**Мониторинг деградации противоопухолевых белковых лекарственных препаратов при нарушении условий хранения**

***Снигирева А.С., Рубекина А.А.*** *Студент, Младший научный сотрудник Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
 физический факультет, кафедра квантовой электроники, Москва, Россия
E-mail: snigireva.as20@physics.msu.ru*

В настоящее время существует большое количество различных белковых лекарственных препаратов, в частности, противоопухолевых, предназначенных для инфузий. Срок годности и условия хранения таких препаратов устанавливаются на этапе производства, и их качество не оценивается врачом непосредственно перед введением. Однако при транспортировке и хранении лекарства могут быть нарушены предписанные условия, что может привести к его окислению и последующему образованию агрегатов, снижающих фармакологическую активность [1]. При этом процессы деградации незаметны визуально без использования специального оборудования, а применение препарата ненадлежащего качества может причинить вред здоровью пациента. Кроме того, производство такого рода препаратов является дорогостоящим и технологически сложным процессом. Поэтому необходим мониторинг деградации лекарственных препаратов, вводимых в организм человека перед инфузией.

Некоторые противоопухолевые белковые лекарственные препараты состоят из моноклональных антител, в состав которых входят аминокислоты, в том числе, ароматические (Trp, Tyr, Phe). При окислении белков и аминокислот (ароматические аминокислоты хорошо подвержены окислению) образуются гетерогенные системы флуорофоров [5] – класс сложных полидисперсных систем, состоящих из большого числа (~$10^{4}$) различных молекулярных компонент.

Исследования показали [5], что при окислении ароматические аминокислоты приобретают нетипичные оптические свойства: экспоненциально убывающее с увеличением длины волны поглощение, наличие флуоресцентного отклика в красной и ближней инфракрасной областях спектра, изменение положения длины волны максимума эмиссии по мере увеличения длины волны возбуждения, в то время как у обычных флуоресцентных красителей спектры поглощения представляют собой полосы, а форма спектров флуоресценции не зависит от длины волны возбуждения.

Чувствительными методами, позволяющими отследить состояние белкового препарата, являются методы оптической спектроскопии. С их помощью можно анализировать процессы образования агрегатов и амилоидных фибрилл, а также изменения их оптических свойств при различных внешних воздействиях, например, температурном [3-4].

В качестве основного объекта исследования был выбран противоопухолевый лекарственный препарат ритуксимаб - первое моноклональное антитело класса IgG1, успешно использованное в онкогематологии для лечения неходжкинской лимфомы, ревматоидного полиартрита и хронического лимфолейкоза [5]. В его состав входят 50 ароматических аминокислот (Tyr, Trp, Phe).

Данная работа нацелена на определение стабильности ритуксимаба при различных стрессовых воздействиях, что позволит разработать маркеры для мониторинга качества препарата перед применением.

**Список литературы:**

1. Bansal, R., Dash, R., & Rathore, A. S. (2020). Impact of mAb aggregation on its biological activity: rituximab as a case study. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *109*(9), 2684-2698.
2. Paul, M., Vieillard, V., Jaccoulet, E., & Astier, A. (2012). Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. *International journal of pharmaceutics*, *436*(1-2), 282-290.
3. Taboada, P., Barbosa, S., Castro, E., & Mosquera, V. (2006). Amyloid fibril formation and other aggregate species formed by human serum albumin association. *The Journal of physical chemistry B*, *110*(42), 20733-20736
4. Tikhonova, T. N., Rovnyagina, N. R., Zherebker, A. Y., Sluchanko, N. N., Rubekina, A. A., Orekhov, A. S., ... & Shirshin, E. A. (2018). Dissection of the deep-blue autofluorescence changes accompanying amyloid fibrillation. *Archives of biochemistry and biophysics*, *651*, 13-20.
5. Yakimov, B. P., Rubekina, A. A., Zherebker, A. Y., Budylin, G. S., Kompanets, V. O., Chekalin, S. V., ... & Shirshin, E. A. (2022). Oxidation of individual aromatic species gives rise to humic-like optical properties. *Environmental Science & Technology Letters*, *9*(5), 452-458.