

УДК 615

Аскарров Расул Аскарлович

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры техносферной безопасности,
Российский государственный геологоразведочный университет им. С.
Орджоникидзе
Milena.555@mail.ru

Rasul A. Askarov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Associate Professor, Department of Technosphere Safety,
S. Ordzhonikidze Russian State Geological Exploration University
Milena.555@mail.ru

Полипептидные комплексы ИРН для лечения офтальмологических заболеваний

IRN polypeptide complexes for the treatment of ophthalmic diseases

***Аннотация.** На современном фармацевтическом рынке биологические препараты являются одним из самых перспективных направлений, биофармацевтический рынок имеет значительные преимущества, заключающиеся в быстром и эффективном освоении производственных мощностей, разработке более эффективных и безопасных лекарственных средств. Биологические лекарственные средства (БЛС) имеют принципиальные отличия от лекарственных препаратов на основе синтетических субстанций, что обусловлено использованием в процессе их производства живых клеток. Каждый производственный цикл обуславливает образование уникального готового фармацевтического продукта, а минимальные различия в способах производства могут существенно сказываться на свойствах препарата.*

Сейчас актуальной является проблема сохранения свойств и качества биологических лекарственных средств на всех этапах его обращения. На фармацевтическом рынке активно решаются эти проблемы, в частности разрабатываются и внедряются системы контроля качества согласно международным стандартам с целью сохранения максимальной эффективности биологических лекарственных средств и защиты потребителей от некачественных препаратов.

В офтальмологии пептиды ИРН для лечения офтальмологических заболеваний начали использовать впервые с 2015 года.

Ключевые слова: офтальмология, полипептидные комплексы, диагностика зрения, короткие пептиды ИРН.

Annotation. *In the modern pharmaceutical market, biological drugs are one of the most promising areas, the biopharmaceutical market has significant advantages, consisting in the rapid and efficient development of production capacities, the development of more effective and safe medicines. Biological medicinal products (BLS) have fundamental differences from drugs based on synthetic substances, which is due to the use of living cells in the process of their production. Each production cycle causes the formation of a unique finished pharmaceutical product, and minimal differences in production methods can significantly affect the properties of the drug.*

Now the problem of preserving the properties and quality of biological medicines at all stages of its circulation is urgent. These problems are being actively solved in the pharmaceutical market, in particular, quality control systems are being developed and implemented in accordance with international standards in order to preserve the maximum effectiveness of biological medicines and protect consumers from substandard drugs.

In ophthalmology, IPH peptides for the treatment of ophthalmic diseases have been used for the first time since 2015.

Keywords: *ophthalmology, polypeptide complexes, vision diagnostics, short peptides IPH.*

1. Целенаправленное лечение и общие сведения

Следует сказать, что работ, проведенных в области целенаправленного лечения офтальмологических болезней с помощью пептидов и их комплексов немного. Это сравнительно новое альтернативное направление антиангиогенной терапии. Следует заметить, что пути целенаправленной антиангиогенной ФДТ родственны как при лечении офтальмологических заболеваний, ассоциированных с патологическим неоангиогенезом, так и при блокировании неоваскуляризации злокачественных опухолей [3]. Вообще выделяют два направления блокирования процессов ангиогенеза при целенаправленной ФДТ. В одном случае действие иммуноконъюгатов направляется на лиганды, которые способны стимулировать ангиогенез (факторы ангиогенеза), во втором — на рецепторы эндотелиоцитов, которые ответственны за активацию киназного каскада, обуславливающий их пролиферацию. При направлении действия иммуноконъюгата на лиганд достигается накопление конъюгированных антител в экстрацеллюлярном матриксе и фотодинамическое действие будет направлено прежде всего на плазмалему эндотелиоцитов. В этом случае эффективность антиангиогенной ФДТ будет несколько снижена [3]. При действии фотоиммуноконъюгата на рецепторы эндотелиоцитов появляется возможность интернализации фотосенсибилизатора внутрь клетки. В этом случае эндотелиальная клетка с большей вероятностью будет подлежать апоптозу, а следовательно эффективность терапии будет выше. Надо отметить, что в качестве носителей фотосенсибилизатора для целенаправленной антиангиогенной ФДТ чаще всего используют антитела и липосомы [2].

На данный момент получен ряд МкАТ, специфичных к фактору VEGF или к его рецепторам. Некоторые из них в виде конъюгатов с фотосенсибилизаторами хорошо зарекомендовали себя в той же офтальмологии [4]. Имеются сведения о применении липосом, конъюгированных с фотосенсибилизатором, в целенаправленной антиангиогенной ФДТ [5].

