ВЫЙТИ ЗА РАМКИ КАНОНОВ

Часть 2

Рассказывает создатель первой реакции клик-химии, профессор Университета Южной Калифорнии, действительный член Американского института медицинской и биологической инженерии AIMBE Валерий Валерьевич Фокин

Мы продолжаем* разговор с Валерием Валерьевичем Фокиным, изобретателем реакции азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого медью (I) (CuAAC). Во второй части интервью мы затронули вопросы, связанные с новыми исследованиями ученого, в частности – в области синтеза антагонистов опиоидных рецепторов и исследований эндоканнабиноидной системы, реакций сульфофторидного обмена (SuFEx) и проблем создания ковалентных лекарственных препаратов.

Валерий Валерьевич, в каких направлениях вы работаете сегодня?

Самая глубокая и интересная для меня область – исследования химических процессов на границе раздела фаз: между водой и нерастворимым в воде веществом. Можно бесконечно копать, просто пытаясь разобраться, что же на самом деле представляет собой поверхность воды: почему на границе раздела фаз, на поверхности капли изменяется селективность, существенно возрастает скорость реакций? Это очень тонкие аспекты, и они сложно предсказуемы. Более того, реакции, происходящие в каплях, в гетерогенных нерастворимых средах, мало описаны.

Почему природа выбрала воду как основу жизни понятно – просто другого настолько доступного, удобного и универсального растворителя не было. Но для ученых, химиков в том числе, безусловно интересно, какие функции в живых средах выполняют гетерогенные, нерастворимые фазы, прежде всего мембраны, которые сыграли ключевую роль в зарождении жизни на планете. Появились мембраны – возникли клетки и связанные с ними градиенты, началась утилизация энергии организмами. Именно появлению мембран мы обязаны зарождением жизни как таковой. Поэтому процессы на границе фаз важны не только с позиции химии, но и как очень-очень фундаментальный вопрос гетерогенности в живых системах.

Как часть этой работы можно рассматривать наши исследования в области опиоидных рецепторов. Это сложные для изучения мембранные белки поскольку их структура описана недостаточно хорошо. И ведут они себя иначе, чем растворимые белки, ферменты. В этом направлении нами получены весьма интересные результаты, в том числе с практической точки зрения. В част-

* См. Фокин В.В. Выйти за рамки канонов. Часть 1. // Лаборатория и производство. 2025. №2–3 (32). С. 8–18.

