

УДК 615.3+616.1]:577.322.5

ФОРМИРОВАНИЕ ТЕНДЕНЦИИ ВЫЯВЛЕНИЯ СРЕДСТВ КАРДИООНКОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ДАНЫХ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

Максименко А.В.

*Институт экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова
ФГБУ «Национальный исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: alex.v.maks@mail.ru*

Аннотация. Уменьшению и блокированию кардиоонкологических поражений помогает воздействие на гликозаминогликановый метаболизм, способствуя формированию новой области медицины – кардиоонкологии, обуславливающей составление когорты кардиоонкологических пациентов. Участники семейства гиалуронана проявляют себя в развитии эндотелиальной дисфункции, росте опухолей, метастазировании и ангиогенезе. Направленная и своевременная фармакологическая коррекция метаболизма гиалуронана и других членов его семейства может оказаться заметно и значимо действенной для терапии кардиоонкологических патологий. Целью настоящего обзора было обнаружение и представление выявленных и появляющихся сейчас тенденций в поиске новых лечебных средств кардиоонкологического назначения на основании исследовательских данных метаболизма гликозаминогликанов. Было проанализировано более 60 публикаций, большинство из которых приведены в списке литературы. Медицинская перспективность использования гиалуронидазы разного происхождения и с разными способами модификации и введения подтвердилась биомедицинскими и лечебными эффектами ее применения. Заметна тенденция к использованию гиалуронидазы человека благодаря высокотехнологичному способу ее получения с помощью генно-инженерных технологий. Множественные изменения углеводных составляющих исследуемых биологических систем обусловили их высокую структурную изменчивость, связанную, в частности, с воздействием ферментов, способствующих многообразным превращениям и регулирующих метаболические изменения. Среди упомянутых внеклеточных эффектов биокатализаторов целесообразно подчеркнуть действие гиалуронидазы, заметно влияющей на состояние эндотелиального гликокаликса. Последний рассматривается как компонент двойного защитного слоя сосудистой стенки, поддерживающего необходимый для жизнедеятельности организма уровень кровообращения. Функционирование гиалуронидазы осуществляется в различном микроокружении (зачастую состоящем из гликозаминогликанов, выступающих значимой частью сосудистого гликокаликса). Исследования обмена углеводов подчеркнули важность этого биокатализатора и действенность использования приемов компьютерного изучения (вычислительной биохимии) для понимания механизма регуляции его/ее активности. Гликозаминогликаны взаимодействуют с белками, накапливаются в предрасположенных к нарушениям участках сосудистой системы (как точки ветвления), участвуют и влияют на различные заболевания человека (сердечно-сосудистые, инфекционные, нейродегенеративные патологии и опухоли), внятно демонстрируя важность контролирования их метаболического обмена.

Ключевые слова: гликозаминогликановое семейство гиалуронана, кардиоонкология, сосудистая проходимость, обогащенные гиалуронаном солидные опухоли, гиалуронидаза, эффекты лечебного использования производных гиалуронидазы

FORMATION OF TREND FOR CARDIOONCOLOGY MEANS ELICITATION ACCORDING TO DATE OF GLYCOSAMINOGLYCAN METABOLISM

Maksimenko A.V.

*V.N. Smirnov Institute of experimental cardiology of the E.I. Chazov
National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health Care
of Russian Federation, Moscow, e-mail: alex.v.maks@mail.ru*

Annotation. The contemporary risk factors of non-communicable diseases have the grooving influence on human health and advance the cardiovascular and oncological pathologies on the leading positions (according to morbidity index and death rate). The investigation of medicative effect on glycosaminoglycan metabolism aid the decrease and blockade of such injuries. The partakers of hyaluronan family are active for progress of endothelial dysfunction, growth of tumors, metastasis and angiogenesis. The object of present review is finding and notion of elicit and appear now trends of search of new drugs for cardiooncological destination on base of the research data of glycosaminoglycan metabolism. The more sixty publications were analyzed with subsequent inclusion its majority in list of literature. Targeting pharmacological correction of hyaluronan metabolism and others partakers of its family may become efficacious for treatment of cardiovascular pathologies. For this aim the preparations of substitutive therapy (as sulodexide or albumin) are used and the controlled destruction of hyaluronan with enzyme activity of hyaluronidase also. The derivative of this biocatalyst become effective for correction of solid organs cancer, heart failure, edema of head brain, cancer of pancreas, glioblastoma. Medical prospects of using hyaluronidase of different origin and by means of its modification with diverse methods have confirmed in biomedical and medicative effects of its use. It is noticeable the trend of human hyaluronidase application due to high technology manner of its obtaining with help of gene engineering.

