

УДК 214.171:588.632.1

## ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Кашпур Н.В., Мартинов А.В., Волянський А.Ю.,  
Перемот С.Д., Смілянська М.В.

ДУ «Інститут мікробіології і імунології імені  
І.І.Мечникова АМН України», м. Харків,  
www.imiamn.org

Біотехнологія в розвинених країнах знаходиться на стадії бурного розвитку, що обумовлено перспективністю біотехнологічних лікарських засобів завдяки наднизьким ефективним дозам цих засобів. Зацікавленість щодо хімічно модифікованих сполук як біологічно активних речовин почала проявлятися ще в сімдесяті роки минулого сторіччя, коли Ziska P. і співавт. провели хімічну модифікацію вилученого з омели лектину та встановили антисептичні та антигельмінтні властивості, які виявились вищими ніж у нативного лектину [1]. Сучасній медицині відомий цілий арсенал лікарських засобів, які мають хімічну модифікацію (ПегІнtron, L-аспарагіназа, аденозиндеаміназа, Інтерферон- $\alpha$ -2b), що широко використовуються в якості лікувальних і профілактичних препаратів при різних соматичних і інфекційних захворюваннях [2-5]. Багато оглядів і монографій дозволяють у певній мірі оцінити накопичені літературні дані як про напрямки, так і про біологічну, фізіологічну і фармакологічну дію хімічно модифікованих сполук різного походження [6-13].

У літературі, що віддзеркалює сучасний стан питання наукової розробки і практичного використання модифікованих сполук, звертає на себе увагу той факт, що одним із розповсюджених модифікаторів речовин пептидної структури – є хлор-поліетиленгликоль (ПЕГ) [2, 3-5, 11]. На теперешній час ПЕГ дозволений FDA (Food and drug administration of USA) як субстанція для виробництва лікарських та косметологічних засобів та може бути складовою продуктів харчування. Одним із шляхів підвищення ефективності лікарських засобів білкової природи є хімічна модифікація їх молекули, яка не призводить до

значних змін в їх третинній та четвертинній структурах, а полягає у фізико-хімічній трансформації [4]. Остання досягається шляхом алкилювання білків хлор-поліетиленгликолем. Подібна хімічна модифікація білків спрямована на покращення їх переносимості, зниження алергенності, підвищення періоду напівжиття, та відповідно значне підвищення якості життя хворих протягом проведення курсу лікування [8, 9].

Одним з найважливіших параметрів молекул, модифікованих ПЕГ, є їх гідрофільність, яка формує принципово нові фізико-хімічні властивості зміненого пептиду. Велика концентрація атомів водню навіть в одній молекулі ПЕГ дозволяє їй зв'язуватися з 2-3 молекулами води. Подібна гідратація призводить до формування "водної хмари" навколо модифікованої молекули ПЕГ+білок, за рахунок цього значно підвищується її гідродинамічний радіус [9, 13]. Ця гідратаційна оболонка з одного боку значно підвищує розчинність та біодоступність препарату, а з іншого боку захищає молекулу від інших білків (нейтралізуючі антитіла, комплемент) [10]. Таким чином ПЕГ-модифіковані пептиди більш захищені від опсонізації та активного фаго- та ендоцитозу клітинних структур макроорганізму.

Довші ланцюги ПЕГ обумовлюють більшу тривалість періоду напівжиття кон'югату "ПЕГ-пептид" та його фармакологічну стабільність. Ще одним важливим фактором, який впливає на фармакодинаміку та фармакокінетику ПЕГ-модифікованих пептидів є структура ПЕГ-ланцюгів: розгалужена молекула ПЕГ формує уповільнення активного метаболізму препарату, що також призводить до збільшення часу активної циркуляції препарату у крові. Із розгалуженим ланцюгом ПЕГ також пов'язана і значно менша імуногенність модифікованих препаратів при зберіганні їх фармакологічних властивостей [11]. Подібні ефекти можуть бути досягнуті також іншим шляхом – зв'язуванням пептиду не з однією молекулою ПЕГ, а з декількома, які мають лінійну структуру. Достатньо вивченим прикладом у цьому зв'язку є молекула інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) [9].

В таблиці 1 приведені дані про ПЕГ-модифіковані речовини пептидної природи, дозволені FDA як до практичного використання у медичній практиці, так і в клінічних випробуваннях.

**Таблиця 1. ПЕГ – модифіковані пептиди, дозволені для клінічного використання чи проведення подальших клінічних випробувань (FDA USA)**

№ п/п	ПЕГ-похідне, посилання	Клінічний статус	Область використання
1	2	3	4
1	L-аспарагіназа [5]	Дозволено до практичного використання	Гострий лімфобластний лейкоз
2	Аденозиндеаміназа [5,11]	Дозволено до практичного	Імунодефіцитні стани

№ п/п	ПЕГ-похідне, посилання	Клінічний статус	Область використання
		використання	
3	Супероксидисмутаза [5]	III фаза клінічних випробувань	Недостатність перфузії трансплантованої нирки
4	Інтерферон – $\alpha$ -2b [9,10]	Дозволено до практичного використання	Хронічний гепатит С та інші вірусні захворювання
5	Еритроцити [3,5,18,23]	I/II фаза клінічних досліджень	Хронічні гемотрансфузії
6	STNF-RI [5,7]	I/II фаза клінічних досліджень	Ревматоїдний артрит, хвороба Крона
7	Ліпосомальний доксорубин [8,17,20,21]	I/II фаза клінічних досліджень	Хіміотерапія солідних пухлин
8	Уріказа [5,22]	I/II фаза клінічних досліджень	Індукована гіперурікемія
9	Інтерлейкін-2 [5,16]	I/II фаза клінічних досліджень	Гіпернефроїдний рак
10	Каталаза [5]	Доклінічні випробування	Хімічні та термічні опіки
11	Білірубіноксидаза [5]	Доклінічні дослідження	Хронічні білірубінові інтоксикації
12	Стрептокіназа [5]	Доклінічні дослідження	Тромболітична терапія
13	Активатор плазміногена t-PA [5]	Доклінічні дослідження	Тромболітична терапія
14	Гранулоцитарний / мегакаріоцитарний фактор росту [5,15]	Доклінічні дослідження	Гіпоплазія кісткового мозку

Як видно з таблиці, сучасні технології пегілювання біологічно активних пептидних молекул призвели до значного розширення області їх практичного використання. Поява ПЕГ-модифікованих пептидів дозволила сформувати ряд фармакодинамічних та фармакокінетичних ефектів, поява яких для конкретного пептиду була недосяжною метою для дослідників. Яскравим прикладом тому можуть бути результати вже проведених клінічних випробувань з ПЕГ-еритроцитами [8], ПЕГ-інтерфероном  $\alpha$ -2b [6, 9], ПЕГ-аденозиндеаміназою [10], ПЕГ-розчинним рецептором фактору некрозу пухлин альфа [11].

Противірусна терапія – ще одна область перспективного застосування пегілюваних препаратів пептидної структури. Наприклад, модифікований  $\alpha$ -2b-інтерферон гальмує реплікацію вірусних ДНК та РНК, що обумовило його широке використання для лікування хронічних гепатитів В та С [9]. Цей препарат вже пройшов всі необхідні клінічні випробування та зареєстрований до використання у всіх провідних європейських країнах та США під комерційною назвою ПегІнtron. Встановлено, що ПегІнtron має значно кращий біологічний профіль, а ніж нативний інтерферон; це супроводжується значним підвищенням періоду напівжиття пегілюваного

аналогу та зниженням його імуногенних властивостей [9].

Окрім того, молекулярна маса ПЕГ –12 кДа забезпечує препарату не тільки печінковий кліренс, але й нирковий. Ще одна принципово важлива перевага ПегІнтрону перед нативним рекомбінантним інтерфероном – можливість його використання при цирозах печінки, бо ця категорія хворих позбавлена можливості проведення повноцінної противірусної терапії. Особливість структури молекули ПегІнтрону за рахунок її відносно невеликих розмірів та лінійності дозволяє використовувати препарат і у хворих з хронічним гепатитом С на морфологічній стадії цирозу, оскільки препарат не потребує для повноцінного виведення високозбереженої ниркової гемоперфузії [9].

Аденозиндеаміназа - природний ензим, який був вперше використаний наприкінці 1980-х років для лікування дітей з різними варіантами імунодефіцитів - пацієнтам, що перенесли трансплантацію кісткового мозку та інших органів і тканин, опроміненим донорам еритроцитів [10]. Аденозиндеаміназа при використанні на практиці дуже швидко метаболізується та вільно виводиться нирками. Доклінічні дослідження показали, що зв'язування, наприклад коров'ячої аденозиндеамінази з низькомолекулярними

ланцюгами ПЕГ до 10-16 кДа викликає значне підвищення часу напівжиття пептиду [10].