DOI: 10.32757/2619-0923.2025.5-6.34.8.14

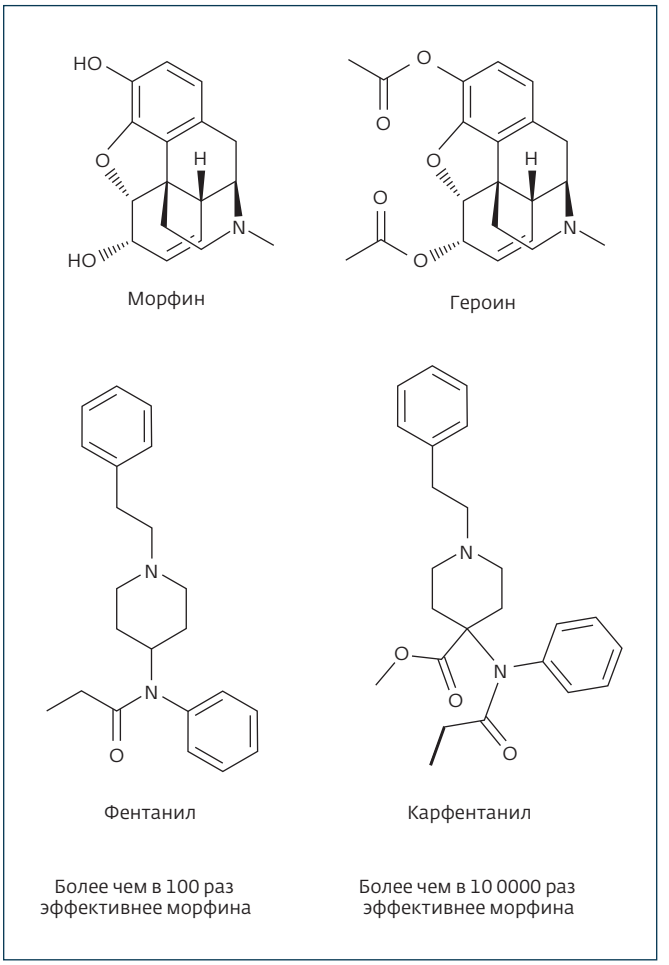

Рис.1. *Агонисты опиоидных рецепторов*

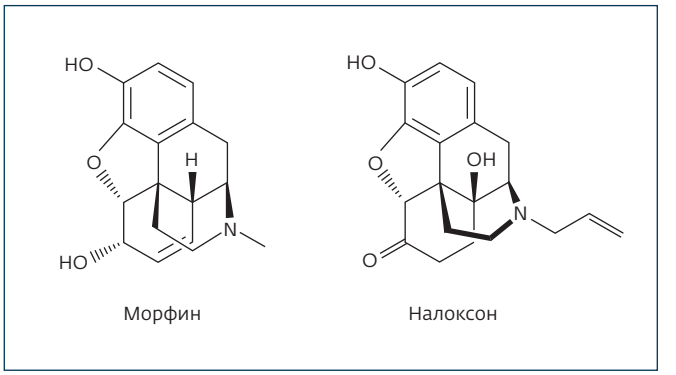

Рис.2. *Структурно налоксон очень близок к морфину*

ности, мы занимаемся целевой разработкой лигандов для опиоидных и каннабиноидных рецепторов.

На что направлены ваши работы в области опиоидных рецепторов?

Одна из задач состояла в получении надежного антагониста опиоидных рецепторов, в частности μ-рецепторов. Опиоиды – класс веществ, хорошо известный в медицинской, и, к сожалению, не только в медицинской практике. Самое первое выделенное природное соединение этого класса – морфин, один из основных алкалоидов опиума. Он использовался в медицине в начале XIX века, но затем был запрещен из-за очень высокой вероятности возникновения зависимости. Первое из синтезированных производных морфина – диацетилморфин – в качестве медицинского препарата получил сотрудник компании Bayer Феликс Хоффман, используя ацетилирование. В 1898 году Bayer начала его продажи под торговым названием "Героин". Он намного лучше морфина проникает через гематоэнцефалический барьер и, как тогда представлялось, не вызывает привыкания и эйфории. Героин использовали даже как лекарство от кашля, в том числе детское. Тревогу забили позднее.

Более современные представители синтетических опиоидов существенно отличаются по своей структуре. Например, фентанил, который почти в 100 раз эффективнее морфина, на него совсем не похож, но связывается с теми же опиоидными рецепторами. И это не аллостерическое взаимодействие, не какой-то эффект дополнительных связей – мы явно видим устойчивую кристаллическую структуру комплекса. Более сложное соединение – карфентанил – при схожести с фентанилом стократно превосходит его по эффективности. Это вещество ветеринарного и специального назначения, оно не применяется на людях ни в каком виде, поскольку его смертельная концентрации исчисляется микрограммами.

Очевидно, раз подобные вещества существуют и используются, необходим антидот – средство, быстро и необратимо нейтрализующее действие опиоидов как в клинических, так и, к сожалению, в рекреационных условиях. С 1971 года для этого применяют налоксон. Он запатентован в 1961 году, 10 лет назад включен Всемирной организацией здравоохранения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Структурно налоксон очень близок к морфину – лишь вместо гидроскигсигруппы находится оксогруппа и, что очень важно, сформирован третичный спирт – водород заменен на гидроксильную группу. Но этого оказалось достаточно, чтобы вместо агониста опиоидного рецептора получился его антагонист. Налоксон, в силу своей структурной схожести с морфином, воздействует на μ-рецепторы по конкурентному механизму. Его эффект проявляется очень быстро – простой назальный спрей или инъекция приводят человека в чувство буквально через 15–30 секунд. Но, к сожалению, эффект длится очень недолго, период полураспада составляет около

90 минут. Более того, рецепторы становятся чувствительными и больше не реагируют на лечение налоксоном, что критично при накоплении опиоидов в организме либо при повторной наркотизации.

Соответственно, необходимо вещество, существенно превосходящее налоксон по продолжительности действия. Мы предложили подход, который привел к практическому результату.

В чем состояла ваша идея?

Тут необходимо сделать небольшое отступление. С точки зрения фундаментальной науки все лекарства можно разделить на ковалентные и не ковалентные. В основном лекарства связываются со своей мишенью не ковалентно. Такая связь обычно недолговечна, что снижает эффективность препаратов. Ковалентные же лекарства необратимо присоединяются к своему объекту, например к рецептору, и навсегда деактивируют его.