2. Клинические опыты на мышах

Опыты на мышах с перещепленной карциномой линии Colon 26 NL-17 и саркомой Meth-A показали, что липосомы, конъюгированные по схеме липосомабензопорфирин-APRPG-полиэтиленгликоль, имеют значительно лучшую селективность в накоплении по сравнению с липосомальным конъюгатом APRPG - полиэтиленгликоль-липосома-бензопорфирин и конъюгатом полиэтиленгликоль-липосомабензопорфирин, который, собственно, не способен ориентироваться к клеткам [6]. Именно поэтому в этом опыте отмечали торможение роста опухоли, считая, что ФДТ направлялась в этом случае именно на повреждение эндотелиальных клеток и оказалась более эффективной. Облучение проводили через 3 часа, поскольку считали, что за это время конъюгаты лучше свяжутся с эндотелиоцитами, хотя некоторые авторы указывают на то, что конъюгат распределяется по эндотелию уже через 15 мин [7]. Кроме того, выяснили, что через 3 часа после ФДТ образовывалась закупорка сосудов, нарушения в системе гемостаза [6].

Существенные результаты получены при блокировании патологического ангиогенеза в сетчатке глаза конъюгированным через поливиниловый спирт и пептид ATWLPPR вертепорфином-производным Бпф. Этот конъюгат продемонстрировал высокую степень сродства к VEGFR2-рецептору фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF). Соотношение в конъюгате вертепорфирина и пептида составляло 28: 1, при этом сохранялись все физикохимические свойства сенсibilизатора. На гистологических срезах сетчатки после ФДТ уже через час обнаруживались некротические процессы в эндотелии [7]. Результаты, полученные в офтальмологии, свидетельствуют об эффекте в повреждении васкулярной системы, что дает возможность применять данный подход в схожих заболеваниях.

3. Клинические опыты на кроликах

В опыте на модели ангиогенеза глаза кроля, где использовали конъюгированный с индоцианином фрагмент МкАТscFvL19, специфичным к фибронектину— одного из главных маркеров сосудистой сетки, также отмечали блокаду процессов неоангиогенеза. Но, к сожалению, этот конъюгат выявил существенные недостатки, связанные с низким уровнем продукции синглетного кислорода фотосенсибилизатором индоцианином [9].

Если говорить об исследованиях иммуноконъюгатов, ориентированных на лиганд-VEGF, то надо отметить, что их совсем нет. В последнее время появился препарат на основе конъюгированного того же вертепорфина с визудином — антителами к фактору VEGF [10]. При определении цитотоксичности выяснили,

что конъюгированный вертепорфин более токсичен, чем свободный, хотя между ними не было статистически достоверной разницы. Таким образом, конъюгированный с визудином вертепорфин потенциально может быть довольно эффективным препаратом в фотодинамической целенаправленной антиангиогенной терапии.

Можно предположить, что эффективность конъюгированных с антителами препаратов, направленных на блокирование активности VEGF может быть объяснена не только фотодинамическим действием, но и нейтрализацией действия пула VEGF в экстрацеллюлярном матриксе, в результате чего фактор не может попадать в рецепторы VEGFR, а следовательно не может стимулироваться пролиферативный сигнал эндотелиоцитов [10]. Это в определенной степени может компенсировать неспособность интернализации фотосенсибилизатора к клетке, где фотодинамическое действие было бы значительно эффективнее. Кроме того, при ориентировании фотоиммуноконъюгата на рецепторы VEGFR можно достичь подобного синергического эффекта, поскольку вследствие связывания фотоиммуноконъюгата с рецептором может блокироваться функция этого рецептора, в результате чего происходит торможение клеточного деления эндотелиоцитов.

4. Непосредственное лечение заболеваний глаз у кроликов

Еще одно экспериментальное исследование, проведенное в 2015 году, на 66 половозрелых кроликах-самцах породы Шиншилла, массой 3,5 – 5 кг, которые находились на рационе вивария в течение опыта.

Кроликов разделили на следующие группы: 1 группа – интактная (6 кроликов); 2 группа – опытная – кролики с экспериментальным тромбозом сосудов сетчатки (12 кроликов); 3 группа – традиционная медикаментозная терапия – кролики с экспериментальным тромбозом сосудов сетчатки, которым проводили лечение с использованием традиционных медикаментозных средств (6 кроликов); 4 группа – исследовательская, кролики с экспериментальным тромбозом сосудов сетчатки, на которых изучали оптимальную терапевтическую концентрацию полипептидного препарата с целью достижения лечебного эффекта (15 кроликов); 5 группа – традиционная терапия, кролики с экспериментальным тромбозом сосудов сетчатки, которым на фоне традиционной медикаментозной терапии проводили лечение полипептидным препаратом дозой 0,12 мг/кг внутримышечно в течение 10 дней (6 кроликов); 6 группа – традиционная терапия, кролики с экспериментальным тромбозом сосудов сетчатки, которым на фоне традиционной медикаментозной терапии проводили лечение полипептидным препаратом, дозой 0,5 мл п/б в течение 10 дней (6 кроликов); 7 группа – лазерная, кролики с экспериментальным тромбозом сосудов сетчатки, которым на фоне традиционной медикаментозной терапии проводили лазерное лечение с использованием методики селективного лазерного воздействия на пигментный эпителий сетчатки (15 кроликов) [12].