ПЕГ - модифікація пептидних препаратів внесла значні зміни до результатів лікування, намітила сьогодні великі перспективи при таких захворюваннях, як ферментні дефіцити, лейкемія, хронічні запальні захворювання, онкологія, хронічні вірусні інфекції, кардіоваскулярна патологія. Пегелювання лікарських препаратів пептидної структури має ряд значних переваг, які раніше були фактично недосяжні при використанні нативних аналогів: посилення біологічної активності, продовження періоду "ефективного" напівжиття, гальмування вивільнення, відсутність піків плазмової / тканинної концентрації, зниження токсичності та імуногенності. Однак, було б недоречним вважати, що пегелювання дає тільки позитивні результати. До основних недоліків ПЕГ – кон'югатів, дозволених до практичного використання, можна віднести: падіння специфічної активності ацильованого білку, а також надлишкове збільшення терміну елімінації пептиду.

Так чи інакше, але отримані результати вже проведених досліджень, а також експериментальні дані свідчать про явну перевагу пегелюваних аналогів білків у порівнянні з нативними пептидами.

Однією з найпоширеніших хімічних модифікацій – є ацилювання біополімерів. За останні двадцять років було синтезовано та вилучено з рослинної сировини понад сотні кислих полісахаридів і білків з протівірусними, імуномодулюючими та протипухлинними властивостями, але найбільшу активність проявив ацильований людський альбумін [14, 15]. У наднизьких дозах *in vitro* (0,005 мкг/мл середовища) він гальмував адгезію вірусів ВІЧ/СНІДу та грипу. Але його низька біодоступність *in vivo* не дала змоги дослідникам впровадити у виробництво цей лікарський засіб [16]. Також протівірусні властивості були підтверджені у ацильованого бурштиновим та аконітовим ангїдрідами лактоферину, трансферину, казеїну, овальбуміну, проте дослідники не змогли встановити причину низької ефективності цих засобів *in vivo* [17].

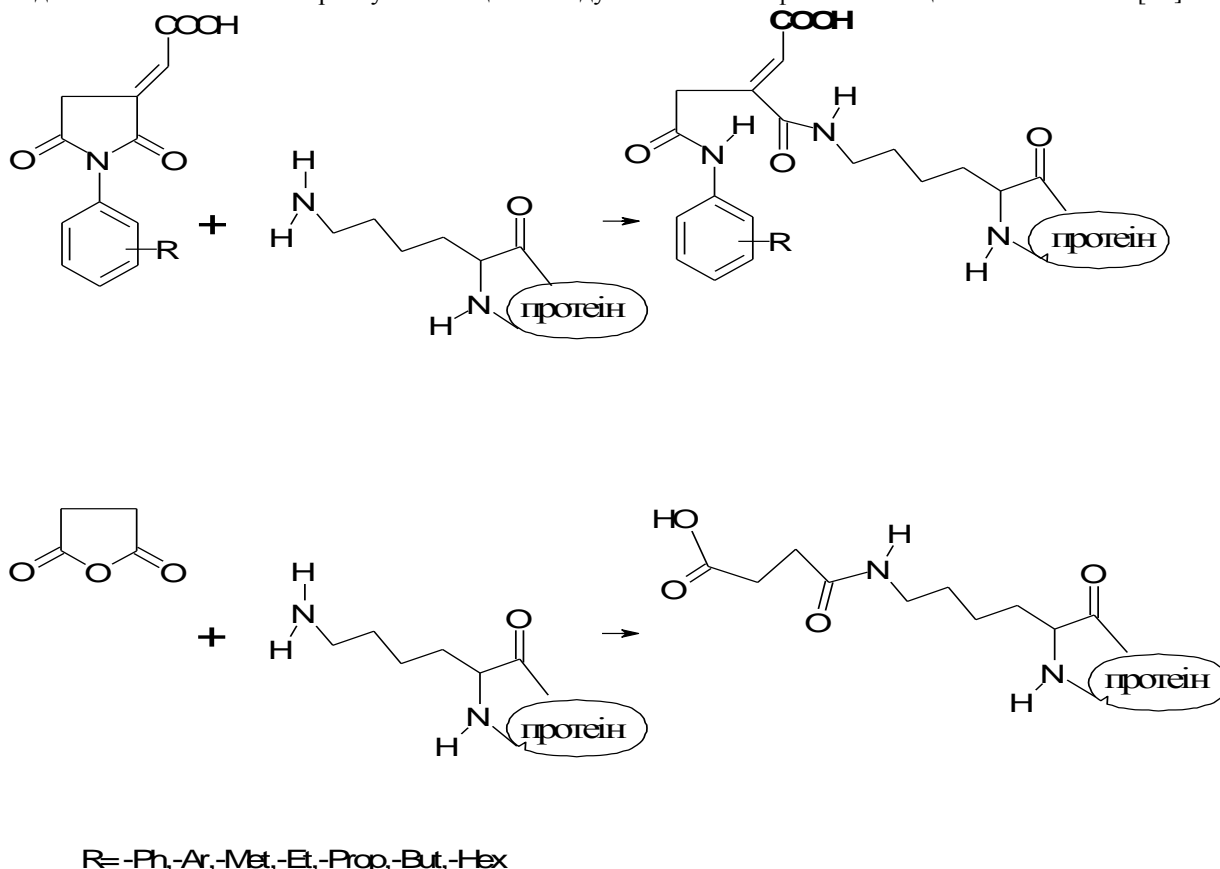


Рисунок 1. Схема синтезу ацильованих за лізиновими аміногрупами білків на прикладі іміду аконітової кислоти та бурштинового ангїдриду

Ацильовані протеїни вже давно використовують у біомедичних дослідженнях, але не як субстанції для створення лікарських засобів, а як допоміжні речовини в різноманітних вірусологічних та імунологічних дослідженнях [18]. Наприклад, ацильований хлорангїдрідом

лаурилової кислоти інсулін має дуже пролонговану дію в організмі, є нетоксичним і неалергенним, може застосовуватися для перорального використання як окремо, так і у вигляді ліпосом [19]. Ацильовані білкові агрегати використовуються в діагностиці інфекційних захворювань та в імунології як кислі буферні системи та підсилювачі

комплексоутворення між антитілами та антигенами – мішенями [20].

Сукцинильований лектин конканавалін-А використовується як мітогенний стимулятор лімфоцитів [21]. Окрім того, встановлено, що цей ацильований лектин здатен блокувати поділ клітин культури фібробластів, тоді як неацильований лектин таких властивостей не має [22]. Також було отримано інший сукцинильований лектин – лектин з пшениці SWGA. Дослідники показали, що SWGA здатний зв'язувати свій субстрат – N-ацетилглюкозамін при повній втраті здатності до зв'язування N-ацетилнейрамінової кислоти [23]. Ацильовані порфіринвміщуючі білки (гем та його похідні, цитохром) мають помірну противірусну дію відносно вірусу ВІЧ/СНІДу як в культурі клітин та і у тварин при повній відсутності таких ефектів у нативних неацильованих білків [24].

Більшість модифікованих таким методом білків значно змінюють свої властивості. Наприклад, було отримано ряд сукцинильованих пептидних гормонів, біологічні та хімічні властивості яких певною мірою змінилися. Імуногенність та здатність викликати утворення специфічних імуноглобулінів аденокортикотропного гормону (АКТГ), ацильованого за лізиновими аміногрупами бурштиновим ангідридом значно збільшувалась. При цьому антигенна структура та відповідно специфічність антитіл до неї залишалися незмінними [25]. Утворені моноклональні антитіла були використані для розробки тест-систем для визначення концентрації АКТГ в плазмі крові людини методом імуоферментного та радіоімунного методів аналізу [26]. Ebenizer та співавтори [27] отримали та дослідили активність іншого пептидного гормону – холецистокініну (ХЦК). Вони показали, що афінність ацильованого гормону до рецепторів ХЦК та здатність активувати ці рецептори значно збільшилися. Більш тонкі методи досліджень використали Huang та співавтори, вони дослідили як саме буде впливати ацилювання тільки лізинових груп окремо та спільно з ацилюванням серинових та треонінових гідроксильних груп на активність нейрофізину. Вони підтвердили, що нейрофізін, ацильований за лізиновими аміногрупами, не втрачає своєї біологічної активності, тоді як ацильований за гідроксильними групами гормон повністю інактивується. Дослідники зробили висновки про те, що в активації нейрофізинових рецепторів приймають активну участь серинові та треонінові залишки [28].

В останній час з'явилося дуже багато посилянь на ацильований полілізін та його використання у молекулярно-біологічних дослідженнях [29]. Перші посилення на здатність сукцинильованого полілізину виступати у ролі транспортного чи векторного (carrier peptide) білку з'явилися у 70-х роках минулого сторіччя [30]. Цей

поліаніон має здатність накопичуватися у клітинному ядрі та вступати у взаємодію з ДНК. Інше похідне полілізину – сукцинамід полілізину використовується як засіб для зв'язування імуноглобулінів з іншими білками, наприклад рослинними токсинами чи дифероксамідом. Такі комплекси вважають найбільш перспективними протипухлинними векторними засобами, здатними до селективного накопичення в тканині-мішені [29]. Але утворення таких хімерних кон'югатів все ж таки призводить до часткової втрати чутливості та специфічності моноклональних імуноглобулінів у зв'язку із зміною третинної структури імуноглобуліну.