Самым первым ковалентным препаратом, вероятно, была ацетилсалициловая кислота (аспирин). Целебные свойства ее предшественника, салициловой кислоты, точнее – содержащих ее растений, прежде всего коры ивы, были известны с глубокой древности. Еще в V веке до н.э. их описал Гиппократ. В 1897 году сотрудник компании Bayer Феликс Хоффман (тот самый, который синтезировал героин) сам, либо под руководством Артура Айхенгрюна впервые получил ацетилсалициловую кислоту в форме, пригодной для медицинского применения. Тогда же Bayer зарегистрировала этот препарат под торговым названием "Аспирин". В 1971 году британский фармаколог Джон Вейн продемонстрировал, что ацетилсалициловая кислота дезактивирует циклооксигеназы, всего лишь ацетилируя в этих ферментах один фрагмент серина. Но в результате подавляется синтез лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов, из-за чего нарушается воспалительный цикл. За это открытие Вейну в 1982 году присудили Нобелевскую премию по медицине.

Другой, не менее яркий пример – пенициллин, антибиотик, полученный в 1928 году А.Флемингом. Этот бета-лактам ковалентно модифицирует белок, участвующий в синтезе клеточной стенки бактерий.

Однако при применении ковалентных препаратов существует проблема: если сделана ошибка, она необратима. Если уж сформировалась ковалентная связь, то и связанный с ней побочный эффект остается навсегда, точнее – на время жизни мишени, пока, например, не завершится новый цикл экспрессии белков. Поэтому фармацевтическая промышленность, да и медицинская химия в целом, к этим препаратам всегда относились с осторожностью. А получить селективный ковалентный препарат непросто. Поэтому неудивительно, что эта область развивалась не слишком активно. И в основном в направлении онкологии, начиная со фторурацила, где на побочные эффекты можно было поначалу закрыть глаза.

Конечно, удалось получить и ряд других ковалентных лекарств, обладающих высокой селективностью и способных обеспечить клинический эффект, не причинив слишком большого вреда пациенту. Например, клопидогрел, который используется для предотвращения образования тромбов – и в профилактических целях, и при некоторых заболеваниях сердца. Известны ковалентные противовирусные препараты. Последний из них – нирматрелвир, разработанный компанией Pfizer, ковалентный ингибитор вирусной протеазы, связывающийся непосредственно с каталитически активным остатком цистеина. Он является компонентом пакслови́да, единственного на данный момент в США и Западной Европе и все еще эффективного против новых штаммов препарата для лечения CONID-19.

Но остается открытым вопрос: как направленно решать проблему селективности ковалентных лекарственных средств? Над этой проблемой работает ряд научных групп.

В чем заключался ваш подход?

Мы предположили, что селективности можно достичь, разделив процесс связывания действующего вещества с мишенью на два этапа. Сначала происходит обратимая реакция между лигандом и мишенью. Взаимодействие должно быть достаточно сильным, тут важно, чтобы на какое-то время создавалась необходимая концентрация комплекса лиганда с мишенью. А на второй стадии должна формироваться ковалентная связь – за счет определенных условий, присущих именно данной мишени. Иначе комплекс либо распадется, либо, что гораздо хуже, лиганд начнет взаимодействовать с другими молекулами. Собственно, это простая кинетика: если есть двухстадийная реакция, одна из стадий которой обратима, можно создавать условия равновесия либо смещать процесс в нужную сторону, если константа скорости второй реакции становится сравнимой с константой скорости первой.

Какие могут быть условия необратимого связывания? Например, непосредственная близость молекул и их правильная взаимная ориентация. Константа скорости реакции исходных компонентов может быть низкой, но возрастать при их сближении. Если же они находятся просто в растворе, но в достаточно низких концентрациях и неправильно сориентированы, то реагировать друг с другом они не будут. В этом как раз состоит вопрос к химикам: какие функциональные группы можно выбрать для подобной связи, какие структуры исходного

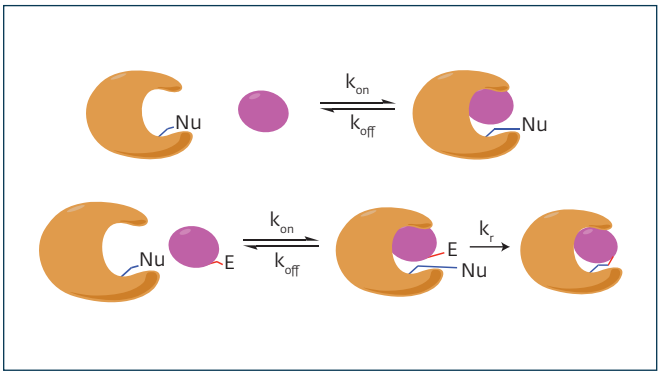

Рис.3. *Селективность ковалентных лекарств как явление кинетики*

белка можно использовать как реакционноспособную группу?