Для воспроизведения экспериментального тромбоза вен сетчатки была разработана методика, включающая сочетание воздействия на гемокоагуляционный потенциал с помощью тромбина с непосредственным действием на сосудистый эндотелий с помощью лазеркоагуляции сетчатки, обеспечивающий отсутствие травматизации сосудов и ткани сетчатки и достаточно высокую и адекватную воспроизводимость тромбоза [12].

Тромбоз центральной вены сетчатки (ЦВС) воспроизводился путем повторной, с интервалом в 1,0 ч., аргонлазеркоагуляции обоих сосудов сетчатки кроликов-артерии и вены – с обеих сторон от диска зрительного нерва; для воспроизведения тромбоза ветвей – лишь с одной стороны; за 30 мин. к коагуляции вводили 40 единиц стандартного тромбина фирмы в 0,3 мл физиологического раствора натрия хлорида. Аргонлазеркоагуляция сосудов сетчатки выполнялась с помощью твердокомпонентного лазера, мощностью 0,4 – 0,8 мВт; диаметром коагуляту 50 – 100 мкм; экспозицией 0,2 – 0,3 с; длиной волны 532 нм [13].

Для местной анестезии использовался 2% раствор дикаина. Премедикация: 1 мл 1% раствора димедрола и 3 мл 5% раствора анальгина внутримышечно. Для наркоза внутрибрюшинно вводили гексенал – 2 мл 5% раствора. Для медикаментозного мидриаза использовался атропин сульфат – 0,1% раствор или тропикамид – 1% раствор. Применялась прямая офтальмоскопия, осмотр и фоторегистрация картины глазного дна с помощью ретинофота „Carl Zeiss”. Флюоресцентная ангиография проводилась на фундус-камере FF 450 "Carl Zeiss". Эвтаназия проводилась под внутривенным тиопентал-натриевым наркозом, после исчезновения роговичного рефлекса. После того выполнялась лапаротомия с рассечением каудальной полой вены и кровопусканием [13]. Исследовалась также кровь, слезная жидкость, ткани глаза.

Для гистологического исследования препараты глазного яблока животных разрезали на две половины и помещали на 5 суток в 10% раствор нейтрального формалина.

Первая серия экспериментального исследования была посвящена созданию экспериментальной модели тромбоза вен сетчатки и изучению офтальмоскопических, флюоресцеинангиографических, а также гистологических и электронно-микроскопических изменений кровеносных сосудов сетчатки кроликов в условиях тромбоза.

Вторая серия экспериментального исследования была направлена на определение оптимальной для применения в условиях тромбоза вен сетчатки концентрации. Исследованы такие концентрации: 0,01; 0,05; 0,12; 0,5; 1,0 мкг/мл. Препарат вводился один раз в сутки п/б в правый глаз кроля. В левый глаз животных назначали изотонический раствор натрия хлорида. Клиническое наблюдение включало биомикроскопию и прямую офтальмоскопию [13].