До цього часу невирішеною залишається проблема підвищення біодоступності цих речовин завдяки дослідженню більшої кількості різноманітних ацил-похідних із різним ступенем поверхневого електростатичного заряду та гідрофобністю білків. Ці параметри піддаються корекції при використанні імідів аконітової та бурштинової кислот з різними замісниками як ацилюючих агентів. Такі замісники можуть мати як гідрофобні нейтральні групи (залишки насичених жирних кислот з кількістю вуглецю більше за 10, ароматичні групи) малорозчинні у полярних розчинниках, так і дуже полярні групи (карбоксільні, аміногрупи, залишки вуглеводів та ін.). Відповідно ацилювання різноманітними імідами лізинових аміногруп білків може призвести до появи великої кількості напівсинтетичних білків з різною розчинністю у воді – від повністю нерозчинних до гідрофільних, а також із різним значенням рН. На прикладі малеїніміду, бурштинового ангідриду, малеїнового ангідриду достовірно підтверджено, що у білках першими ацилюються лізинові аміногрупи і тільки при відсутності таких вільних груп проходить реакція ацилювання треонінових, тирозинових та серинових залишків [31]. При цьому для прояву противірусної дії не має великого значення які саме лізинові аміногрупи ацилюються, але має значення структура білку, його заряд та ступінь гідрофобності [32]. Таким чином, маючи різноманітні похідні білків можна знайти такі, які б *in vivo* мали б високу біодоступність та могли б бути впроваджені у виробництво як лікарські засоби. Встановлено, що модифікація протеїнів значно змінює їх фізико-хімічні властивості. Наприклад, ацилювання желатину призводить до значного гальмування активності багатьох металопротеїназ, тобто такий желатин стає стабільним щодо дії руйнуючих його ферментів [31]. Модифікований желатин використовується за кордоном як дезінтоксикант та реологічний протишоковий засіб, оскільки утримує рідину в судинах, зменшує набряк та виводить організм з шокowego стану. В іншій роботі показано, що сукцинильований желатин, на відміну від нативного желатину, утворює із свіжою та замороженою людською плазмою стабільні гелі, які

у подальшому не руйнуються завдяки ефекту синерезису [32].

Досить цікавим є питання про зміну функцій у ферментів при модифікації їх структури. Деякі ферменти, такі як цитохром P-450 після його ацилювання повністю втрачає здатність зв'язувати адренодоксин, тобто виконувати свою основну функцію [33]. Інший фермент – трипсин, після ацилювання бурштиновим ангідридом лізинових аміногруп не втрачає здатності до протеолізу, а навпаки, його активність збільшується. Окрім того, його краще розділяти на сефарозі та виділяти іонно-обмінною хроматографією завдяки надлишковому негативному заряду, відсутності буферних властивостей, цвіттер-йонів у структурі та вільних аміногруп (здатних реагувати з альдегідними та напівацетальними групами полісахаридних хроматографічних гелів – сефарози, агарози, сефадексу). Окрім того, такий трипсин не руйнує власну молекулу. Всі ці властивості вже давно впроваджені у біохімічних дослідженнях, але у фармації ще не використовується. Залишаються не з'ясованими багато питань, пов'язаних з ефективністю високомолекулярних противірусних речовин – біополімерів. А зокрема, чи буде зменшуватися активність нуклеази від ступеню ацилювання лізинових аміногруп? Нуклеаза є одним із важливих факторів захисту організму від залишків інфекційних нуклеотидів та віроїдів, введена до ліпосом нуклеаза здатна руйнувати внутрішньоклітинні нуклеїнові кислоти, які не мають клітинного “кепа” (захисний поліаденіловий хвіст у про-М-РНК, який часто відсутній у вірусних полінуклеотидів) [34]. Це питання не є риторичним. В природі фосфорилування ферментів інколи на 2-3 порядки підвищує активність одних ферментів, тоді як таке ж фосфорилування повністю гальмує активність інших. Ферменти, які регулюють швидкість біохімічних процесів у клітинах шляхом фосфорилування мають назву “фосфокинази” [35]. Аналогічну функцію виконують ферменти глюкозидази та метилази, які модифікують ферменти (а метилази – і полінуклеотиди) шляхом пристосування до їх аміногруп залишків глюкози і метильних груп через амідування та алкилювання відповідно [36]. Таким чином, хімічна модифікація структури білків є одним з природних механізмів змін функції та активності існуючих білків. Одним з найбільш агресивних канцерогенних факторів, який експресується в пухлинній клітині теж є фосфокиназа. Вона фосфорилує фермент ДНК-полімераза та відповідно на декілька порядків підвищує її активність, при тому, що активність проапоптотичного білку P53 повністю гальмується, тобто клітина перетворюється на ракову та безперервно поділяється [37].

Також є поодинокі посилення на те, що у хімічно модифікованих імуноглобулінів групи G збільшується чутливість до антигену-мішені завдяки зміні заряду важких ланцюгів та гальмуванню

низькоафінної взаємодії між антитілами та малоспецифічними антигенами [38].

Гамаглобуліни також були сукцинільовані та досліджені їх властивості. Показано, що ацилювання не призводить до втрати специфічності (бо Fab-ланцюг антитіл позбавлений лізинових залишків) при втраті алергенності та імуногенності [39-41]. Модифікація токсичних рослинних лектинів ацилюванням при незмінній цитотоксичності збільшує стабільність таких лектинів та зменшує їх алергенні властивості [40].

У Великобританії проходив клінічні випробування хімерний кон'югат між моноклональними антитілами, специфічними до рецептору В-клітинної лімфоми, та ацильованим рицином [42]. Отримані дуже обнадійливі результати щодо ефективності такого кон'югату. Раніше використання рослинних лектинів було обмежене у зв'язку з їх високою алергенністю та чужорідністю [43-45].

Інша велика група біополімерів – це полісахариди. Їх хімічна модифікації призвела до появи таких відомих фармацевтичних препаратів та допоміжних речовин, як декстрансульфат, алкилциклодекстрин, карбоксиметилцелюлоза та оксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, сукциніл-крахмал. На цей час достатньо вивчені кислі рослинні полісахариди. Вони мають такі властивості, як противірусна, імуномодулююча, протипухлинна, протиалергенна, гастропротекторна [46]. Сукциніл-крахмал вже понад 30 років використовується у медицині, як реологічний препарат при великих крововтратах [47], а похідні целюлози використовуються в технології кишковорозчинних (у слабо лужному середовищі) пігулок та капсул. Більшість гідрофільних масей та кремів містять похідні целюлози та кислі камеді. Фосфорильовані глюкози проходять II фазу клінічних досліджень як високоефективні протипухлинні засоби при карциномах кишківника [48]. Використання нативного циклодекстрину дало змогу перевести у розчинний стан кортизон та інші нерозчинні у воді гормони та деякі нерозчинні антибіотики завдяки утворенню клатратних комплексів [49]. Циклодекстрини мають внутрішній гідрофобний карман, у який можна вводити гідрофобні речовини та підвищувати їх біодоступність на порядки.

За кордоном розробки нових молекулярних комплексів включення з циклодекстринами та дослідження їх властивостей провадяться дуже інтенсивно, в тому числі запатентована значна кількість лікарських форм, виготовлених на основі сполук включення циклодекстринів з різноманітними лікарськими речовинами [50-53].

Науковцями Інституту мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України був синтезований та досліджений сукцинільований циклодекстрин. Виявилось, що сукцинільований циклодекстрин на відміну від нативного має значні

протимікробні властивості по відношенню до *S.aureus*, має помірні протимікробні властивості по відношенню до *P.aeruginosa* та *C.albicans* *A.niger*. Комплекс включення сукцинільованого циклодекстрину з ністатином має підвищену антифунгальну дію у порівнянні з незакомплексованим ністатином [54].

Іншою, найменш вивченою групою ацильованих біополімерів є модифіковані полінуклеотиди. В літературних джерелах відсутня інформація про активність ацильованих ДНК та РНК, при тому, що генній терапії раку та вірусних захворювань відводять одне з провідних місць в медицині XXI століття. У 1998 році японські дослідники отримали як ацильовану ДНК, так і різноманітні кон'югати з нею [55, 56]. Такі ацильовані ДНК були здатні утворювати не тільки подвійну спіраль, але й трійну спіраль та стабільні комплекси, а також частки з білками.

Тільки у 2002 році з'явилося посилення про дослідження модифікованого – ацильованого бурштиновим ангідридом бактеріофага M13 [57]. Показано, що термін напівжиття такого фагу в організмі миші зменшується із 4,5 годин до 1,5 хвилин. Це свідчить, що фаг стає більш, ніж у 5000 разів активнішим завдяки ацилюванню його рецепторів та в 5 тисяч разів швидше потрапляє до клітини – мішені. Такі фаги можуть використовуватися замість антибіотиків для лікування полірезистентних мікробних інфекцій та як вектори для генної терапії раку.