В поисках ковалентного антагониста опиоидных рецепторов мы выбрали именно такой подход. В 2012–2014 годах в другом контексте мы начали рассматривать производные оксофторида серы (VI) (сульфурилфторид SO_2F_2) и его монофторированные производные – фторсульфаты и фторсульфонаты (сульфонилфториды RSO_2F, сульфамоилфториды R_2NSO_2F и фторсульфаты $ROSO_2F$) [1–3]. Сульфурилфториды – одни из немногих электрофилов, которые совершенно не реакционноспособны в воде, не подвержены гидролизу и не являются галогенирующими агентами. Однако они способны взаимодействовать с другими молекулами в присутствии сильноосновного катализатора. Реакции присоединения на основе SO_2F_2 получили название реакций сульфофторидного обмена (SuFEx – sulfur(VI) fluoride exchange), их даже называют еще одним классом реакций клик-химии. Мы исследовали такие реакции с рядом веществ, в частности с фенолами.

С другой стороны, что такое μ-рецепторы? Это специфические белки. А что есть в белках? Амины, спирты, фенолы. В частности, в состав многих белков входит тирозин – ароматическая аминокислота. В тирозине присутствует фенольная группа, привлекательная своей нуклеофильностью.

Таким образом, у нас есть две функциональные группы – нуклеофильная фенольная и электрофильная фторсульфатная, которые в обычных условиях друг с другом абсолютно не реагируют. Но, в принципе, могут, причем ковалентно, если окажутся в непосредственной близости друг от друга и правильно сориентированными.

Наша идея была очень проста. Если к каркасу типа налоксона присоединить через какой-нибудь линкер реакционноспособную электрофильную группу SO_2F и если нам повезет найти в рецепторе тирозин и он будет расположен правильно, у нас сложатся необходимые условия. Как видите, сплошные "если". Нам повезло, одним из компонентов μ-рецепторов оказался тирозин Tyr-150.

У нас был налоксон, который достаточно хорошо связывается с целевым белком. То есть выполняется первый этап – возникает нековалентное взаимодействие, позволяющее создать достаточно высокую концентрацию интрамедиата с достаточным временем жизни. А дальше, в силу соблюдения условий близости и взаимной ориентации, происходит необратимая реакция между фенолами в остатках тирозина и группой SO_2F, связанной с налоксоном. В результате образуется ковалентный аддукт – устойчивый комплекс, навсегда бло-