Keywords: glycosaminoglycan family of hyaluronan, cardiooncology, vascular patency, hyaluronan enriched solid tumors, hyaluronidase, effects of medicative using of hyaluronidase

Снижение сердечно-сосудистых рисков при умеренном потреблении алкоголя, вероятно, преобладает над увеличением риска новообразований [1]. Алкоголь классифицируется Международным агентством по изучению рака как канцероген для человека [2]. Во всяком случае, никто не должен употреблять алкогольные напитки по состоянию здоровья. Новая область, изучающая пожизненные эффекты всех воздействий окружающей среды на здоровье, направлена на изучение «экспозома» [3], концепция которого включает перспективу мультиэкспозиции (многократного воздействия). Стрессоры окружающей среды, нездоровое поведение (курение, малоподвижный образ жизни) и классические факторы риска (гипертония, диабет, ожирение) вызывают сходные патомеханизмы, способствующие появлению аддитивных синергических эффектов, ведущих к более выраженному развитию и более быстрому прогрессированию неинфекционных заболеваний. Связь только 1 % генов человека с канцерогенезом (при распространенном мнении, что рак – это болезнь генома, хотя, видимо, не единственная его причина) усиливает внимание к сопутствующим факторам риска окружающей среды. Значимая распространенность по всему миру рака желудка связана с заметной вероятностью его возникновения. Чаще всего рак желудка развивается не из-за какой-то мутации, а вследствие взаимодействия бактерии *Helicobacter pylori* с хроническим гастритом, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки с формированием атрофии слизистой оболочки желудка (атрофический гастрит), на фоне которой, с последующей заменой метаплазии желудочного типа на кишечный, проявляется дисплазия с дальнейшим развитием рака. Более 90 % рака желудка проявляется таким образом.

Отмеченное выше положение подчеркивает актуальность обзорного рассмотрения перспективных мишеней для коррекции выявленных сочетанных нарушений метаболизма кардиоонкологического профиля как среди членов гликозаминогликанового (ГАГ) семейства гиалуронана, так и данных разработок и исследований потенциальных средств лечебного назначения. Для решения поставленных задач составления настоящего обзора автором были проанализированы 64 статьи за последние 10 лет с использованием баз данных PubMed, Scopus, MedLine, Web of Science, Elibrary.

Целью настоящего обзора стало выявление и демонстрация появляющихся сейчас тенденций в поиске новых лечебных средств кардиоонкологического назначе-

ния с опорой на исследовательские данные по метаболизму гликозаминогликанов.

Лечебное воздействие ферментов на нарушения сосудистой системы

Множественные изменения углеводных составляющих исследуемых биологических систем обусловили их высокую структурную изменчивость, связанную, в частности, с воздействием ферментов, способствующих многообразным превращениям и регулирующих метаболические изменения. Строение сосудистой системы не только включает ее трехслойную структуру (интима-медиа-адвентиция) по направлению от люминальной поверхности вглубь сосудистой стенки, но и протеогликановый слой на поверхности просвета сосуда. Он формирует (в нерастворимом и в растворимом виде) эндотелиальный гликокаликс (ЭГЛК) [3], состояние которого, в частности, контролируется функционированием фермента гиалуронидазы. ЭГЛК вместе с эндотелиальными клетками предстает защитным покровом поверхности сосудистой стенки для поддержания необходимого уровня кровообращения при обеспечении жизнедеятельности организма [4]. Значимой частью ЭГЛК становятся ГАГ, составляющие заметную долю микроокружения гиалуронидазы [4, 5]. Пониманию механизма регуляции активности этого фермента служат приемы компьютерного изучения (вычислительной биохимии) [6–8] взаимодействия белков, накопленных в предрасположенных к нарушениям участках сосудистой системы (как точки ветвления) с ГАГ, которые участвуют и влияют на различные заболевания человека (серечно-сосудистые, инфекционные, нейродегенеративные патологии и опухоли) [9]. Следует отметить, что в развитии эндотелиальной дисфункции, росте опухолей, метастазировании и ангиогенезе заметно проявляют себя члены семейства гиалуронана. Адресная фармакологическая коррекция метаболизма гиалуронана и других участников его семейства может оказаться реально эффективной для терапии кардиоонкологических патологий. Понимание значимости продуктивного использования накопленных исследовательских данных гликозаминогликанового оборота для разработки новых лекарственных средств укрепляется и растет с обоснованным осознанием и рассмотрением внеклеточного матрикса как ключевого участника регуляции динамических процессов (миграция, пролиферация, дифференцировка резидентных клеток), а не только как каркаса и микроокружения клеток, влияющих на объем, форму и прочность тканей [10]. Протеазы