Таким чином, дослідження взаємозв'язку структура – протівірусна і протипухлинна активність ацильованих білків, протеогліканів і глікопротеїдів може привести до появи нових високоефективних лікарських засобів.

Особливий інтерес викликають хімічно модифіковані сполуки, які мають протимікробні властивості. Відомі труднощі скринінгу протимікробних засобів серед синтезованих хіміками для потреб промисловості біологічно активних речовин, а метод їхнього пошуку не завжди раціональні, трудомісткі, вимагають значних затрат часу і засобів. Зазначене повною мірою відноситься і до хімічно модифікованих сполук, що диктує постановку задачі оптимізації скринінгу протимікробних речовин на основі визначення спектру їх активності по відношенню до бактерій і грибів, означення логіко-структурних залежностей, виявлення чітких критеріїв активності вивчених сполук, що у підсумку надає можливість спрямованого синтезу препаратів із заданою протимікробною активністю. Варто підкреслити, що реакційна здатність сполук дозволяє шляхом хімічних модифікацій підсилувати або послабляти ті або інші біологічні ефекти в залежності від поставлених дослідниками задач.

Зацікавленість щодо антибіотиків пептидної природи почала проявлятися ще в першій половині минулого сторіччя. На теперешній час відомо, що

пептидні антибіотики мають різноманітні біологічні властивості. Серед них зустрічаються інгібітори синтезу клітиної стінки (бацитрацин А) і синтезу ліпопротеїдів зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (біцитрацин), інгібітори реплікації і транскрипції (актиноміцин D, блеоміцини) і синтезу білка (віоміцин), інгібітори функціонування клітиної мембрани (поліміксини, грацідин, валіноміцин), антиметаболіти (аланозин, циклосерін). Досить широко пептидні антибіотики використовують у ветеринарії (мікаміцин В, нетропсин), в якості кормових домішок (бацитрацин А, стафіломіцини), як консерванти (нізин), а також в біохімічних дослідах (валіноміцин, граміцидин, актиноміцини) [58-60].

Пептидні антибіотики мають високу антимікробну активність по відношенню до грампозитивних (бацитрацин А) і грамнегативних (поліміксини) бактерій, а також мікобактерій (капреоміцин 1-А, віоміцин) [60, 61]. Ряд антибіотиків проявляють протипухлину (актиноміцини, аспарагіназа) і протигрибкову активність, дістаміцин вельми активний відносно вірусів.

Використовування пептидних антибіотиків в терапії обмежено через небажані побічні ефекти, зокрема нефротоксичності [62]. Хоча і використовують в терапії протипухлині і протитуберкульозні препарати цієї групи, але більшість антибіотиків пептидної природи витісняються з медичної практики менш токсичними препаратами [63-68].

Поява полірезистентних збудників інфекційних хвороб стимулювала інтенсивні пошуки як принципово нових ефективних антибіотиків, так і шляхів удосконалення вже існуючих ліків. Інтерес до поліміксинів, що спостерігається в світі в останні роки, викликаний відсутністю нових антибіотиків, до яких були б чутливі надзвичайно полірезистентні штами грамнегативних бактерій. Поліміксини є поверхнево-активними амфіфільними агентами, які взаємодіють з фосфоліпідами у клітинній мембрані і діють, як детергенти, порушуючи структуру клітинної мембрани [69]. Більшість грамнегативних бактерій є чутливими до поліміксину, а формування резистентності до цих катіонних ліпопептидів відбувається повільно і спостерігається значно рідше, ніж у інших сучасних антибіотиків [70-76].

За кордоном пошук та розробка нових похідних поліміксинів з підвищеною терапевтичною ефективністю проводиться дуже інтенсивно у різних країнах світу (зокрема – у США, Японії, Ізраїлі, Канаді, Сінгапурі, Індії, Іспанії, Німеччині, Фінляндії, Словенії, Литві) [77-90]. З часу розробки Шармою С.К. у 1999 році загального твердофазного синтезу поліміксину В багато аналогів поліміксину В було синтезовано та випробувано на біологічну активність [91, 92]. Однак, структурно-функціональні відносини поліміксинів не були

вивчені достатньо повно, зокрема через відсутність високо чистих пептидів, схеми їх синтезу були розроблені лише в останні роки [93-98]. Таким чином, розробка нових похідних поліміксинових пептидів, які б мали знижену токсичність (при збереженні (або підвищенні) антимікробної активності), представляється актуальною в теперішній час. Науковцями Інституту мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України закладена велика база для синтезу похідних та дослідження зв'язку структура-активність [99-101].

Ще однією важливою групою є полієнові макролідні антибіотики. Ністатин був першим з відкритих і упродовжених в медичну практику макролідних антибіотиків і успішно застосовується вже більше 40 років для лікування кандидозів [102, 103]. Ністатин діє на патогенні гриби, особливо гриби роду *Candida*. Механізм протигрибової дії пояснюється вибіркоким гідрофобним скріпленням із стерінами мембран грибкових клітин. Це супроводжується порушенням мембранної проникності, втратою клітинами низькомолекулярних речовин (зокрема, коферментів) і білків, що приводить до порушення процесів синтезу в клітині та її загибелі [104-108].

Незважаючи на цінні антимікробні властивості ністатин, як і багато інших представників цього класу сполук, має низьку терапевтичну ефективність, зумовлену його низькою розчинністю у воді, нестабільністю при зберіганні, а також у зв'язку з виявленим зниженням чутливості до їх дії патогенних грибкових мікроорганізмів [109-112].

З метою підвищення хіміотерапевтичної ефективності ністатину були досліджені різноманітні напівсинтетичні функціонально заміщені похідні ністатину: метілові ефіри, N-ацил-, N-глікозил-похідні, аміди, енамінові, амідінові похідні та гідрофосфорильні похідні ністатину, його водорозчинні солі і комплекси з полімерами [113-118]. Відомі також спроби створення системи регульованого вивільнення амфотерицину В (близького аналогу ністатину) на основі біодеструктуючих полімерів (тобто вивільнення ліків у місті призначення відбувається за рахунок біодеструкції полімера) [119]. Науковцями Інституту мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України був синтезований комплекс вклучення сукцинільованого циклодекстрину з ністатином. Кон'югат виявився стійким до дії кислот та температури та мав підвищену антифунгальну дію у порівнянні з незакомплексованим ністатином [54]. Таким чином, розробка нових похідних полієнових антибіотиків, які б мали більшу розчинність у воді (при збереженні, або підвищенні) протигрибової активності), представляється актуальною в теперішній час.

Резюмуючи результати систематизації й аналізу даних літератури, варто підкреслити, що

модифіковані похідні відомих препаратів виявляють досить цікаву, різноманітну і ще далеко не пізнану біологічну дію. Очевидно також, що вельми широкий спектр спроможних до хімічних змін сполук вивчено поки що недостатньо, а практично невичерпна можливість їхніх структурних модифікацій свідчить про перспективу синтезу нових оригінальних сполук, що дозволить розширити арсенал засобів з протимікробною, протівірусною, імуномодулюючою та протипухлинною дією.

На основі аналізу наукових даних багатьох дослідників можна зробити висновок, що хімічна модифікація є високopersпективною для створення різноманітних лікарських препаратів з контрольованою та направленою дією.

### Список літератури.

1. Ziska P. Chemical modification studies on the D-galactopyranosyl binding lectin from the mistletoe *Viscum album L* [Text] / P. Ziska, R. Eifler, H. Franz // *Acta Biol. Med. Ger.* - 1979. - Vol. 38. - P. 1361 - 1363. - ISSN 0893-8513.
2. Roberts M. J Attachment of degradable poly(ethylene glycol) to proteins has the potential to increase therapeutic efficacy [Text] / M. J. Roberts, M. G. Harris // *J. Pharmaceut. Sci.* - 1998. - Vol. 87, N. 11.-P. 1440 - 1445. - ISSN 0093-1137.
3. Zeuzem S. PEG-interferons [Text] / S. Zeuzem, S. Feinman, J. Rasenack // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 343, N. 23. - P. 1666 - 1672. - ISSN 1993-2035.
4. Muggia F. PEGylated liposomes with downorubicine [Text] / F. Muggia // *From Research to Practise.* - 2001. - Vol. 3, N. 1. - P. 1 - 3. - ISSN 0003-4819.
5. Muggia F. The Benefits of pegylation in cancer and antiviral therapy [Text] / F. Muggia // *From Research to Practise.* - 2001. - Vol. 3, N. 1. - P. 1 - 3. - ISSN 1993-2035.
6. Wang Y. S. Identification of the major positional isomer of pegylated interferon - alfa2b [Text] / Y. S. Wang, S. Youngster, J. Bausch // *Biochemistry.* - 2000. - Vol. 39. - P. 10634 - 10640. - ISSN 0093-1005.
7. Bruce A. Clinical considerations in pegylated protein therapy [Text] / A. Bruce // *From Research to Practise.* - 2001. - Vol. 3, N. 1. - P. 3 - 9. - ISSN 1192-1562.
8. Scott M. D. Camouflaged blood cells: low - technology bioengineering for transfusion medicine [Text] / M. D. Scott, A. J. Bradley, K. L. Murad // *Transfus. Med. Rev.* - 2000. - Vol. 14, N. 1. - P. 53 - 63. - ISSN 1893-8513.
9. Glue P. A dose ranging study of pegylated interferon - alfa2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group [Text] / P. Glue, R. Rouizer - Panis, C. Raffanel // *Hepatology.* - 2000. - Vol. 32, N. 3. - P. 674 - 653. - ISSN 1071-4839.
10. Hershfield M. S. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol - modified adenosine deaminase [Text] / M. S. Hershfield, R. H. Buckley, M. Greenberg // *N. Engl. J. Med.* - 1987. - Vol. 316. - P. 589 - 596. - ISSN 1198-8923.

