantiomers Based on DNA-MWNT Complex Modified Electrode. *Electroanalysis*, 2012, vol. 24, no. 7, pp. 1561-1566. DOI: 10.1002/elan.201200010

12. Van Wart S.A., Mager D.E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of stereoisomeric drugs. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. New York: CRC Press, 2012, 322 p.
13. Hancu G., Budau M., Kantor L.K., Carje A. Cyclodextrine screening for the chiral separation of amlodipine enantiomers by capillary electrophoresis. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 2015, vol. 5, no. 1, p. 35-40. DOI: 10.5681/apb.2015.005
14. Dalal J., Mohan J.C., Iyengar S.S., Hiremath J., Sathyamurthy I., Bansal S., Kahali D., Dasbiswas A. S-Amlodipine: An Isomer with Difference-Time to Shift from Racemic Amlodipine. *International journal of hypertension*, 2018, article ID 8681792. DOI: 10.1155/2018/8681792
15. Gonzalez J.P., Clissold S.P. Ocular levobunolol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, 1987, vol. 34, no. 6, pp. 648-661. DOI: 10.2165/00003495-198734060-00002
16. Shrivastav P.S., Buha S.M., Sanyal M. Detection and quantitation of  $\beta$ -blockers in plasma and urine. *Bioanalysis*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 263-276. DOI: 10.4155/bio.09.184
17. Fernandez C., Martin C., Gimenez F., Farinotti R. Clinical Pharmacokinetics of Zopiclone. *Clinical Pharmacokinetics*, 1995, vol. 29, pp. 431-441. DOI: 10.2165/00003088-199529060-00004
18. Zaazaa H.E., Salama N.N., Abd El Halim L.M., Salem M.Y., Abd El Fattah L.E. Thin-Layer Chromatographic Enantioseparation of Ofloxacin and Zopiclone using Hydroxy-Propyl-Beta-Cyclodextrin as Chiral Selector and Thermodynamic Studies of Complexation. *JPC-J Planar Chromat*, 2014, vol. 27, pp. 166-173. DOI: 10.1002/chir.22536
19. Franks M.E., Macpherson G.R., Figg W.D. Thalidomide. *Lancet*, 2004, vol. 363, no. 9423, pp. 1802-1811. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16308-3
20. Knobloch J., Jungck D., Koch A. The Molecular Mechanisms of Thalidomide Teratogenicity and Implications for Modern Medicine. *Current molecular medicine*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 108-117. DOI: 10.2174/1566524017666170331162315
21. Tokunaga E., Yamamoto T., Ito E., Shibata N. Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers. *Scientific reports*, 2018, vol. 8, no. 1, p. 17131. DOI: 10.1038/s41598-018-35457-6
22. Mori T., Ito T., Liu S., Ando H., Sakamoto S., Yamaguchi Y., Tokunaga E., Shibata N., Handa H., Hakoshima T. Structural basis of thalidomide enantiomer binding to cereblon. *Scientific reports*, 2018, vol. 8, no. 1, p. 1294. DOI: 10.1038/s41598-018-19202-7
23. Beng H., Zhang H., Jayachandra R., Li J., Wu J., Tan W. Enantioselective resolution of Rac-terbutaline and evaluation of optically pure R-terbutaline hydrochloride as an efficient anti-asthmatic drug. *Chirality*, 2018, vol. 30, no. 6, pp. 759-768. DOI: 10.1002/chir.22846
24. Jacobson G.A., Raidal S., Robson K., Narkowicz C.K., Nichols D.S., Haydn Walters E. Bronchopulmonary pharmacokinetics of (R)-salbutamol and (S)-salbutamol enantiomers in pulmonary epithelial lining fluid and lung tissue of horses. *British journal of clinical pharmacology*, 2017, vol. 83, no. 7, pp. 1436-1445. DOI: 10.1111/bcp.13228
25. Funck-Brentano C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of d-sotalol and d,l-sotalol. *European heart journal*, 1993, vol. 14 (Supplement H), pp. 30-35. DOI: 10.1093/eurheartj/14.suppl\_h.30
26. Waldo A.L., Camm A.J., deRuyter H., Friedman P.L., MacNeil D.J., Pauls J.F., Pitt B., Pratt C.M., Schwartz P.J., Veltri E.P. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival with Oral d-Sotalol. *Lancet*, 1996, vol. 348, no. 9019, pp. 7-12. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)02149-6
27. Godbillon J., Richard J., Gerardin A., Meinertz T., Kasper W., Jähnchen E. Pharmacokinetics of the enantiomers of acenocoumarol in man. *British journal of clinical pharmacology*, 1981, vol. 12, no. 5, pp. 621-629. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb01280.x
28. Meinertz T., Kasper W., Kahl C., Jähnchen E. Anticoagulant activity of the enantiomers of acenocoumarol. *British journal of clinical pharmacology*, 1978, vol. 5, no. 2, pp. 187-188. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1978.tb01622.x
29. Kim H., Radwanski E., Lovey R., Lin C.C., Nomeir A.A. Pharmacokinetics of the active antifungal enantiomer, SCH 42427 (RR), and evaluation of its chiral inversion in animals following its oral administration and the oral administration of its racemate genaconazole (RR/SS). *Chirality*, 2002, vol. 14, no. 5, pp. 436-441. DOI: 10.1002/chir.10114
30. Cai X.J., Xu X.Z., Pan C.X. Study of Optical Isomer Separation of Chiral Antifungal Drugs Tetramisole, Miconazole, and Paclitaxel on Two Chiral Stationary Phases. *Analytical Letters*, 2005, vol. 38, no. 7, pp. 1149-1157. DOI: 10.1081/AL-200057224
31. Mangas-Sanchez J., Busto E., Gotor-Fernandez V., Malpartida F., Gotor V. Asymmetric chemoenzymatic synthesis of miconazole and econazole enantiomers. The importance of chirality in their biological evaluation. *The Journal of organic chemistry*, 2011, vol. 76, no. 7, pp. 2115-2122. DOI: 10.1021/jo102459w
32. Tedesco D., Di Pietra A.M., Rossi F., Garagnani M., Del Borrello E., Bertucci C., Andrisano V. Determination of dextromethorphan and levomethorphan in seized heroin samples by enantioselective HPLC and electronic CD. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2013, vol. 81-82, pp. 76-79. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.03.024
33. Inoue N., Nogawa M., Ito S., Tajima K., Kume S., Kyoji T. The enantiomers of etodolac, a racemic anti-inflammatory agent, play different roles in efficacy and gastrointestinal safety. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 2011, vol. 34, no. 5, pp. 655-659. DOI: 10.1248/bpb.34.655
34. Wishart D.S., Feunang Y.D., Guo A.C., Lo E.J., Marcu A., Grant J.R., Sajed T., Johnson D., Li C., Sayeeda Z., Assempour N., Iynkkaran I., Liu Y., Maciejewski A., Gale N., Wilson A., Chin L., Cummings R., Le D., Pon A.,