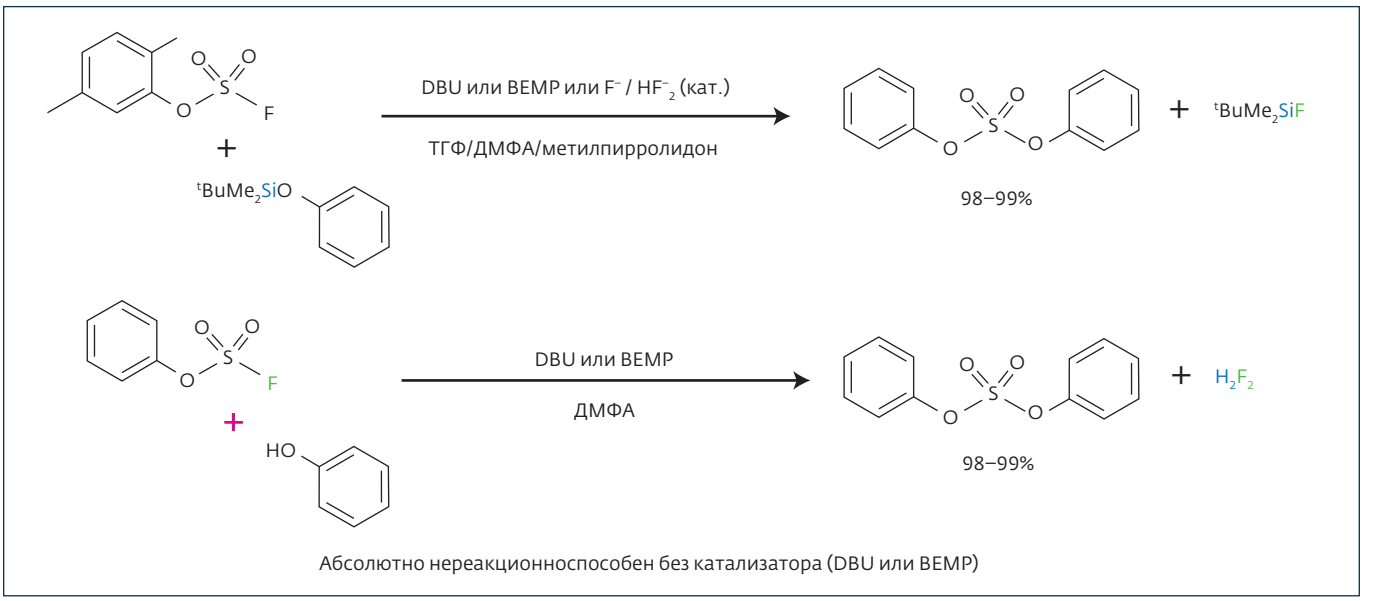

Рис.4. *Реакционная способность фторсульфатов и фторсульфонатов*

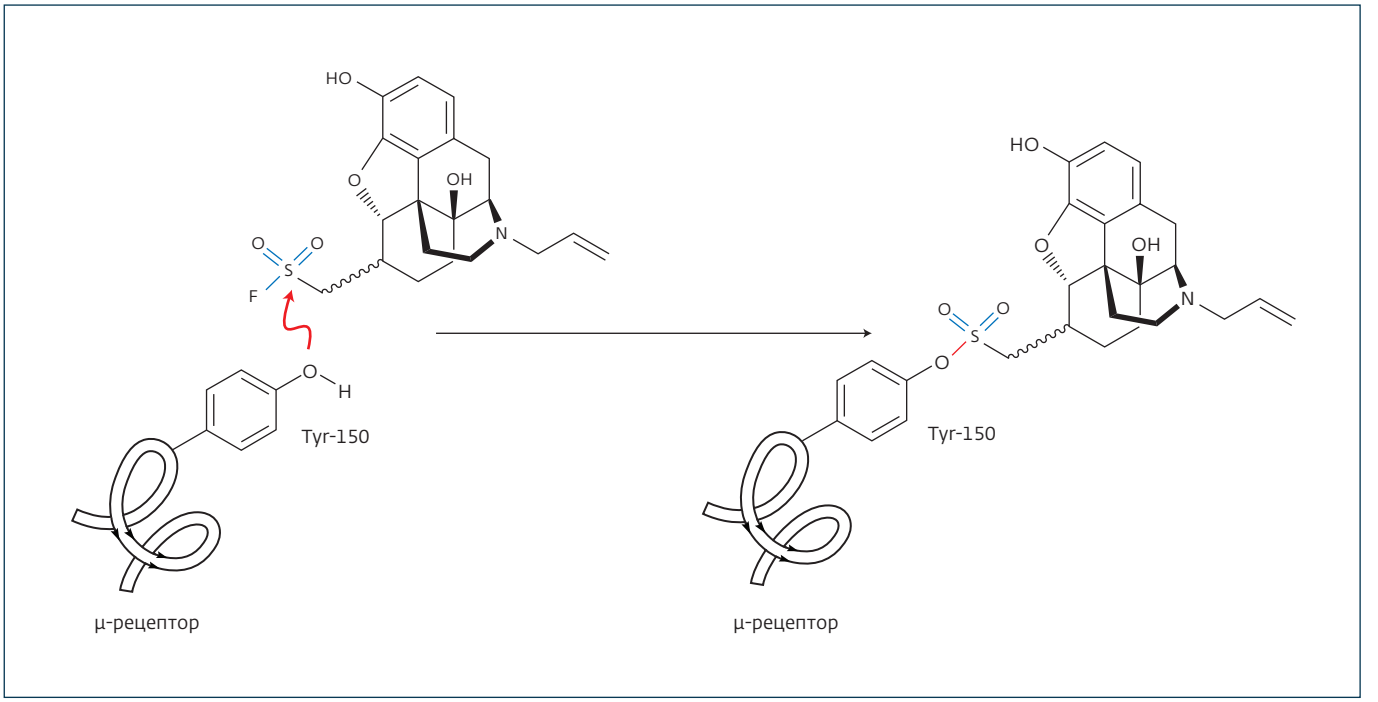

Рис.5. *Формирование ковалентной связи налоксона с μ-рецептором через линкер SO_2F*

кирующий рецептор и не вызывающий его включения. В результате у организма не будет ответа ни на какие опиоиды. Таким образом, мы получили требуемый антагонист μ-рецепторов, цель была достигнута [4].