экстрацеллюлярного матрикса вместе с объектами их воздействия становятся перспективными кандидатами биомедицинского изучения. Представление внеклеточного матрикса компонентом/областью с динамическими функциями превращает его в значимый объект, потенциально пригодный для снижения сердечно-сосудистых воспалений и заболеваний.

Нестабильность атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах способствует их разрыву (с разрывом фиброзной капсулы, РФК) или эрозии (с сохранением фиброзной капсулы, СФК), ведущих к развитию острого коронарного синдрома (ОКС) – наиболее яркого проявления ишемической болезни сердца. У пациентов с поражением с СФК активация нейтрофилов, опосредованная толл-подобным рецептором 2 (тпр2), предположительно вызывается повышенным уровнем гиалуронана [11]. Нейтрофилы выступают основным элементом прогрессирования и дестабилизации бляшек. Развитие повреждения с СФК отличает не только появление заметных количеств гиалуронана (в частности, и гиалуронана малой молекулярной массы), но и, наряду с нарушениями кровотока, высвобождение нейтрофилами активной матриксной металлопротеиназы 9 (ММП9), усугубляющей отслойку эндотелиальных клеток и способствующей тромбозу. В результате местного/локального воздействия гиалуронан может запустить врожденный иммунный ответ при эрозии бляшек посредством тпр2. Повышенная экспрессия гиалуронидазы (HYAL2) в коронарных тромбах и повышенная локальная концентрация расщепленного гиалуронана становится одним из основных усилителей тпр2-опосредованной активации нейтрофилов при повреждении с СФК и определяет специфичность воздействия нейтрофилов именно в месте поражения (а не где-либо еще в артериальной системе). Совместная локализация гиалуронидазы и нейтрофилов в тромбах предполагает, что сами нейтрофилы могут быть источниками гиалуронидазы. Повышение ее активности у пациентов с поражением с СФК снижает количество гиалуронана, что может уменьшать активацию тпр2 нейтрофилов. Отмеченные изменения благоприятны для развития подходов антиракового лечения.

Поддержание посредством лечебного воздействия надлежащего функционирования сосудистой стенки [12, 13], опирающееся на результаты клинических исследований, подтверждается эффективным использованием ГАГ для восстановления нормальной эндотелиальной функции [9], обуславливая перспективность разработ-

ки препаратов гиалуронидазы (пригодных для регуляции размеров ГАГ сосудистого покрытия) потенциального кардиологического назначения. В качестве средств заместительной терапии активно применяется сулодексид [12, 13], который представляет собой смесь высокоочищенных ГАГ из высокоподвижного гепарина (80%) и дермансульфата (20%) [14].

Первым и важным этапом эндотелиальной дисфункции выступает поражение ЭГЛК. Дефицит гиалуронидазы дает/обеспечивает наличие его более толстого/высокого слоя. Дегградация протеогликанов обработкой гиалуронидазой сравнительно демонстрирует (с состоянием нормы) вовлечение гиалуронана в большинство функций ЭГЛК [15, 16]. Уменьшение или устранение нарушений метаболизма ГАГ, патологического состояния ЭГЛК происходит как в результате заместительного (сокращение потерь компонентов) или стабилизирующего (экранирование и поддержание сосудистого слоя) действия используемых средств, так и путем регулируемой терапевтами дегградации гиалуронана [17–19].