11. Edwards C. K. PEGylated recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor type I (r - HU - sTNF - RI): novel high affinity TNF receptor designed for chronic inflammatory diseases [Text] / C. K. Edwards // *Ann. Rheum. Dis.* - 1999. - Vol. 58, N. 1. - P. 173 - 181. - ISSN 1008-8553.
12. Boyer N. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C [Text] / N. Boyer, P. Marcellin // *J. Hepatol.* - 2000. - Vol. 32. - P. 98 - 112. - ISSN 0008-9923.
13. Delgado C. The uses and properties of PEG - linked proteins [Text] / C. Delgado, G. E. Francis, D. Fisher // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* - 1992. - Vol. 9, N. 3 - 4. - P. 249 - 304. - ISSN 0027-2507.
14. Kuipers M.E. Mechanism of anti-HIV activity of succinylated human serum albumin [Text] / M.E. Kuipers, V.D. Berg M., P.J. Swart // *Biochem. Pharmacol.* - 1999. - Vol.15, N. 57(8). - P. 889 - 898. - ISSN 1128-6754.
15. Luscher-Mattli M. Polyanions a lost chance in the fight against HIV and other virus diseases [Text] / M. Luscher-Mattli // *Antivir. Chem. Chemother.* - 2000. - Vol. 11. - P. 249-259. - ISSN 9808-8155.
16. Swart P.J. The in vitro anti-HIV efficacy of negatively charged human serum albumin is antagonized by heparin [Text] / P.J. Swart, C.S. Sun, M.E. Kuipers // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* - 1997. - Vol. 13. - P. 677 - 683. - ISSN 3228-6553.
17. Swart P.J. Antiviral effects of milk proteins: acylation results in polyanionic compounds with potent activity against human immunodeficiency virus types 1 and 2 in vitro [Text] / P.J. Swart, M.E. Kuipers, C. Smit // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* - 1996. - Vol. 12. - P. 769 - 775. - ISSN 9392-8553.
18. Baragi V.M. A versatile assay for gelatinases using succinylated gelatin [Text] / V.M. Baragi, B.J. Shaw, R.R. Renkiewicz // *Matrix Biol.* - 2000. - Vol.19, N. 3. - P. 267 - 273. - ISSN 1328-7555.
19. Патент № 8342931 США, A61K38/28, C07K14/62. Ацилированные аналоги инсулина. / Эли Лилли энд компани // Джеффри Клейтон Бейкер (US), Жозе Мишель Анкье (Fr).
20. Патент № 5998157 США, G01 N033/53 Ацилированные белковые агрегаты и их использование как усилителей сигнала в иммунопробах для детекции антител.. / Roche Diagnostics GmbH(DE) // Schmitt U., Schlieper D., Schmidt F.
21. Diaz-Romero J. Coexpression of CD4 and CD8alpha on rat T-cells in whole blood: a sensitive marker for monitoring T-cell immunosuppressive drugs [Text] / J. Diaz-Romero, G. Vogt, G. Weckbecker // *J. Immunol. Methods.* - 2001. - Vol. 1, N. 254 (1-2). - P. 1 - 12. - ISSN 1028-7005.
22. Ballmer K. Modulation of EGF binding and action by succinylated concanavalin A in fibroblast cell cultures [Text] / K. Ballmer, M.M. Burger // *J. Supramol. Struct.* - 1980. - Vol. 14, N. 2. - P. 209 - 214. - ISSN 7522-1300.
23. Rudner X.L. Corneal epithelial glycoproteins exhibit *Pseudomonas aeruginosa* pilus binding activity [Text] / X.L. Rudner, Z. Zheng, R.S. Berk // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 1992. - Vol. 33, N. 7. - P. 2185 - 2193. - ISSN 1219-3595.
24. Патент США № 5629198, A61K 039/00; G01N033/564 Anti-HIV agent. / Meiji Milk Products (JP) // Mizumoto K., Tsuboi H., Miyajima H., et.al.
25. Kertesz G. Immunoradiometric assay of succinylated corticotropin: an improved method for quantification of ACTH [Text] / G. Kertesz, B. Bourcier, H. Cailla, F. Jean // *Clin. Chem.* - 1998. - Vol. 44, N. 1. - P. 78 - 85. - ISSN 1708-0055.
26. Kertesz G. A novel method for the production of antibodies against ACTH: their characterization and use in epitope mapping [Text] / G. Kertesz, B. Bourcier, C. Barrande // *J. Immunol. Methods.* - 1997. - Vol. 200, N. 1-2. - P. 161 - 172. - ISSN 1628-2243.
27. Ebenezer I.S. Effects of the novel cholecystokinin analogue Suc-Trp-N(Me)-Nle-Asp-Phe-NH<sub>2</sub> on feeding and cortisol release in pigs [Text] / I.S. Ebenezer, R.F. Parrott, J.A. Goode // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1996. - Vol. 54, N. 1. - P. 255 - 259. - ISSN 9258-7721.
28. Trubetskoy V.S. Layer-by-layer deposition of oppositely charged polyelectrolytes on the surface of condensed DNA particles [Text] / V.S. Trubetskoy, A. Loomis, J.E. Hagstrom // *Nucleic Acids Res.* - 1999. - Vol 27, N. 15. - P. 3090 - 3095. - ISSN 2322-7115.
36. Vallotton M.B. Specificity of antibodies to arginine-vasopressin raised with succinylated poly-L-lysine as carrier [Text] / M.B. Vallotton // *Experientia.* - 1971. - Vol. 27, N. 3. - P. 326 - 327. - ISSN 0088-3255.
29. Slinkin M.A. Succinylated polylysine as a possible link between an antibody molecule and deferoxamine [Text] / M.A. Slinkin, A.L. Klivanov, B.A. Khaw, V.P. Torchilin // *Bioconjug. Chem.* - 1990. - Vol. 1, N. 4. - P.291 - 295. - ISSN 0338-1211.
30. Przybylski M. X-ray crystallographic and mass spectrometric structure determination and functional characterization of succinylated porin from *Rhodobacter capsulatus*: implications for ion selectivity and single-channel conductance [Text] / M. Przybylski, M.O. Glocker, U. Nestel // *Protein Sci.* - 1996. - Vol. 5, N. 8. - P. 1477 - 1489. - ISSN 1228-0088.
31. Baragi V.M. A versatile assay for gelatinases using succinylated gelatin [Text] / V.M. Baragi, B.J. Shaw, R.R. Renkiewicz // *Matrix Biol.* - 2000. - Vol. 19, N. 3. - P. 267 - 273. - ISSN 5397-6695.
32. Murray F. Gelling of urea-linked gelatin with fresh frozen plasma [Text] / F. Murray, P. Hutton // *Anaesthesia.* - 1989. - Vol. 44, N. 5. - P. 392 - 393. - ISSN 4390-1235.
33. Adamovich T.B. Selective chemical modification of cytochrome P-450SCC lysine residues. Identification of lysines involved in the interaction with adrenodoxin [Text] / T.B. Adamovich, I.A. Pikuleva, V.L. Chashchin, S.A Usanov // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1989. - Vol. 996, N. 3. - P. 247 - 253. - ISSN 1078-710X.