Как видите, все относительно тривиально. Однако потребовался почти год, чтобы завершить этот относительно простой синтез. Зато мы получили мультиграммовые количества препарата для дальнейших исследований. Первые же биохимические анализы на изолированных рецепторах показали, что модифицированный препарат действительно связывается с μ-рецепторами. Причем довольно эффективно – практически с той же скоростью, что и фентанил, может, чуть ниже. И комплексы остаются устойчивы как минимум 48 часов. Но это всего лишь биохимический анализ. Для выбора подходящего препарата нужны эксперименты с животными.

Первые же опыты с мышами в течение недели дали позитивный результат. Мыши после введения нашего антидота становились нечувствительными к любому действию морфина или фентанила не менее чем на два-три дня – примерно столько времени занимает повторная экспрессия новых рецепторов. Можно ввести мыши 10-кратную смертельную дозу фентанила, а она его вообще не заметит. Обычно летальный эффект опиоидных наркотиков связан с подавлением дыхательной активности. Умирают не от остановки сердца – в большинстве случаев прекращается дыхание, затем наступает метаболический ацидоз и смерть. Очевидно, если мы даем подопытным мышам фентанил, а частота их дыхания не изменяется, значит, наш антидот действует.

Конечно под воздействием такого препарата больше нельзя обезболить. Но можно спасать тех, кто подвергся воздействию экстремально высоких уровней фентанила и других опиоидов. И что очень важно, можно профилактически ввести наше вещество и сделать пациента временно невосприимчивым к любым опиоидам или опиоидным лигандам как минимум на три дня. Наш препарат был лицензирован фармацевтической компанией, и сейчас он находится на клинической стадии исследований.

Кроме клинических применений, препарат имеет и научное значение. Это интересный инструмент для исследования функций как опиоидных рецепторов, так и всей нейрофизиологической деятельности в целом. Ведь опиоидные рецепторы – это непростой класс рецепторов, включающий несколько типов. Они ответственны не только за передачу болевых ощущений, но и за дисфоричные, эйфоричные эффекты и так далее. Это достаточно сложная физиология.

С данной темой органически связана совсем новая для нас область – исследования липидных сигналов. Мы знаем, что липидные сигналы существуют. Их роль в организме большей частью связывают с регуляцией воспалительных процессов. Но так ли это на самом деле? И как их использует нервная система в нейрорегуляции, в регуляции нейроваскулярной деятельности? Для нас это новый, очень интересный и необычный предмет изучения.

Расскажите подробнее, что такое липидные сигналы и почему они столь интересны?

Липидная сигнальная система является относительно новым и малоизученным объектом исследований. Клеточные липиды выполняют в организме важнейшие сигнальные функции и выступают регуляторами целого ряда внутриклеточных, мембранно-связанных процессов. Липидные медиаторы контролируют процессы синаптических транзакций, апоптоз и пролиферацию клеток, транскрипцию генов и многое другое. В частности, они играют огромную роль в управлении таким иммунным механизмом, как воспаление.

Известно множество биологически активных липидов, в частности производных 20-атомных полиненасыщенных жирных кислот. Это простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, липоксины. Один из наиболее известных классов таких липидов – эйкозаноиды, производные арахидоновой кислоты. Однако уже выявлены и неизвестные ранее производные докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот – резольвины, протектины, маресины.

Одна из наиболее известных и в то же время малоизученных разновидностей липидной сигнальной системы – эндоканнабиноидная система (ЭКС). Она названа так, поскольку связана с рецепторами, реагирующими на биологически активные вещества, содержащиеся в конопле – каннабисе. Все известные эндоканнабиноиды (ЭКБ) имеют липидную природу, являясь производными арахидоновой кислоты, т.е. относятся к эйкозаноидам.

Биохимией воспалительных процессов я занимался еще при подготовке диссертации и не утратил интереса к этой области и в целом к тому, как работают наши врожденные системы регуляции. Мне, как химику, очень любопытно, почему многие из молекул, задействованных в процессах нейрорегуляции, сродни тем, которые используются в регуляции воспалительных процессов. Почему природа выбрала именно эти молекулы? Обычно она не выбирает, а использует то, что есть, по всем назначениям – там нет никакого умного дизайна.

