

**Получение и характеристика фармакокинетических свойств новых
модифицированных эндолизин**

Научный руководитель – Васина Дарья Владимировна

Абдуллаева Софья Дилшодовна

Аспирант

Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени
почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

E-mail: sofa.abd25@gmail.com

За последние годы перед мировым сообществом все острее встает вопрос о решении проблемы антибиотикорезистентности у патогенных микроорганизмов. Особую опасность представляют штаммы грамотрицательных бактерий группы ESKAPE, а именно *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*. В качестве альтернативных подходов к решению данной проблемы было предложено использовать терапию на основе бактериофагов, а также их ферментов - эндолизин.

Однако, в случае лечения системных бактериальных инфекций применение эндолизин ограничено из-за их неудовлетворительных фармакокинетических (ФК) свойств: ферменты быстро деградируют и выводятся из организма, что значительно снижает период полувыведения и укорачивает время действия эндолизина.

Для решения проблемы широко используются методы белковой инженерии и генетической модификации. Этот подход был использован нами для модификации эндолизина LysAp22-SMAP – фермента, активного в отношении спектра грамотрицательных бактерий.

Для получения лизина с улучшенными ФК свойствами, последовательность LysAp22-SMAP была модифицирована введением двух типов альбумин связывающих доменов (Lys-ABP1 и Lys-ABP2), обладающих выраженным сродством к альбуминам животных (мыши, кролики, человек), а также гомодимеризационного домена HDD (Lys-HDD), приводящего к увеличению размера молекулы белка, за счет чего происходит увеличение гидродинамического радиуса молекулы белка, что должно привести к увеличению времени нахождения молекулы в кровотоке.

Для исследования фармакокинетических параметров полученных белков была разработана система детекции на основе иммуноферментного анализа, и оптимизированы условия пробоподготовки образцов органов жиаотных. В рамках исследования фармакокинетики эндолизин была измерена концентрация ферментов в сыворотке крови и органах спустя 5, 15, 30, 60 и 120 минут после однократного внутривенного введения мышам.

По результатам экспериментов было показано, что за счет использованных модификаций эндолизин происходит изменение фармакокинетических параметров при сохранении антибактериальной активности белков. Так, значительно увеличился период полувыведения Lys-ABP2 и Lys-HDD (77,66 и 72,9 минут соответственно), по сравнению с исходным эндолизин без модификаций (45,3 мин). При этом, максимальная концентрация Lys-ABP2 дольше сохранялась в печени, почках и селезенке (15 минут), в то время как для LysAp22-SMAP это значение составило лишь 5 минут после введения. Исходя из полученных данных эндолизин Lys-ABP2 может быть выбран для дальнейших исследований инъекционных препаратов на основе бактериолитических ферментов для лечения системных инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-74-01068, <https://rscf.ru/project/23-74-01068/>.