34. Cinatl J. Jr. Bovine seminal ribonuclease selectively kills human multidrug-resistant neuroblastoma cells via induction of apoptosis [Text] / J. Jr. Cinatl, J. Cinatl, R. Kotchetkov // *Int. J. Oncol.* - 1999. - Vol. 15. - P. 1001 - 1009. - ISSN 1758-4125.
35. Bengur A.R. Sequence of the sites phosphorylated by protein kinase C in the smooth muscle myosin light chain [Text] / A.R. Bengur, E.A. Robinson, E. Appella, J.R. Sellers // *J. Biol. Chem.* - 1987. - Vol. 262, N 16. - P. 7613 - 7617. - ISSN 1058-7545.
36. Ramalingam K. Permethylated alters the conformational transitions and the complexing ability of melittin: a model for methylated proteins [Text] / K. Ramalingam, J. Bello, S. Aimoto // *Biopolymers.* - 1993. - Vol. 33, N. 2. - P. 305 - 314. - ISSN 3232-7005.
37. Wang Q. Transcriptional suppression of multidrug resistance-associated protein (MRP) gene expression by wild-type p53 [Text] / Q. Wang, W.T. Beck // *Cancer Res.* - 1998. - Vol. 58. - P. 5762 - 5769. - ISSN 8500-1274.
38. Khaw B.A. Modification of monoclonal antimyosin antibody: enhanced specificity of localization and scintigraphic visualization in acute experimental myocardial infarction [Text] / B.A. Khaw, V.P. Torchilin, A.L. Klivanov // *J. Mol. Cell Cardiol.* - 1989. - Vol. 21, N. 1. - P. 31 - 35. - ISSN 4338-7512.
39. Fair D.S. Studies on IgA and IgA monoclonal proteins derived from a single patient. Evidence for identical light chains and variable regions of the heavy chain [Text] / D.S. Fair, C. Sledge, R.G. Krueger // *Biochemistry.* - 1975. - Vol. 14, N. 26. - P. 5561 - 5568. - ISSN 1328-3258.
40. Rousseau C. CBP70 a glycosylated nuclear lectin [Text] / C. Rousseau, M. Felin, M.A. Doyennette-Moyne, A.P. Seve // *J. Cell Biochem.* - 1997. - Vol. 66, N. 3. - P. 370 - 385. - ISSN 2154-3474.
41. Rennick D.M. Two stages of b cell memory development expressing differential sensitivity to stimulation with thymus-dependent and thymus-independent antigenic forms [Text] / D.M. Rennick, P.R. Morrow, E. Benjamini // *J. Immunol.* - 1983. - Vol. 131, N. 2. - P. 567 - 571. - ISSN 5275-1200.
42. Demidem A. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B-cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs [Text] / A. Demidem, T. Lam, S. Alas // *Cancer Chemother. Radiopharmaceut.* - 1997. - Vol. 12. - P. 177 - 186. - ISSN 0095-1137.
43. Lambrecht B.N. Dendritic cells are required for the development of chronic eosinophilic airway inflammation in response to inhaled antigen in sensitized mice [Text] / B.N. Lambrecht, B. Salomon, D. Klatzmann, R.A. Pauwels // *J. Immunol.* - 1998. - Vol. 160. - P. 4090 - 4097. - ISSN 3562-8522.
44. Mariuzza R.A. Crystallization of the fab fragments of monoclonal anti-p-azophenylarsonate antibodies and their complexes with haptens [Text] / R.A. Mariuzza, A.G. Amit, G. Boulot // *J. Biol. Chem.* - 1984. - Vol. 259. - P. 5954 - 5962. - ISSN 1590-8413.
45. Ziska P. Chemical modification studies on the D-galactopyranosyl binding lectin from the mistletoe *Viscum album L* [Text] / P. Ziska, R. Eifler, H. Franz // *Acta Biol. Med. Ger.* - 1979. - Vol. 38. - P. 1361 - 1363. - ISSN 6326-2269.
46. Reynolds T. Aloe vera leaf gel: a review update [Text] / T. Reynolds, A.C. Dweck // *J. Ethnopharmacol.* - 1999. - Vol. 68, N. 1-3. - P. 3 - 37. - ISSN 3276-1755.
47. Marcazzan M. An ESR assay for alpha-amylase activity toward succinylated starch, amylose and amylopectin [Text] / M. Marcazzan, F. Vianello, M. Scarpa, A. Rigo // *J. Biochem. Biophys. Methods.* - 1999. - Vol. 38. - P. 191 - 202. - ISSN 6427-8412.
48. Патент США № 4818752. Soluble phosphorylated glucan: methods and compositions for treatment of neoplastic diseases. Application 10.02.1987. A61K 31/66; C08B 37/00 // Williams D., Browder W., DiLuzia N.
49. Bhardwaj R. Approaches to reducing toxicity of parenteral anticancer drug formulations using cyclodextrins [Text] / R. Bhardwaj, R.T. Dorr, J. Blanchard // *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* - 2000. - Vol. 54, N. 3. - P. 233 - 239. - ISSN 1628-7545.
50. Chen Ying. Crystal Structure and Photolysis spin-Trapping EPR investigations of aqua-(2-methoxycarbonylethyl) cobaloxime and its cyclodextrin inclusion complex [Text] / Ying Chen, Hui-Lan Chen, Thomas C. Mark // *Journal of Chemical Society Dalton Transactions.* - 1999. - N. 4. - P. 629 - 634. - ISSN 1470-8427.
51. Cho A. Phosphatase-triggered guest release from a cyclodextrin complex [Text] / A. Cho, K.L. Ochoa Lara, A.K. Yatsimirsky, A.V. Eliseev // *Org Lett.* - 2000. - Vol. 2, N. 12. - P. 1741 - 1743. - ISSN 5233-0055.
52. Sortino S. The photochemistry of flutamide and its inclusion complex with beta-cyclodextrin and on the efficiency of the photodegradation pathways. Dramatic effect of the microenvironment on the nature [Text] / S. Sortino, S. Giuffrida, G. De Guldi // *Photochem Photobiol.* - 2000. - Vol. 73, N. 1. - P. 6 - 13. - ISSN 6521-0005.
53. Bhardwaj R. Approaches to reducing toxicity of parenteral anticancer drug formulations using cyclodextrins [Text] / R. Bhardwaj, R.T. Dorr, J. Blanchard // *PDA J Pharm Sci Technol.* - 2000. - Vol. 54. - N. 3. - P. 233 - 239. - ISSN 8790-5186.
54. Патент UA 16409 A61K47/40 Клатратний комплекс сукцинільованого циклодекстрину з ністатином // Лісняк Ю.В., Мартинов А.В., Волянська Н.П. и др.
55. Maruyama A. Preparation and evaluation of ODN conjugates with polycation comb-type copolymer [Text] / A. Maruyama, M. Saito, M. Ueda // *Nucleic Acids Symp.* - 1999. - Vol. 42. - P. 97 - 98. - ISSN 2677-0012.
56. Патент США № 5652350. Complementary DNA and toxins. C07H 021/02; C07H 021/04/ Sloan-Kettering Institute for cancer research and ZW Biomedical research // Watanabe K., Wu-Yun, Weil R.
57. Molenaar T.J. Uptake and processing of modified bacteriophage M13 in mice: implications for phage