ЭКС эволюционно одна из самых первых нейрорегуляторных систем живых организмов. Она присутствует у всех, начиная с простейших, обеспечивает гомеостаз не только центральной нервной (ЦНС), но и сердечно-сосудистой системы, контролирует воспалительные процессы, а также сон, аппетит, память, реакцию на стрессы. Она напрямую связана с нейрогенерацией и с такими процессами, как старение, клеточный стресс и др., которые мы пока недостаточно хорошо понимаем.

Это направление логично связывает мое далекое прошлое с тем, что мы делаем сейчас, когда у нас появились возможности заниматься биофизиологией на совершенно новом уровне. И благодаря новым инструментам, и используя новую, разработанную нами же химию.

Почему же, играя столь важную роль, эндоканнабиноидная система остается малоизученной?

Каннабис как медицинское средство хорошо известен тысячи лет. Старейшая в мире китайская фармакопея Бэнь цао цзин, датируемая 2700 годом до н.э., сообщает о его применении при ревматических болях, расстройствах желудочно-кишечного тракта, женской репродуктивной системы. Однако с начала XX века каннабис оказался под запретом, в том числе в биомедицинских исследованиях. Если опиоиды глубоко изучались и используются в фармакологии, то каннабиноиды были и зачастую остаются запрещенными препаратами. Даже после легализации фитоканнабиноидов во многих странах мира. Конечно, можно долго рассуждать, почему это так и что на самом деле подобные запреты – это больше финансовый инструмент, нежели защита от вредного влияния. Но в результате сегодня мы плохо понимаем физиологическую роль эндоканнабиноидной системы в регуляции процессов жизнедеятельности [5].

Хотя первое активное вещество – каннабидиол – было выделено из каннабиса еще в конце XIX века, детально его изучила группа Роджера Адамса только в 1940 году. Лишь в 1964 году Рафаэль Мешулам выделил основное психотропное соединение из ливанской конопли – дельта-9-тетрагидроканнабинол (Δ9-ТГК) и описал его стереохимическую структуру. И только в 1988 году группа Алинн Хаулетт выявила первый каннабиноидный рецептор CB1 в мозгу крысы, а в 1990-м он был клонирован в лаборатории Тома Боннера. Дальнейшие исследования показали, что CB1 присутствует в коре головного мозга, гиппокампе, базальных ганглиях и мозжечке. Данные области ответственны за мотивацию и когнитивные способности человека. Это объясняет такие физиологические реакции на потребление Δ9-ТГК и активацию CB1, как снижение стресса, повышение аппетита и эйфорию. В 1993 году в Лаборатории молекулярной биологии в Кембридже впервые клонировали рецептор CB2. В основном CB2 сосредоточены в иммунных клетках, но выявлено их присутствие в селезенке, тимусе, миндалинах, костном мозге, поджелудочной железе, в тучных клетках, периферических лейкоцитах крови. Присутствует CB2 и в ЦНС, где регулирует синаптическую пластичность.

Каннабиноидные рецепторы были обнаружены благодаря их сродству к Δ9-ТГК – собственно, потому их и назвали "каннабиноидными". В целом CB1 и CB2 – это трансмембранные рецепторы, связанные с G-белками нескольких типов. Раз есть рецепторы, должны быть и эндогенные медиаторы. Их обнаружила группа Р.Мешулама. В 1992 году был

выделен N-арахидоноилэтаноламин (этаноламид арахидоновой кислоты), названный анандамидом (AEA), а в 1995 году – 2-арахидоноилглицерин (2-АГ). Эти соединения относятся к эйкозаноидам.

В чем особенность ЭКС как нейрорегулятивной системы?

Эндоканнабиноиды липофильны и, в отличие от большинства нейротрансмиттеров, не накапливаются в везикулах, а синтезируются "по требованию" из мембранных фосфолипидов. Это происходит в результате повышения внутриклеточного уровня ионов Ca^{2}+ в постсинаптическом участке в ответ на стимуляцию нейронов. Примечательно, что действие ЭКБ, как правило, пресинаптическое, а не постсинаптическое, т.е. сигнал распространяется не от аксона одного нейрона к синапсу другого, а в противоположную сторону, навстречу основному пути возбуждения. Такой механизм, называемый ретроградным, по сути реализует обратную связь в системе передачи нервных сигналов. Достигнув своего целевого участка, ЭКБ ретроградно связываются с рецепторами CB1, подавляя высвобождение основных нейромедиаторов. В результате ингибируется, например, синтез глутаминовой или гамма-аминомасляной кислот. После достижения желаемого гомеостатического ответа AEA и 2-AG удаляются из синапса и разрушаются соответствующими ферментами. В частности, так ЭКС защищает нейроны от эксайтотоксичности – гибели за счет аномального увеличения в них ионов Ca^{2}+ под воздействием глутаминовой кислоты.