Knox C., Wilson M. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*, 2017, vol. 46, pp. D1074-D1082. DOI: 10.1093/nar/gkx1037

35. Tang J., Tanoli Z.U., Ravikumar B., Alam Z., Rebane A., Vaha-Koskela M., Peddinti G., van Adrichem A.J., Wakkinen J., Jaiswal A., Karjalainen E., Gautam P., He L., Parri E., Khan S., Gupta A., Ali M., Yetukuri L., Gustavsson A.L., Seashore-Ludlow B., Hersey A., Leach A.R., Overington J.P., Repasky G., Wennerberg K., Aittokallio T. Drug Target Commons: A Community Effort to Build a Consensus Knowledge Base for Drug-Target Interactions. *Cell chemical biology*, 2018, vol. 25, no. 2, pp. 224-229. e2, DOI: 10.1016/j.chembiol.2017.11.009

36. Wang Y., Zhang S., Li F., Zhou Y., Zhang Y., Wang Z., Zhang R., Zhu J., Ren Y., Tan Y., Qin C., Li Y., Li X., Chen Y., Zhu F. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics. *Nucleic acids research*, 2020, vol. 48, no. D1, pp. D1031-D1041. DOI: 10.1093/nar/gkz981

37. Vlasses P.H., Rotmensch H.H., Swanson B.N., Irvin J.D., Johnson C.L., Ferguson R.K. Indacrinone: natriuretic and uricosuric effects of various ratios of its enantiomers in healthy men. *Pharmacotherapy*, 1984, vol. 4, no. 5, pp. 272-277. DOI: 10.1002/j.1875-9114.1984.tb03374.x

38. Davies N.M., Teng X.W. Importance of chirality in drug therapy and pharmacy practice: Implications for psychiatry. *Advances in Pharmacy*, 2003, vol. 1, no. 3, pp. 242-252.

## RELATIONSHIP BETWEEN CHIRALITY AND BIOACTIVITY OF DRUGS

Semenova E.V., Malyshko E.V., Tverdislov V.A.

Lomonosov Moscow State University

*Leninskie gory 1, bld.2, Moscow, 119234 Russia; e-mail: k.semenova99@gmail.com*

**Abstract.** Although enantiomers of drugs have identical physicochemical properties in an isotropic medium, they can exhibit completely different biological activities. It is crucial to take into account the peculiarities of the interaction of isomers with asymmetric compounds of the body when creating drugs, since it may turn out that one form of a drug has a therapeutic effect, while the other is not absorbed, is less active, or even causes serious complications, being toxic to the body. The bioactivity of enantiomers, their pharmacodynamics and pharmacokinetics, the process of chiral inversion of optical isomers in living systems are being intensively studied at present. Differences in the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enantiomers are determined by their specific interactions with chiral biomacromolecules. Elucidation of the nature of the chiral-hierarchical structure of target biomacromolecules and the symmetry structure of drugs is aimed at establishing the consistency and chiral correspondences of drugs and targets.

**Key words:** *chirality; enantiomers, chiral drugs, stereospecificity, structure hierarchies.*