- display [Text] / T.J. Molenaar, I. Michon, S.A. de Haas // *Virology*. - 2002. - Vol. 293, N. 1. - P. 182 - 191. - ISSN 8523-4612.
58. Ланчини Д. Антибиотики. / Д. Ланчини, Ф. Паренти. - М., 1985. - 394 с.
59. Егоров Н. С. Антибиотики-полипептиды (структура, функция, биосинтез). / Н. С. Егорова. - М., 1987. - 296 с.
60. Umezawa H. Bioactive peptides produced by microorganisms. / H. Umezawa, T. Takita, T. Shiba. - Tokyo, 1978. - 312 p.
61. Bhardwaj R. Approaches to reducing toxicity of parenteral anticancer drug formulations using cyclodextrins [Text] / R. Bhardwaj, R.T. Dorr, J. Blanchard // *PDA J Pharm Sci Technol*. - 2001. - Vol. 51. - N. 3. - P. 123 - 126. - ISSN 7290-0156.
62. Живоглазова Л.Є., Кучма І.Ю. Протимікробна активність і біологічні властивості аміноглікозидів [Текст] / Л.Є. Живоглазова, І.Ю. Кучма // *Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання боротьби з інфекційними хворобами»*. - Харків. - 1986. - С. 18 - 24.
63. Палій І.Г. Використання антисептика декаметоксину в пульмонології [Текст] / І.Г. Палій // *Матеріали I з'їзду фізіатрів та пульмонологів України*. - Вінниця. - 1993. - С. 216 - 217.
64. Палій І. Г. Нові аспекти антисептикопрофілактики та антисептикотерапії захворювань інфекційного генезу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед наук: спец. 03.00.07. «Мікробіологія» / І. Г. Палій. - Харків, 1996. - 43 с.
65. Палій І. Г. Сучасні аспекти профілактичної і терапевтичної антисептики та хіміотерапії [Текст] / І. Г. Палій // *Журнал Інфекційні хвороби*. - 1995. - № 1. - С. 36 - 38.
66. Гудкова Е.И. Сравнительная характеристика эффективности антисептиков профилактического назначения [Текст] / Е.И. Гудкова, А.А. Адарченко, Л.И. Симоненко // *Вісник Вінницького держ. мед. університету*. - 2000. - Т. 4, № 2. - С. 280 - 281.
67. Снопкова Л.В. Пути усовершенствования химиотерапевтического лечения больных аднекситом при эмпирическом выборе противомикробных препаратов [Текст] / Л.В. Снопкова, Халед Тавалбех, Л.И. Кандиба // *Вісник проблем біології і медицини*. - 2000. - № 1. - С. 44 - 46.
68. Доморад А.А. Чувствительность кластридий и аэробных микроорганизмов к антисептикам [Текст] / А.А. Доморад, А. В. Краснова // *Вісник Вінницького держ. мед. університету*. - 2000. - Т. 4, № 1. - С. 293.
69. Авдеев Л.В. Надзор и контроль за резистентностью к антибиотикам микроорганизмов, изолированных у иммунокомпромированных больных [Текст] / Л.В. Авдеев, А.В. Шапиро, С.Л. Рыбалко // *Лабор. диагностика*. - 2000. - № 1. - С. 25 - 29.
70. Павлова Н.В. Влияние мирамистина на формирование лекарственной устойчивости у стафилококков [Текст] / Н.В. Павлова // *Вісник Вінницького держ. мед. університету*. - 2000. - Т. 4, № 2. - С. 336 - 337.
71. Сидоренко С.В. Теоретические и практические проблемы антибиотикорезистентности [Текст] / С.В. Сидоренко // *Антибиотики и химиотерапия*. - 1992. - Т. 37, № 9. - С. 44 - 47.
72. Черневская Ю.М. Лекарственная устойчивость условно патогенных энтеробактерий, выделенных от различных источников [Текст] / Ю.М. Черневская, Н.Ф. Бруслигина // *Антибиотики и химиотерапия*. - 1991. - Т. 36, № 9. - С. 7 - 9.
73. Красильников А.П. Клиническое значение и методические вопросы определения чувствительности/устойчивости бактерий к антисептикам [Текст] / А.П. Красильников, А.А. Адарченко // *Антибиотики и химиотерапия*. - 1992. - Т. 37, № 9. - С. 39 - 44.
74. Anderson R.L. Prolonged survival of *Pseudomonas ceracia* in commercially manufactured povidon-iodine [Text] / R.L. Anderson, R.W. Yess, A.L. Panlilio // *Appl. and environ. Microbiol.* - 1990. - Vol. 56, N. 11. - P. 3598 - 3600. - ISSN 3523-1312.
75. Краснова М.В. Устойчивость к антисептикам среди штаммов метициллин-чувствительных и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* в травматологическом стационаре в 1999 [Текст] / М.В. Краснова, О.М. Яковлева, Д.А. Седой // *Вісник Вінницького держ. мед. університету*. - 2000. - Т. 4, № 2. - С. 317.
76. Гудкова Е.И. Распространение устойчивых к дезинфектантам вариантов в популяциях *Staphylococcus aureus* [Текст] / Е.И. Гудкова, А.П. Красильников // *Здравоохран. Беларуси*. - 1992. - № 1. - С. 32 - 36.
77. Kasuma N. Development of des-fatty acyl-polymyxin decapeptide analogs with *Pseudomonas aeruginosa*-specific antimicrobial activity [Text] / N. Kasuma, Y. Sato, K. Ohki // *Chem. Pharm. Bull.* - 2009. - Vol. 57, N 4. - P. 332-336. - ISSN 4732-0589.
78. Vaara M. Novel polymyxin derivatives carrying only three positive charges are effective antibacterial agents [Text] / M. Vaara, J. Fox, G. Loidl // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. - 2008. - Vol. 52, N. 9. - P. 3229 - 3236. - ISSN 8365-1933.
79. Sakura N. The contribution of the N-terminal structure of polymyxin B peptides to antimicrobial and lipopolysaccharide binding activity [Text] / N. Sakura, T. Itoh, Y. Uchida // *Bull. Chem. Soc. Jap.* - 2004. - Vol. 77, N. 10. - P. 1915 - 1924. - ISSN 0011-2156.
80. Tsubery H. Structure-function studies of polymyxin B nonapeptide: implications to sensitization of gram-negative bacteria [Text] / H. Tsubery, I. Ofek, S. Cohen // *J. Med. Chem.* - 2000. - Vol. 43, N. 16. - P. 3085 - 3092. - ISSN 7263-0855.
81. Tsubery H. The functional association of polymyxin B with bacterial lipopolysaccharide is stereospecific: studies on polymyxin B nonapeptide [Text] / H. Tsubery, I. Ofek, S. Cohen // *Biochemistry*. - 2000. - Vol. 39, N. 39. - P. 11837 - 11844. - ISSN 6254-9466.

82. Kwa A.I. Polymyxins: a critical review of the current status including recent developments [Text] / A.I. Kwa, V.H. Tam, M.E. Falagas // *Ann. Acad. Med. Singapore*. – 2008. – Vol. 37. – P. 870 - 883. - ISSN 9364-8263.
83. Yoneyama H. Antibiotic resistance in bacteria and its future novel antibiotic development [Text] / H. Yoneyama, R. Katsumata // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2006. – Vol. 70, N. 5. – P. 1060 - 1075. - ISSN 0012-0956.
84. Japelj B. The acyl group as the central element of the structural organization of antimicrobial lipopeptide [Text] / B. Japelj, M. Zorko, A. Majerle // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129, N. 5. – P. 1022 - 1023. - ISSN 8374-8465.
85. Nicasio A.M. The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America. Insight from the Society of Infectious Diseases Pharmacists [Text] / A.M. Nicasio, J.L. Kuti, D.P. Nicolau // *Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 28, N. 2. – P. 235 - 249. - ISSN 0023-0156.
86. Zavascki A.P. Polymyxin B treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review [Text] / A.P. Zavascki, L.Z. Goldani, J. Li, R.L. Nation // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 60. – P. 1206 - 1215. - ISSN 5242-0585.
87. Arnold T.M. Polymyxin antibiotics for gram-negative infections [Text] / T.M. Arnold, G.N. Forrest, K.J. Messmer // *Am. J. Health-System Pharmacy*. – 2007. – Vol. 64, N. 8. – P. 819 - 826. - ISSN 8234-8352.
88. Mahamoud A. Antibiotic efflux pumps in gram-negative bacteria: the inhibitor response strategy [Text] / A. Mahamoud, J. Chevalier, S. Albert-Franco // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 59. – P. 1223 - 1229. - ISSN 2645-9587.
89. McGowan J.E. Resistance in non-fermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum [Text] / J.E. McGowan // *Am. J. Infect. Control*. – 2006. – Vol. 34, N. 5 Suppl. 1. – P. S29 - 37. - ISSN 4411-5578.
90. Bergen P.J. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / P.J. Bergen, J. Li., C.R. Rayner // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, N. 6. – P. 1953 - 1958. - ISSN 1214-0106.
91. Sharma S. Semi-synthesis of polymyxin B (2-10) and colistin (2-10) analogs employing the trichloroethoxycarbonyl (Troc) group for side chain protection of  $\alpha,\gamma$ -diaminobutyric acid residues [Text] / S. Sharma, K. Okimura, K. Ohki // *Chem. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 55, N. 12. – P. 1724 - 1730. - ISSN 8364-0172.
92. Kanazawa K. Contribution of each amino acid residue in polymyxin B<sub>3</sub> to antimicrobial and lipopolysaccharide binding activity [Text] / K. Kanazawa, Y. Sato // *Chem. Pharm. Bull.* – 2009. – Vol. 57, N. 3. – P. 240 - 244. - ISSN 8642-0216.
93. Landman D. Polymyxin revisited [Text] / D. Landman, C. Georgescu, A.M. Martin // *Clin. Microbiol. Reviews*. – 2008. – Vol. 21, N 3. – P. 449 - 465. - ISSN 0383-6735.
94. Hancock R.W. Peptide antibiotics [Text] / R.W. Hancock, D.S. Chapple // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1999. – Vol. 43, N. 6. – P. 1317 - 1323. - ISSN 0023-0156.
95. Conly J.M. Colistin: the phoenix arises [Text] / J.M. Conly, B.J. Johnston // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 17, N. 5. – P. 267 - 269. - ISSN 0022-010X.
96. Meredith J.J. Comparison of the structure and dynamics of the antibiotic peptide polymyxin B and the inactive nonapeptide in aqueous trifluoroethanol by NMR spectroscopy [Text] / J.J. Meredith, A. Dufour, M.D. Bruch // *J. Phys. Chem. B*. – 2009. – Vol. 113, N. 2. – P. 544 - 551. - ISSN 7290-0156.
97. Balakrishna R. Structural correlates of antibacterial and membrane-permeabilizing activities in acylpolyamines [Text] / R. Balakrishna, S.J. Wood // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50, N. 3. – P. 852 - 861. - ISSN 8360-002X.
98. Clausell A. Gram-negative outer and inner membrane models: insertion of cyclic cationic lipopeptides [Text] / A. Clausell, M. Garcia-Subirats // *J. Phys. Chem. B*. – 2007. – Vol. 111, N. 3. – P. 551 - 563. - ISSN 8456-0753.
99. Лисняк Ю.В. Структурно-функциональные отношения молекул биологически активных соединений. Теоретические аспекты [Текст] / Ю.В. Лисняк, В.Н. Михальчук, Э.В. Супрун // Компьютерное моделирование в поиске лекарственных средств. - Под ред. Ю.Л. Волянского. - Харьков: "Око". - 2006. – С. 4 - 23.
100. Лисняк Ю.В. Элементы фармакофора замещенных бензилиденгидразидов 4-R-2хлорбензойной кислоты, проявляющих антивирусную активность [Текст] / Ю.В. Лисняк, Е.Я. Левитин // Вестник Воронежского университета. Серия: Химия; Биология; Фармация. – 2003. – Вып. 2. - С. 231 - 242.
101. Волянский А.Ю. Мишени воздействия антибиотиков и зависимости между их структурой и активностью [Текст] / А.Ю. Волянский, Т.О. Пасечник, А.К. Толстанов // *Анали Мечниковского Института*. – 2001. - № 1. – С. 39 - 42.
102. Рудзит Э. А. Структурно-функциональные отношения молекул биологически активных соединений [Текст] / Э. А. Рудзит // *Химико-фармацевтический журнал*. - 1978, - № 7, - С. 39 - 53.
103. Майданов В.В. Влияние дефицита кислорода на устойчивость дрожжей *Candida albicans* к полиеновому антибиотику нистатину [Текст] / В.В. Майданов, Н. Л. Егуткин, Ю.Е. Никитин // *Антибиотики*. - 1983, - № 7, - С. 502 - 504.
104. Аравийский Р.А. Влияние амфотерицина В на энергетический метаболизм тканевых форм *Candida albicans* [Текст] / Р.А. Аравийский, Н.Г. Михайлова // *Антибиотики*. - 1979. - № 10. - С. 758 - 761.
105. Горчакова Н.В. Некоторые особенности определения активности нистатина методом