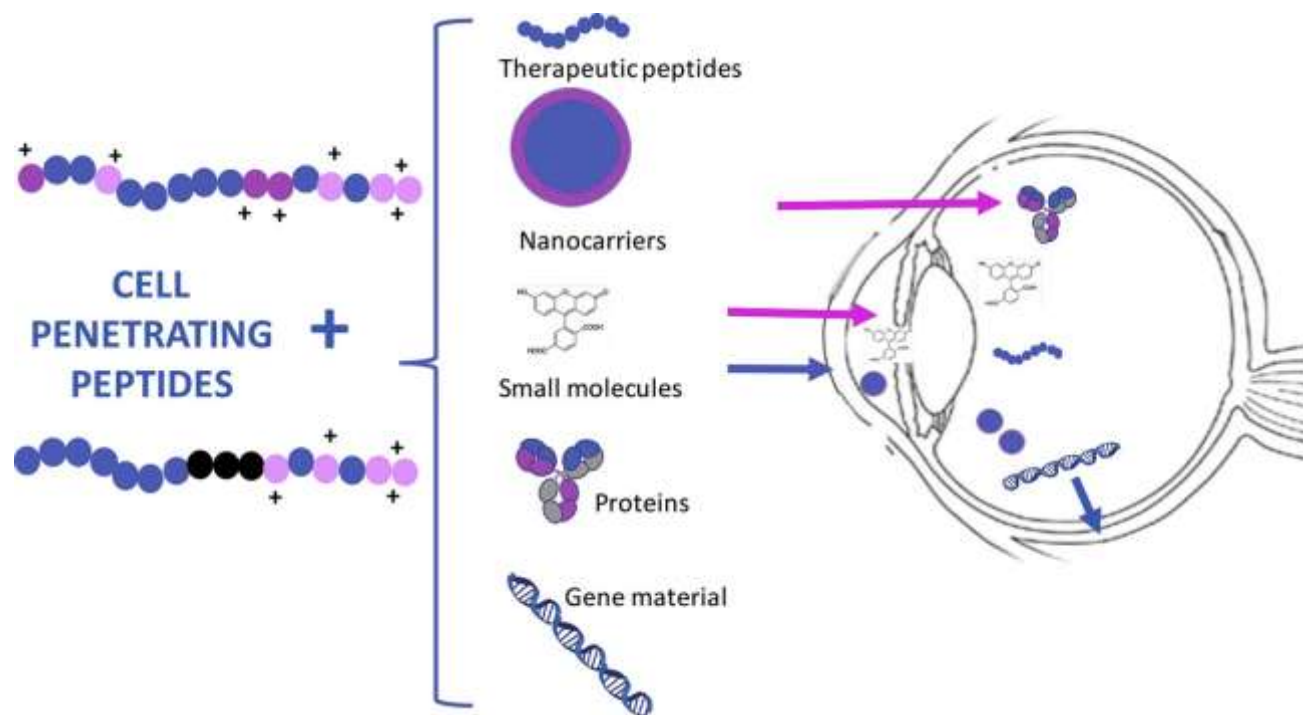


Рисунок 1. Влияние пептидов на сетчатку и глазное яблоко

Полипептидные препараты относятся к группе коротких пептидов, которые находятся в структурных образованиях пептид-связывающих белково-молекул главного комплекса гистосовместимости и молекулярных шаперонов. Комплекс природных пептидов молекулярной массой 10 КД обладает выраженным антиэкссудативным и коллагенопротекторным эффектом.

Третья серия экспериментального исследования была посвящена изучению влияния полипептидного препарата на структуры глаза при физиологических условиях. Препарат вводился кроликам интактной группы П/б ежедневно в течение 10 дней дозой 0,12 мкг / мл.

Четвертая серия экспериментального исследования была посвящена изучению терапевтического воздействия дозой 0,12 мг/кг и дозой 0,5 мл п/б на ход тромботического процесса, микроциркуляторный, коагуляционный гемостаз, перекисное окисление липидов, морфологические изменения тканей глаза кроликов с экспериментальным тромбозом сосудов сетчатки.

Пятая серия экспериментального исследования была посвящена изучению клинического течения тромботического процесса и морфологических изменений в тканях глаза в условиях экспериментального тромбоза и лечения с помощью традиционных медикаментозных средств и с использованием селективной лазерной коагуляции пигментного эпителия сетчатки.

Традиционное медикаментозное лечение включало назначение антикоагулянта прямого действия гепарина 250 ед. и фибринолизина 0,3 мл ежедневно п/б в течение 10 дней.

Кроликов с экспериментальным тромбозом вен сетчатки, которым была выполнена селективная лазерная коагуляция пигментного эпителия сетчатки, распределили на две подгруппы. Первую подгруппу составили 9 кроликов, которым было выполнено селективную лазерную коагуляцию пигментного эпителия сетчатки через 7 суток после появления клинических признаков тромбоза вен сетчатки; вторую подгруппу составило 6 кроликов, которым указанное лазерное лечение было выполнено через 14 суток после появления клинических признаков заболевания. Кроликам первой подгруппы было выполнено фокусное коагуляцию центральной области сетчатки (3 кролики), коагуляцию ишемических участков сетчатки (3 кролики), панретинальную коагуляцию (3 кролики). Кроликам второй подгруппы была выполнена фокальная коагуляция центрального участка сетчатки (3 кроля) и панретинальная коагуляция (3 кроля). Эвтаназию с последующей энуклеацией глаз и гистологическим и электронно-микроскопическим исследованиями осуществляли в разные сроки: животным первой подгруппы – на 10-е (3 кроли) и на 30-е сутки (3 кроли) от появления клиники тромбоза вен сетчатки; животным второй подгруппы-на 20-е (2 кроли) и 30-е сутки (2 кроли) от появления клинических признаков заболевания. Наблюдения за 3 кроликами первой и 2 кролями второй подгруппы продолжались до трех месяцев. При этом, эффективность пептидного комплекса для лечения данных заболеваний подтверждена [13].