Лечение с помощью пэггированной гиалуронидазы человека (PEGPH20) увеличивало время выживаемости мышей при использовании производного биокатализатора в сочетании с лучевой терапией значительно больше, чем только с лучевой терапией или только с PEGPH20 [20]. Заметим, что участники сигнального пути гиалуронана (гиалуронансинтазы, его рецепторы, гиалуронидаза HYAL-1) способствуют росту опухоли, метастазированию и ангиогенезу, превращая/выделяя каждый из них в потенциальную мишень для антиракового лечения [21]. Разработано множество целевых подходов [8] для воздействия на различные члены семейства гиалуронана (низкомолекулярные ингибиторы, антитела, вакцины). Гиалуронан использовали в препаратах наночастиц [21] для адресной доставки химиотерапевтических лекарств и других противоопухолевых соединений к опухолевым клеткам благодаря взаимодействию с рецепторами гиалуронана на клеточной поверхности. Расщепляя гиалуронан, гиалуронидаза (HYAL-1) образует его небольшие фрагменты, некоторые из которых (состоящие из 10–25 дисахаридных звеньев/единиц) являются ангиогенными. Каждая гиалуронансинтаза или HYAL-1, по отдельности или совместно, способствуют пролиферации, подвижности и инвазии опухолевых клеток, а также усилению роста опухоли, метастазированию, ангиогенезу в ксенотрансплантатах. Ограниченная дегградация гиалуронана перицеллюлярно-

го матрикса приводит к образованию ангиогенных фрагментов гиалуронана. Полная же деградация матричного гиалуронана (в результате сверхэкспрессии HYAL-1) будет (по мнению авторов) ингибировать рост и прогрессирование опухоли. Было обнаружено, что, в отличие от ангиогенных фрагментов гиалуронана его олигосахариды, состоящие из 2–3 дисахаридных единиц/звеньев, обладают противоопухолевой активностью [9, 20, 21]. Нацеливание фармакологического воздействия на гиалуронан и другие члены его семейства, используя разные способы введения препаратов, может оказаться весьма полезным при разработке средств для лечения рака с контролируемым уровнем деградации гиалуронана.

*Сочетанное применение
производных гиалуронидазы*

Более половины смертей онкологических пациентов во всем мире обусловлены кардиальной патологией. Причины оказания неотложной помощи онкологическим больным (с активным раком) в отношении сердечно-сосудистых заболеваний нечасты. Однако состояние таких пациентов может быть усугублено диагностированием у них кардиологического заболевания из-за его предполагаемой опасности для жизни. Отмеченные обстоятельства указывают на возможность и важность одновременного комбинированного/сочетанного применения терапевтических средств одного вида (с одним и тем же активным началом) на кардиологические и онкологические нарушения. Гиалуронидаза может оказаться активным агентом такого воздействия.

Отличие взаимодействия гиалуронидазы с полимерными и сополимерными ГАГ обусловлено влиянием на глобулу фермента C-5 эпимеров, остатков L-IdoA и D-GlcA; гликозидных связей $\alpha(1-4)$ и $\alpha(1-3)$, в отношении к $\beta(1-4)$ и $\beta(1-3)$, в составе ГАГ (гепарин, дерматансульфат в сравнении с хондроитинсульфатом, гиалуронаном) и дисахаридов (Mal против Cel); C-4 эпимеров, Glc по отношению к Gal. Значимо достижение многообразного микроокружения биокатализатора (как при его взаимодействии со смесью дисахаридов) [22, 23]. Лактозу (Lac, состава Gal $[\beta(1-4)]$ Glc) можно представить (с учетом уменьшения размеров ГАГ лигандов) структурным аналогом хондроитинсульфата (как и кератансульфата со сходным полимерным блоком цепи). Целлобиоза (Cel, состава Glc $[\beta(1-4)]$ Glc) выступает структурным аналогом гиалуронана, мальтоза (Mal, состава Glc $[\alpha(1-4)]$ Glc) [24, 25] – гепарансульфата. Длительная инкуба-

ция (в течение восьми суток) гиалуронидазы с вышеназванными моно- и дисахаридами ведет к инактивации фермента с монотонным снижением титруемых аминогрупп и заметным ингибированием гепарином [22, 23]. Следует отметить большой инактивирующий эффект Gal и смеси моносахаридов при взаимодействии нативной гиалуронидазы с моносахаридами (Glc и Gal). Обоснованно росла актуальность исследования изменений биокатализатора при его взаимодействии с ГАГ или их фрагментами/лигандами.