диффузии в агар [Текст] / Н.В. Горчакова // Материалы 7-й конференции молодых ученых Ленинградского НИИ антибиотиков. – Ленинград. - 1975, - С. 774 - 75.

106. Евлахова Т.В. Влияние дефицита кислорода на устойчивость дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* к полиеновому антибиотику нистатину [Текст] / Т.В. Евлахова, Н.П. Михайлова // Микробиология. – 1989. - Т. 58, вып. 2. - С. 199 - 201.

107. Касумов Х.М. Молекулярные основы функционирования полиеновых антибиотиков в липидных мембранах – взаимосвязь структуры и функции: автореф. докт. дис. Пушино, 1979. – 56 с.

108. Клейнер Г.И. Выделение и изучение высокоочищенных препаратов нистатина [Текст] / Г.И. Клейнер, И.В. Ионова // Антибиотики. - 1961. - № 3. - С. 200 - 203.

109. Белоусова И.И. Изучение взаимодействия амфотерицина В со стеринами чувствительного и резистентного к полиеновым антибиотикам штамма *Candida albicans* методом кругового дихроизма [Текст] / И.И. Белоусова, А.М. Вирина // Антибиотики. - 1982. - Т. 27, № 2. - С. 95 - 98.

110. Гайдукова Т.И. Растворимость полиеновых антибиотиков нистатина и леворина в водно-органических смесях [Текст] / Т.И. Гайдукова, Г.В. Барабанщикова, Т.Г. Боб // Антибиотики. - 1982. - № 2. - С. 92 - 95.

111. Жданович Ю.В. Изучение механизма инактивации полиеновых антибиотиков. Факторы, влияющие на скорость окисления нистатина в растворах [Текст] / Ю.В. Жданович, Г.Б. Локшин // Антибиотики. - 1967. - № 2. - С. 122 - 126.

112. Клейнер Г.И. Термическая стабильность нистатина [Текст] / Г.И. Клейнер, Н.В. Ионова // Антибиотики. - 1963. - № 8. - С. 712 - 717.

113. Белахов В.В. Синтез и биологическая активность гидрофосфорильных производных нистатина [Текст] / В.В. Белахов, А.А. Левина // Хим.-фарм. журнал. - 1991. – Т. 25, № 11. - С. 45 - 48.

114. Белахов В.В. Кремнийорганические производные нистатина [Текст] / В.В. Белахов, А.А. Левина // Хим.-фарм. Журн. - 1991. – Т. 25, № 3. - С. 86 - 87.

115. Борисов Ю.А. Ионметрическое изучение потоков  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  через мембрану эритроцитов человека, модифицированную нистатином [Текст] / Ю.А. Борисов, О.Ю. Соболева, О.Ю. Суглобова // Цитология. - 1991. - 33, № 1. - С. 24 - 32.

116. Веткина И.Ф. Фармакинетика амфотерицина В и его производных [Текст] / И.Ф. Веткина // Антибиотики и химиотерапия. - 1991. - 36, № 4. - С. 36 - 38.

117. Шенин Ю.Д. Стереохимия и синтез полиеновых макролидных антибиотиков [Текст] / Ю.Д. Шенин // Антибиотики и химиотерапия. - 1991. - Т. 36, № 2. - С. 48 - 51.

118. Шенин Ю.Д. Стабилизация стандартных образцов леворина и нистатина антиоксидантами

[Текст] / Ю.Д. Шенин, В.В. Белахов, Т.Н. Копталова // Антибиотики и химиотерапия. - 1991. - № 8. - С. 20 - 24.

119. Лившиц В.С. Лекарственные формы на основе биодеструктурирующихся полимеров [Текст] / В.С. Лившиц, Г.Е. Зайков // Хим.-фарм. Журнал. - 1991. - Т. 25, № 1. - С. 15 - 25.

УДК 214.171:588.632.1

### ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Кашпур Н.В., Мартинов А.В., Волянський А.Ю.,  
Перемот С.Д., Смілянська М.В.**

Біотехнологія в розвинених країнах знаходиться на стадії бурного розвитку, що обумовлено перспективністю біо технологічних лікарських засобів завдяки наднизьким ефективним дозам цих засобів. Сучасній медицині відомий цілий арсенал лікарських засобів на основі хімічно модифікованих біополімерів (ПегІнtron, L-аспарагіназа, аденозиндеаміназа, Інтерферон – альфа2б), які широко використовуються як лікувальні і профілактичні препарати при різних соматичних та інфекційних захворюваннях. Багато оглядів і монографій дозволяють у визначеній мірі оцінити накопичені літературні дані як про напрямки, так і про біологічну, фізіологічну і фармакологічну дію хімічно модифікованих сполук різного походження. На основі аналізу літературних даних можна зробити висновок, що хімічна модифікація є гарною перспективою для створення різноманітних лікарських препаратів з контрольованою та направленою дією.

**Ключові слова:** хімічна модифікація, хлор-поліетиленгликоль, пептидні антибіотики

УДК 214.171:588.632.1

### ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Кашпур Н.В., Маргын А.В., Волянский А.Ю.,  
Перемот С.Д., Смелянская М.В.**

Биотехнология в развитых странах находится на стадии бурного развития, что обусловлено перспективностью биотехнологических лекарственных средств благодаря сверхнизким эффективным дозам этих средств. Современной медицине известен целый арсенал лекарственных средств на основе химически модифицированных биополимеров (Пегинтрон, L-аспарагиназа, аденозиндеаміназа, Інтерферон - альфа2б), которые широко используются в качестве лечебных и профилактических препаратов при разных соматических и инфекционных заболеваниях. Много обзоров и монографий позволяют в определенной мере оценить накопленные литературные данные как о направлениях, так и о биологическом, физиологическом и

фармакологическом действии химически модифицированных соединений разного происхождения. На основе анализа литературных данных можно сделать вывод, что химическая модификация является перспективой для создания разнообразных лекарственных препаратов с контролируемым и направленным действием.

**Ключевые слова:** химическая модификация, хлор-полиэтиленгликоль, пептидные антибиотики.

УДК 214.171:588.632.1

#### **CHEMICAL MODIFICATION OF HIGH MOLECULAR MEDICATIONS (REVIEW OF LITERATURE)**

**Kashpur N.V., Martinov A.V., Volyanskiy A.Yu., Peremot S.D., Smelyanskaya M.V.**

A biotechnology in the developed countries is on the stage of stormy development, that conditioned by perspective of biotechnological medications due to extremely low effective doses of these facilities. Modern medicine knows the whole arsenal of medications on the basis of the chemically modified biopolymers (Pegintron, L-asparaginaza, adenozeindeaminaza, Interferon - al'fa2b), which are widely utilized as medical and prophylactic preparations at different somatic and infectious diseases. Much looked over and monographs allow in a certain measure to estimate the accumulated literary information both about directions and about the biological, physiology and pharmacological action of the chemically modified connections of different origin. It is possible to draw a conclusion on the basis of analysis of literary data, that chemical modification is a beautiful prospect for creation of various medicinal preparations with the controlled and directed action.

**Keywords:** chemical modification, chlorine-polietileglikol, peptide antibiotics.