5. Клинические исследования нарушения венозного кровообращения в сетчатке

Клинические исследования были проведены на 232 больных острые нарушения венозного кровообращения в сетчатке. Возраст больных – 35 – 78 лет. Обследовано 28 больных с претромбозами ЦВС или веток [14].

Все обследуемые были распределены на следующие группы: 1 группа, контрольная, без острых нарушений венозного кровообращения в сетчатке – 30 человек; 2 группа – больные с острыми нарушениями венозного кровообращения в сетчатке, которые получали традиционную медикаментозную терапию, без использования лазерных методов лечения, в качестве антикоагулянта использовали гепарин п/б 250 – 750 Ед., в качестве дезагреганта – аспирин дозой 160 мг/сутки – 52 больных; 3 группа – больные с острыми нарушениями венозного кровообращения в сетчатке, которым проводили традиционное медикаментозное и, при наличии соответствующих показаний, лазерное лечение традиционными методиками – 30 больных; 4 группа – больные с острыми нарушениями венозного кровообращения в сетчатке, которые лечились с использованием традиционных методов лечения (то есть медикаментозного и, при наличии показаний, лазерного), в качестве антикоагулянта использовали фраксипарин – 30 больных; 5 группа – больные с острыми нарушениями венозного кровообращения в сетчатке, которые

лечились с использованием традиционных методов лечения (медикаментозного и лазерного), в качестве дезагреганта использовался тиклид (5а группа – 30 больных) или плавикс (5б группа – 20 больных); 6 группа – больные с острыми нарушениями венозного кровообращения в сетчатке, которые лечились с использованием традиционных методов лечения (медикаментозного и лазерного), а также пептидного биорегулятора – 30 больных; 7 группа – больные с острыми нарушениями венозного кровообращения в сетчатке, которым на фоне традиционной медикаментозной терапии проводили селективную лазерную коагуляцию пигментного эпителия сетчатки – 20 больных; 8 группа – больные с острыми нарушениями венозного кровообращения в сетчатке, которым было назначено комплексное лечение, которое включало назначение антикоагулянта фраксипарина, дезагрегантов тиклида или плавикса, полипептидного препарата, селективной лазерной коагуляция пигментного эпителия сетчатки, а также фибринолитиков, гипотензивных препаратов, кортикостероидов – 20 больных [14].

Фраксипарин вводился п / б ежедневно дозой 0,1 мл в 0,3 мл изотонического раствора натрия хлорида, от 5 до 10 инъекций на курс лечения. Тиклид дозой 250 мг в сутки назначался ежедневно в течение месяца, начиная от двух недель после начала заболевания. Плавикс дозой 75 мг в сутки ежедневно использовался в течение двух – четырех недель. Полипептид дозой 0,5 мл п / б или 2,0 мл внутримышечно вводили ежедневно в течение 10 – 12 дней. Результаты применения пептидов в рамках данного исследования имеют высокие показатели эффективности.

6. Хориоретинальные дистрофии

В последние десятилетия наблюдается резкое увеличением доли хориоретинальных дистрофий в структуре глазных болезней, а одно из ведущих мест среди них занимает именно возрастная дегенерация макулы (ВДМ) [15] (синонимы: сенильная дегенерация макулы; склеротическая дискообразная, дисциформная дегенерация; старческая макулодистрофия; центральная инволюционная дистрофия сетчатки, дистрофия Кунта — Юниуса и др.).

На сегодняшний день существуют исследования, которые доказывают взаимосвязь между употреблением омега-3 длинноцепочечных жирных кислот и прогрессированием ВДМ [16], а именно развитием влажной формы. Так, результаты клинического исследования AREDS свидетельствуют, что употребление с пищей высоких доз омега-3 ЖК, особенно докозогексаеновой кислоты (ДГК) [17], снижает вероятность развития влажной формы ВДМ на 46 %. Доказано, что омега-3 ЖК обладают противовоспалительным действием, предупреждают возникновение патологической неоваскуляризации, улучшают реологические свойства крови [18]. Наиболее важной из омега-3 ЖК является ДГК, играющий структурную роль. В состав наружных мембран фоторецепторов входит 56% ДГК.

Современные представления о медикаментозном лечении субретинальной неоваскуляризации противоречивы. Значительно распространено консервативное лечение трансудативных дегенераций макулы — местное применение глюкокортикоидов и различных трофических препаратов — неэффективно и в экономически развитых странах не практикуется [20]. Исключение составляют случаи развития субретинальной неоваскуляризации на фоне вялотекущего эндогенного увеита, при которых назначают стероидные препараты в сочетании с иммунодепрессантами [20].

В последнее время опубликованы данные об эффективности использования пептидных биорегуляторов в лечении ВДМ [20].