Компьютерное изучение взаимодействия гиалуронидазы с ГАГ и их лигандами обнаружило стабилизацию структуры нативного фермента благодаря влиянию лигандов димеров и тримеров хондроитинсульфата при термоинактивации биокатализатора [26]. Регуляция ингибирования гиалуронидазы гепарином проявилась в конкурентном взаимодействии лигандов тримеров хондроитинсульфата и тетрамеров гепарина. Вычислительные изучения способствовали выявлению последовательности предпочтительного связывания ГАГ лигандов с ферментом, уточняя рекомендации для экспериментальной модификации этого белка с указанием значимости ковалентного взаимодействия биокатализатора (по его центрам cs7 или cs7, cs1, cs5) с тримерами хондроитинсульфата для получения стабилизированных форм фермента. Более полная картина молекулярного докинга и динамики гиалуронидазы с ГАГ лигандами может продемонстрировать преимущества используемого метода исследования. Вероятность конъюгирования гиалуронидазы по ее определенному, возможно, даже единственному, центру присоединения модификатора [27] оптимального вида наиболее эффективным или тому имеется альтернатива, последовательно установленная методами компьютерного моделирования 3D-структуры исследуемого фермента.

Стоит отметить достижимость экспериментальной реализации присоединения тримеров хондроитина по ограниченному набору центров (а именно cn7, cn1, cn5; cn2, cn8, cn4 /а вовсе не теоретически указанные cn6, cn3, cn1/) [28]. Такое обстоятельство порождает заметные сомнения в этом направлении экспериментальной ковалентной модификации гиалуронидазы.

*Исследовательские подходы
к кардиоонкологии*

Повышение внутричерепного давления после отека головного мозга (как вазогенного, так и цитотоксического) определяет

летальность и плохие исходы после черепно-мозговой травмы. Повышение содержания воды в головном мозге человека даже на 1% способствует увеличению внутричерепного давления выше 20 мм рт. ст. [29]. Связывая и удерживая 10–15 молекул воды, отрицательно заряженный гиалуронан становится ключевым компонентом гидратации тканей. Под действием гиалуронидазы возможна деградация гиалуронана, способствующая [30, 31] предотвращению и снижению отека. Уменьшение отека через 24 ч (в ипсилатеральном гиппокампе мышей с черепно-мозговой травмой) действительно происходило после интрацеребровентрикулярной инъекции гиалуронидазы. При этом введение фермента не нарушало по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) целостности гематоэнцефалического барьера и отрицательно не влияло на функциональное восстановление. Воздействие гиалуронидазы на посттравматический отек головного мозга способствует снижению внутричерепного давления и может оказаться, по авторскому мнению, перспективной терапевтической стратегией лечения таких тяжелых травм. Поддержанию наиболее опасной первичной опухоли головного мозга у взрослых – глиобластомы [32] способствует экстрацеллюлярный матрикс. Гиалуронан из его состава может служить развитию злокачественных фенотипов глиобластомы [33, 34]. Агрессивность опухоли и плохие исходы при различных новообразованиях тесно связаны с накоплением гиалуронана. Источником, экспрессирующим гиалуронидазу, может стать онколитический иммуномоделирующий аденовирус ICOVIR17, вызывающий деградацию гиалуронана экстрацеллюлярного матрикса (с уничтожением раковых клеток) с увеличением распространения вируса в опухоли с осуществлением модификации тканевого микроокружения опухоли при ортотопической глиобластоме [32]. С помощью ICOVIR17 проходила деградация гиалуронана, индуцировалась иммунная активация с развитием значимого терапевтического эффекта, когда опосредованная репликацией онколитического вируса гибель опухолевых клеток высвобождала опухолевые антигены и запускала иммунные и воспалительные реакции с ремоделированием у клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Достигнутая модификация тканевого микроокружения опухоли важна для стабильных лечебных ответов при агрессивной глиобластоме с применением сочетания INCOVIR17 с блокадой иммунных контрольных точек.

