

ПОВЫШЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ОРГАНИЗМА КРЫС ПРИ ПРЕВЕНТИВНОМ И ЛЕЧЕБНОМ РЕЖИМЕ ВВЕДЕНИЯ БИФЕРМЕНТНОГО КОНЬЮГАТА СУПЕРОКСИДИСМУТАЗА-ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТ- КАТАЛАЗА

**Максименко А.В., Ваваева А.В., Звягинцева М.А., Абрамов А.А.,
Лакомкин В.Л.**

*ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

Использование в качестве лекарственных средств высокомолекулярных соединений открыло новую страницу терапии и инициировало формирование «новой биологии» и биофармакологии. В настоящее время успешно клинически используются ферментные препараты для тромболитика [1], полимерные комплексы на основе фармсополимеров (включая метакриловые) как пероральные терапевтические средства [2], конъюгаты с антителами для лечения онкологических поражений [3], плазменные конструкции с генами физиологически активных веществ для развития ангиогенеза [4]. Накопление значимых и интересных результатов наглядно свидетельствует об актуальности и продуктивности направления биомедицинских разработок новых лекарственных средств на основе высокомолекулярных соединений.

При известной междисциплинарности и многостадийности таких изучений (рисунок 1) они активно развиваются. Интенсивно ведутся работы по получению разных форм высокомолекулярных производных пригодных для медицинского применения. Указанный подход ярко проявляется в модификации природных биокатализаторов – ферментов. Ковалентное присоединение к Cu, Zn-супероксиддисмутазе низкомолекулярного гепарина повышало стабильность фермента против ряда воздействий [5]. Пролонгированное удержание в кровотоке, повышенную (в сравнении с нативным биокатализатором) стабильность против протеолиза и резистентность к действию ингибиторов демонстрирует бычья панкреатическая рибонуклеаза после её конъюгирования с поли [N-(2-гидроксипропил)метакриламидом] [6]. Такой конъюгат рибонуклеазы показывает улучшенную антиопухолевую активность. Модификация белков полиэтиленгликолем часто используется для увеличения времени их пребывания в организме, что отмечалось для производных гиалуронидазы [7] и лизоцима [8]. Антиоксидантный эффект овальбумина и ан-

тимикробная активность лизоцима повышалась после их гликозилирования галактоманнаном [9]. Использование антиоксидантных ферментных производных оказалось весьма эффективным в исследовании их модифицированных форм против поражающего действия окислительно-го стресса [10].

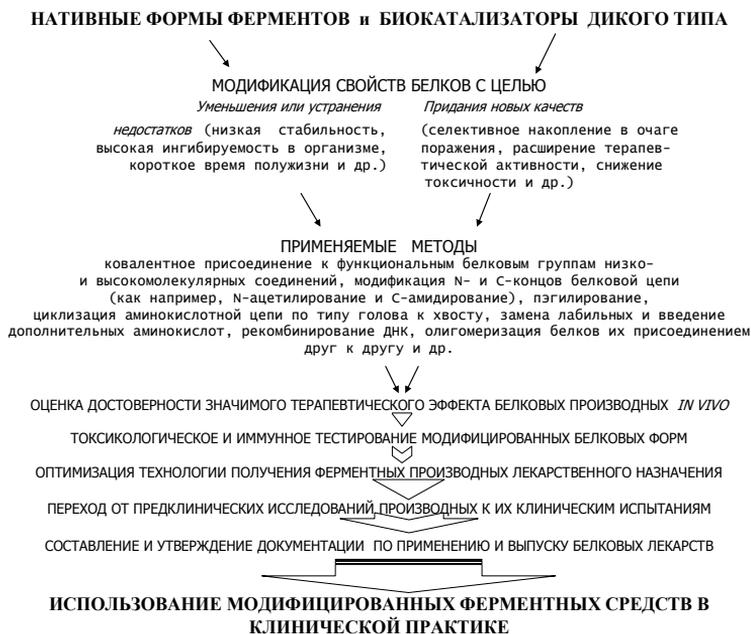


Рисунок 1 – Условное представление многоэтапности разработки и исследования новых модифицированных форм ферментов терапевтического назначения.