В исследовании изучены особенности биологических лекарственных средств, которые являются комплексами низкомолекулярных полипептидов. [21]. Производство выбранных объектов осуществляется с субстанции или полупродукта на производственных участках, построенных в соответствии со специальным проектом для производства препаратов оснащенных достаточным количеством морозильных камер для хранения сырья при температуре не выше -18°C. Производственный процесс из субстанции состоит из следующих стадий: получение субстанции (экстракция водой для инъекций); приготовление раствора для розлива (водное извлечение отделяют от осадка центрифугированием); стерилизующая фильтрация и асептический розлив в флаконы (ультрафильтрация на установке, флаконы частично закупориваются на 1/3 высоты пробки стерильными резиновыми пробками); сублимационная сушка (флаконы с раствором в кассетах помещают в сублимационной установки для замораживания при температуре не выше -45°C); стадия закупорки (флаконы с лиофилизированным продуктом закупоривают на прессе); зачатки (флаконы и обкатывают алюминиевыми колпачками); сплошной контроль и маркировка; упаковка готовой продукции.

7. Исследование влияния пептидов IPH AVN

Проведенные нами исследования показали, что гены, ответственные за формирование сосудистой системы, составляют комплекс генов ACE, AGT, AGTR2, NOS3, MTHFR [1]. Ген АПФ (ангиотензин-1 — превращающий фермент- АПФ) картирован в локусе 17q23. ГЕНЫ AGT и AGTR1, которые кодируют ангиотензиноген и рецептор 1 — го типа к ангиотензину II, а также продукт гена NOS3 — нозинтаза-являются ключевым ферментом в регуляции тонуса кровеносных сосудов, гладкой мускулатуры сосудистой стенки и тромбоза. Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) регулирует метаболизм гомоцистеина в клетке. Полиморфизмы генов NOS3 и MTHFR связаны с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям. В связи с этими данными мы решили изучить активность этого комплекса генов при применении пептида IPH AVN. Мы также оценили биологически активные маркеры. Мы использовали метод иммунофлуоресценции с использованием первичных антител к белку VEGF (1:250, Abcam), p53 (1:50, Abcam). VEGF

(сосудистый эндотелиальный фактор роста) - это сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимуляции васкулогенеза (образования эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенез (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе) [1]. Старение полипотентных клеток в культуре связано с повышением активности гена p53. Белок p53 активируется повреждением ДНК или является сигналом старения клеток и нарушения их функциональной активности. P53-зависимый апоптоз позволяет избежать накопления мутаций, а в том случае, когда они уже возникли, p53-зависимый апоптоз позволяет устранить такие потенциально опасные для организма мутации. Мы создали следующие группы для обучения: 1 группа – изучение молекулярных выражение перед исследованием; 2 группа-контроль (мы добавили культуры среды, инкубации с альбумином сыворотки); 3 группа – мы добавили контроля дипептид Глю-ГТО в концентрации 100 мкг (мкг); 4 группа – мы добавили пептидные ИФ ВГА в концентрации 100 мкг (мкг). В качестве контроля был выбран пептид Glu-Trp, обладающий иммунными свойствами и хорошо описанный в литературе.

Методом ПЦР измеряли уровень экспрессии генов с использованием реактивов Новокасты и наборов моноклональных антител производства Biosource (Бельгия). Мы использовали конфокальный микроскоп OlympusFluoView FV1000 с индикатором 200, 400, 600. Мы провели измерение экспрессии в %. Для эксперимента выбран наиболее часто используемый вид лабораторных животных, рекомендованный Минздравом РФ в Руководстве по доклиническим исследованиям лекарственных средств, - крысы.

Мы создали экспериментальную модель мышечной травмы с поражением сосудов у крыс для изучения свойств пептида IPH AVN. С целью причинения мышечной травмы мы вводили препарат нортексин в четырехглавую мышцу левой конечности крыс, а также применяли солевые растворы (хлорид железа) для создания дополнительных очагов тромбоза. Мы исследовали 50 крыс в возрасте $14,3 \pm 1,1$ месяца и массой тела $409,3 \pm 8,3$ г, что создало условия для мышечной травмы с поражением артериальной системы [1]. Крысы были разделены на 2 группы – контрольную (n=25) и основную (n=25). Все процедуры содержания и испытаний животных проводились в соответствии со стандартами ИСО 10993-1-2003 и ГОСТ Р ИСО 10993.2-2006. Крысам основной группы перорально через пипетку-дозатор давали раствор, состоящий из воды для инъекций в дозировке 1 мл, в котором растворяли лиофилизированный порошок пептидов IPH AVN в концентрации 0,58 мкг (мкг) на массу тела крысы в сутки в течение 14 дней. Пипетка-дозатор позволяла контролировать объем и факт потребления жидкости.