Применение гиалуронидазы демонстрирует возможность улучшения [35, 36] действенности противоопухолевой терапии. Отмечено, что высокое накопление гиалуронана в микроокружении опухоли увеличивает подъем внутритканевого давления и снижает перфузию лекарств. Опухолевое накопление гиалуронана предстает одним из маркеров более агрессивного злокачественного новообразования [36]. Увеличение содержания гиалуронана в опухоли сопровождается повышением в ней коллагена, сосудистым коллапсом, гипоксией и ростом метастатического потенциала (обуславливая повышение актина гладких мышц / α -SMA/). Лечение опухолей с высоким содержанием гиалуронана препаратами гиалуронидазы человека (ее пэгилированной формой PEGPH20) частично обращает этот фенотип и истощает связанный с опухолью VEGF-A165 (предполагая, что препарат PEGPH20 снижает ангиогенный потенциал тканевого микроокружения опухоли). Микроокружение опухоли служит поддержанию ее развития, а избыток гиалуронана вызывает внутриопухолевую иммуносупрессию и снижает эффективность иммунотерапии. Попытки уменьшения [37] количества гиалуронана в опухолях сопровождались ускорением метастазирования, что является основной причиной смертности онкологических больных. В этом случае индукция гликолиза гиалуронидазой проявляется как раз в сопутствующем ускорении миграции клеток. Следует учитывать такой двойной эффект активности гиалуронидазы при терапии рака: деградация гиалуронана и усиление метастазирования. С предположением этого была сконструирована самосборная и генно-инженерная система доставки лекарств на основе экзосом, названная Exos-PH20-FA [38]. Она экспрессировала гиалуронидазу человека (PH20) и освобождала фолиевую кислоту (FA). Деградация гиалуронана гиалуронидазой приводит к образованию его дисахаридов и тетрасахаридов. Низкомолекулярные фрагменты гиалуронана вызывают перепрограммирование макрофагов M2 в тип M1, подтверждаемое высокой экспрессией генов, связанных с M1 (IL-6, TNF- α), свидетельствуя о локальной активации воспалительного процесса. Полученная система не только повышала эффективность лечения с химиотерапией, но и напрямую снизила риск метастазирования опухолевых клеток, вызванный гиалуронаном. Фолиевая кислота улучшала нацеливание на опухоль используемой системы экзосом и ингибировала миграцию клеток. Мо-

дулирование тканевого микроокружения опухоли модифицированием гиалуронидазы и сорбированием фолиевой кислоты увеличивало эффективность химиотерапии рака. Предлагаемые комбинированные стратегии химиотерапии и иммунотерапии способствуют преодолению [38] ограничений монотерапии, которая порой не позволяет достичь полной ремиссии опухоли.