Одно из основных эволюционных предназначений эндоканнабиноидной системы – защитный механизм от страха, тревоги и стресса. Эти механизмы – неотъемлемая часть инстинкта выживания. Однако постоянное воздействие на мозг хронического стресса приводит к снижению чувствительности сигнальных рецепторов CB1. В результате меняется ряд нейроповеденческих реакций, включая тревожность, проблемы с памятью, чувствительность к боли и умение справляться с трудностями. Хронический стресс может вызывать или усугублять различные психические расстройства, включая шизофрению и тяжелое депрессивное расстройство. Все это делает эндоканнабиноидные рецепторы привлекательной мишенью при поиске лекарств для многих неврологических заболеваний. И требует глубокого изучения биохимии ЭКС.

Особый интерес представляет взаимодействие между эйкозаноидной и эндоканнабиноидной сигнальными системами. Традиционно они изучались отдельно, несмотря на множество факторов, указывающих на их связь. Прежде всего, и эндогенные каннабиноиды, и другие эйкозаноиды синтезируются из арахидоновой кислоты. Причем их синтез инициируется липазами, которые реагируют на одни и те же вторичные мессенджеры. Значит, они активируются одновременно. Интересно, что эндоканнабиноиды могут быть преобразованы в ряд простаноидов – из 2-АГ формируются сложные эфиры простагландина-глицерина, а из AEA – простагландин-этаноламиды (простамиды). Однако роль этих механизмов в жизнедеятельности человека исследована недостаточно глубоко.

Совершенно очевидно, что ЭКС является привлекательной мишенью для лечения различных заболеваний, особенно со стороны центральной нервной системы. Как и ранее в случае с опийным маком, изучение активного компонента каннабиса пролило свет на эндогенную систему, которая контролирует различные нейробиологические функции. Это открывает широкие перспективы для разработки новых фармацевтических препаратов. А опыт многотысячелетнего применения фитоканнабиноидов свидетельствует об их хорошем профиле безопасности. Тем не менее в изучении каннабиноидов в качестве терапевтических средств достигнут относительно небольшой прогресс. И это прискорбно, поскольку на поиски новых препаратов тратятся огромные средства при достаточно низком практическом выходе, но игнорируется огромное перспективное направление. С другой стороны, это открывает широкие перспективы как перед исследователями, так и перед фармакологической промышленностью в целом. И именно поэтому данное направление мне крайне интересно.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Dong J.**, **Sharpless K.B.**, **Kwisnek L.** et al. SuFEx-Based Synthesis of Polysulfates // Angew. Chem. Int. Ed. 2014. Vol. 53. P. 9466–9470.
2. **Gurjar J.**, **Bater J.**, **Fokin V.V.** Sulfuryl Fluoride Mediated Conversion of Aldehydes to Nitriles // Chem. Eur. J. 2019. Vol. 25. P. 1906–1909.
3. **Oakdale J.S.**, **Kwisnek L.**, **Fokin V.V.** Selective and Orthogonal Post-Polymerization Modification using Sulfur(VI) Fluoride Exchange (SuFEx) and Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition (CuAAC) Reactions // Macromolecules. 2016. Vol. 49. N. 12. P. 4473–4479. doi.org/10.1021/acs.macromol.6b00101
4. Patent № US20230111856A1, USA, Pub. № US2023/0111856 A1. Opioid Receptor Antagonist / Katritch V., Fokin V.V., Zaidi S., Thomas J. Provisional appl. 03.02.2020. Pub. date 13.04.23.
5. **Grotsch K.**, **Fokin V.V.** Between Science and Big Business: Tapping Mary Jane's Uncharted Potential // ACSCent.2022. Vol.8(2). P.156–168. DOI:10.1021/acscentsci.1c01100.

gotoipheb.ru | +7 921 330 6218

IPhEB

Международная выставка и форум по фармацевтике и биотехнологиям

7–9 апреля 2026 | Санкт-Петербург

Поддержка:

МИНПРОМТОРГ РОССИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ПАЛАТА

АССОЦИАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

СПХФУ с 1918 года на службе науки и здоровью нации

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

Организатор:

РЕСТЭК