Проведенные исследования подтверждают высокую биологическую активность пептида IPH AVN по отношению к контролю нормального формирования сосудистой системы у человека на генетическом уровне определяется экспрессией генов, ответственных за онтогенез сосудистой

системы, за нормальное формирование и формирование сосудистой системы, в частности, регулирующих тонус сосудов, гладкую мускулатуру сосудистой стенки и процессы тромбоза [1]. Применение пептида IPH AVN значительно увеличивает в культуре клеток человека "каскад" сигнальных молекул, что необходимо для активации пролиферации и дифференцировки стволовых клеток в клетках сосудистой системы, формирования сосудистой системы, регуляции обмена веществ в эпителиальных клетках, регуляции тонуса кровеносных сосудов, гладкой мускулатуры сосудистой стенки и тромбоза [1].

Применение пептида IPH AVN имеет выраженную ангиопротекторную природу, в частности индуцирует дифференцировку полипотентных миогенных клеток в направлении нормального формирования сосудистой системы и стимулирует васкулогенез (формирование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенез (рост новых сосудов в существующей сосудистой системе).

Заключение:

Биологически активные пептидные комплексы только начинают массово использоваться в различных направлениях, в том числе, и в офтальмологии. В приведенных выше исследованиях эффективность пептидов доказана, благодаря однонаправленному воздействию на проблемные зоны.

Литература/Literature:

1. Ivko X., Olenskaya T., Bocharova K., Satardinova E. *Angioprotective effects of the peptide IPH AVN. Scientific-discussion*, 33, (2019)
2. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. *Ocular drug delivery. AAPS J.* 2010; 12: 348–360.
3. Berwick MR, Lewis DJ, Jones AW, et al. *De novo design of Ln(III) coiled coils for imaging applications. J Am Chem Soc.* 2014; 136: 1166–1169.
4. Morgan-Warren PJ, O'Neill J, de Cogan F, et al. *siRNA mediated knockdown of the mTOR inhibitor RTP801 promotes retinal ganglion cell survival and axon elongation by direct and indirect mechanisms. Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 429–443.
5. Tianqi Nie, Wei Wang, Xiaohu Liu, Yanan Wang, Keyang Li, Xinyu Song, Jingwen Zhang, Liangmin Yu, Zhiyu He. *Sustained Release Systems for Delivery of Therapeutic Peptide/Protein. Biomacromolecules* 2021, 22 (6), 2299-2324. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00160>
6. Lili Zhao, Mariusz Skwarczynski, Istvan Toth. *Polyelectrolyte-Based Platforms for the Delivery of Peptides and Proteins. ACS Biomaterials Science & Engineering* 2019, 5 (10), 4937-4950. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b01135>
7. Fang Li, Yan Zhao, Chengqiong Mao, Yi Kong, and Xin Ming. *RGD-Modified Albumin Nanoconjugates for Targeted Delivery of a Porphyrin Photosensitizer. Molecular Pharmaceutics* 2017, 14 (8) , 2793-2804. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00321>

8. Piotr Beldowski, Maciej Przybyłek, Przemysław Raczyński, Andra Dedinaite, Krzysztof Górny, Florian Wieland, Zbigniew Dendzik, Alina Sionkowska, Per M. Claesson. *Albumin–Hyaluronan Interactions: Influence of Ionic Composition Probed by Molecular Dynamics. International Journal of Molecular Sciences* 2021, 22 (22) , 12360. <https://doi.org/10.3390/ijms222212360>
9. Yu. Rotov, I. S. Romanov, Y. V. Tarakanchikova, L. A. Astakhova. *Application Prospects for Synthetic Nanoparticles in Optogenetic Retinal Prosthetics. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2021, 57 (6), 1333-1350. <https://doi.org/10.1134/S0022093021060132>
10. Prince Allawadhi, Vishakha Singh, Kannan Govindaraj, Isha Khurana, Lopmudra P. Sarode, Umashanker Navik, Anil Kumar Banothu, Ralf Weiskirchen, Kala Kumar Bharani, Amit Khurana. *Biomedical applications of polysaccharide nanoparticles for chronic inflammatory disorders: Focus on rheumatoid arthritis, diabetes and organ fibrosis. Carbohydrate Polymers* 2021, 118 , 118923. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118923>
11. Ritu R. Kudarha, Krutika K. Sawant. *Chondroitin sulfate conjugation facilitates tumor cell internalization of albumin nanoparticles for brain-targeted delivery of temozolomide via CD44 receptor-mediated targeting. Drug Delivery and Translational Research* 2021, 11 (5) , 1994-2008. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00861-x>
12. Shlok Jindal, S. Chockalingam, Siddhartha Sankar Ghosh, Gopinath Packirisamy. *Connexin and gap junctions: perspectives from biology to nanotechnology based therapeutics. Translational Research* 2021, 235 , 144-167. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.008>
13. Niranjana G. Kotla, Srinivasa Reddy Bonam, Swetha Rasala, Jitendra Wankar, Raghvendra A. Bohara, Jagadeesh Bayry, Yury Rochev, Abhay Pandit. *Recent advances and prospects of hyaluronan as a multifunctional therapeutic system. Journal of Controlled Release* 2021, 336, 598-620. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.07.002>
14. Xiaodan Zhang, Danyi Wei, Yang Xu, Qiang Zhu. *Hyaluronic acid in ocular drug delivery. Carbohydrate Polymers* 2021, 264, 118006. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118006>
15. Hyeong Min Kim, Se Joon Woo. *Ocular Drug Delivery to the Retina: Current Innovations and Future Perspectives. Pharmaceutics* 2021, 13 (1) , 108. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010108>
16. Javier Moreno-Montañés, Anne-Marie Bleau, Tamara Martínez, Beatriz Vargas, María Victoria González, Ana Isabel Jiménez. *siRNA Therapeutics in Ocular Diseases. 2021,, 417-442. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1298-9_23*
17. M. Samim, Aarzo. *Hyaluronic acid-magnetic nanocomposites for gene delivery. 2021,, 311-323. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821230-1.00011-6*
18. Salma El-Sayed Radwan, Amal Hassan El-Kamel, Eiman I Zaki, Susi Burgalassi, Erica Zucchetti, Riham M El-Moslemany. *Hyaluronic-Coated Albumin*