Развитие большинства сосудистых патологий сопровождается избыточным образованием активных форм кислорода – окислительным стрессом. Блокированию его развития и ликвидации последствий поражения служат антиоксидантные ферменты [11]. Заметную сосудопротективную активность продемонстрировал полученный и исследованный нами биферментный конъюгат супероксиддисмутазы-хондроитинсульфат-каталаза (СОД-ХС-КАТ) [1, 3, 10]. Интересно отметить, что биомедицинское изучение конъюгата СОД-ХС-КАТ не только способствовало определению режимов его потенциального применения

(рисунок 1), но и обосновывало последующие задачи исследования патогенеза сосудистых нарушений (в частности, определения в нем места и времени действия окислительного стресса).

На модели эндотоксического шока у крыс (индуцированного внутривенным болюсом бактериального липополисахарида (ЛПС)) было обнаружено достоверное повышение жизнеспособности их организма при превентивном (т.е. до введения инфекционного агента) режиме применения конъюгата СОД-ХС-КАТ. Показатель суточной выживаемости животных в группе эксперимента был достоверно в 1,4 ($p < 0,03$) раза выше, чем в группе контроля. Более того, использование лечебного (т.е. с введением конъюгата после, а не до введения ЛПС) режима для внутривенного болюса СОД-ХС-КАТ продемонстрировало большую суточную выживаемость животных в экспериментальной группе в сравнении с контрольной (в 1,5 раза, $p < 0,04$). Определенная значимая терапевтическая эффективность биферментного конъюгата обосновывает задачи последующих этапов изучения его лечебного действия NO -зависимым и NO -независимым образом и выяснения роли окислительного стресса в патогенезе сосудистых нарушений.

Настоящее исследование было поддержано грантом РФФИ 15-04-03584 и Министерством здравоохранения России.

Литература

1. Максименко, А.В. Кардиологические биофармацевтики в концепции направленного транспорта лекарств: практические результаты и исследовательские перспективы / А.В. Максименко // Acta Naturae. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 76-86.
2. Мустафин, Р.И. Роль межмолекулярных взаимодействий полимеров фармацевтического назначения в функционировании пероральных систем доставки лекарств / Р.И. Мустафин // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. общ. им. Д.И. Менделеева). – 2012. – Т. LVI, № 3-4. – С. 97-101.
3. Максименко, А.В. Вариации разработок и применения терапевтических белковых конъюгатов нацеленного действия / А.В. Максименко // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. общ. им. Д.И. Менделеева). – 2012. – Т. LVI, № 3-4. – С. 89-96.
4. pCMV-vegfl65 intramuscular gene transfer is an effective method of treatment for patients with chronic lower limb ischemia / Deev R.V. [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 473-282.

5. Characterization and stability investigation of Cu, Zn-superoxide dismutase covalently modified by low molecular weight heparin / Zhang H.W. [et al.] // *Biochemistry (Moscow)*. – 2006. – Vol. 71 (Suppl. 1). – S96-S100.
6. Poly [N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide] conjugates of bovine pancreatic ribonuclease (RNaseA) inhibit growth of human melanoma in nude mice / Soucek J. [et al.] // *J. Drug Target*. – 2002. – Vol. 10, № 3. – P. 175-183.
7. Accumulation of extracellular hyaluronan by hyaluronan synthase 3 promotes tumor growth and modulates the pancreatic cancer microenvironment / Kultti A. [et al.] // *Biomed. Res. Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 817613.
8. Freitas D., Abrahao-Neto J. Biochemical and biophysical characterization of lysozyme modified by PEGylation // *Int. J. Pharm*. – 2010. – vol. 392, No. 1-2, – P. 111-117.
9. Nakamura, S. Multi-functional biopolymer prepared by covalent attachment of galactomannan to egg-white proteins through naturally occurring Mailard reaction / S. Nakamura, A. Kato // *Nahrung*. – 2000. – Vol. 44, № 3. – P. 201-206.
10. Биофармакология ферментных конъюгатов: вазопротекторная активность супрамолекулярного производного супероксиддисмутазо-хондроитинсульфат-каталаза / А.В. Максименко [и др.] // *Acta Naturae*. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 90-103.
11. Maksimenko, A.V. Antioxidant enzymes as potential targets in cardioprotection and treatment of cardiovascular diseases. Enzyme antioxidants: the next stage of pharmacological counterwork to the oxidative stress / A.V. Maksimenko, A.V. Vavaev // *Heart Int*. – 2012. – Vol. 7. – P. 14-19.