Nanoparticles for the Non-Invasive Delivery of Apatinib in Diabetic Retinopathy. International Journal of Nanomedicine 2021, Volume 16 , 4481-4494. <https://doi.org/10.2147/IJN.S316564>

19. Alexandra N. Kovács, Norbert Varga, Ádám Juhász, Edit Csapó. Serum protein-hyaluronic acid complex nanocarriers: Structural characterisation and encapsulation possibilities. *Carbohydrate Polymers* 2021, 251 , 117047. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117047>

20. Dhanraj Ganapathy, Rajeshkumar Shanmugam, Durairaj Sekar. Current Status of Nanoparticles Loaded Medication in the Management of Diabetic Retinopathy. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2020, 9 (22) , 1713-1718. <https://doi.org/10.14260/jemds/2020/376>

21. Hyeong Min Kim, Seungmin Ha, Hye Kyoung Hong, Yoonha Hwang, Pilhan Kim, Eunsol Yang, Jae Yong Chung, Sunyoung Park, Young Joo Park, Kyu Hyung Park, Hyuncheol Kim, Se Joon Woo. Intraocular Distribution and Kinetics of Intravitreally Injected Antibodies and Nanoparticles in Rabbit Eyes. *Translational Vision Science & Technology* 2020, 9 (6) , 20. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.6.20>

22. Flavia Bongiovì, Calogero Fiorica, Fabio Salvatore Palumbo, Giovanna Pitarresi, Gaetano Giammona. Hyaluronic acid based nanohydrogels fabricated by microfluidics for the potential targeted release of Imatinib: Characterization and preliminary evaluation of the antiangiogenic effect. *International Journal of Pharmaceutics* 2020, 573 , 118851. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118851>

23. Natallia Dubashynskaya, Daria Poshina, Sergei Raik, Arto Urtti, Yury A. Skorik. Polysaccharides in Ocular Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2020, 12 (1) , 22. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010022>

24. Susan R. Crowell, Kathryn Wang, Amin Famili, Whitney Shatz, Kelly M. Loyet, Vincent Chang, Yanqiu Liu, Saileta Prabhu, Amrita V. Kamath, Robert F. Kelley. Influence of Charge, Hydrophobicity, and Size on Vitreous Pharmacokinetics of Large Molecules. *Translational Vision Science & Technology* 2019, 8 (6) , 1. <https://doi.org/10.1167/tvst.8.6.1>

25. Ting Gong, Zhanglu Dong, Yao Fu, Tao Gong, Li Deng, Zhirong Zhang. Hyaluronic acid modified doxorubicin loaded Fe₃O₄ nanoparticles effectively inhibit breast cancer metastasis. *Journal of Materials Chemistry B* 2019, 7 (38) , 5861-5872. <https://doi.org/10.1039/C9TB01250H>

26. Allancer D. C. Nunes, Lorrany A. Gomes-Silva, Nicholas Zufelato, Andre G. Prospero, Caio C. Quini, Ronaldo V. R. Matos, Jose R. A. Miranda, Andris F. Bakuzis, Carlos H. Castro. Albumin Coating Prevents Cardiac Effect of the Magnetic Nanoparticles. *IEEE Transactions on NanoBioscience* 2019, 18 (4) , 640-650. <https://doi.org/10.1109/TNB.2019.2931962>