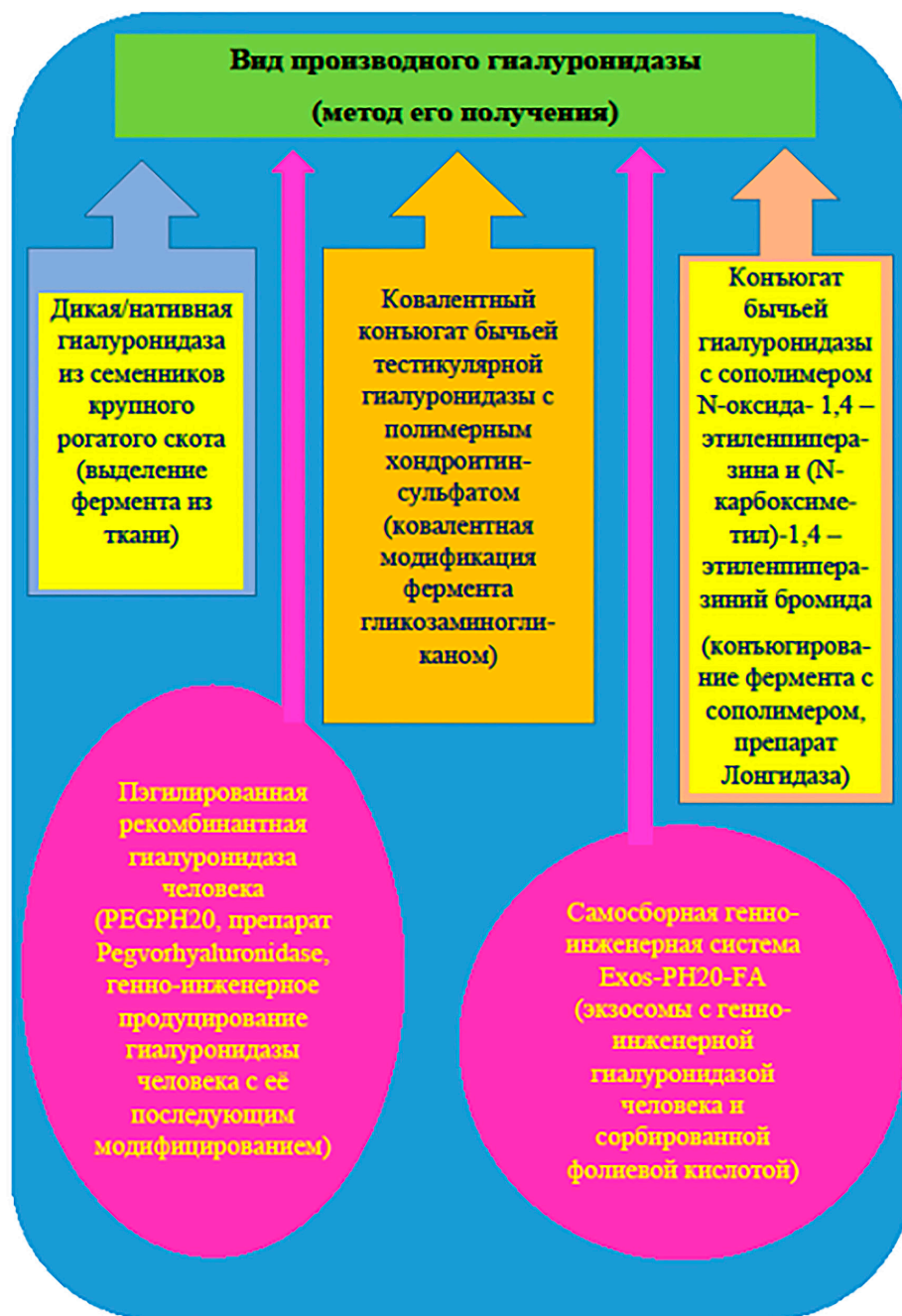
Сердечная недостаточность связана с [39, 40] ускоренным ростом раковой опухоли, обнаруживая двунаправленную связь между сердечной недостаточностью и раком. Рак является ведущей причиной несердечно-сосудистой смертности у пациентов с сердечной недостаточностью. Наоборот, сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой нераковой причиной летальности пациентов со злокачественными новообразованиями [41]. Объяснить связь между сердечной недостаточностью и раком можно общими факторами риска (с возможным использованием метода менделевской рандомизации с анализом как гены, связанные с одним признаком, могут влиять на другие). Эти патологии характеризуются перекрывающимися изменениями метаболических путей. Центральная роль метаболических расстройств в отмеченных заболеваниях может оказаться реальной мишенью в кардиоонкологии. Исследователи полагают, что хроническое воспаление увеличивает риск возникновения нового рака и сердечно-сосудистых заболеваний.

Поздняя диагностика аденокарциномы протоков поджелудочной железы (называемой и раком поджелудочной железы), раннее метастазирование и отсутствие эффективных методов лечения способствует заметно-му уровню летальности этого заболевания. В клинических испытаниях (фаза Ib) пэгилированной рекомбинантной гиалуронидазы человека (PEGPH20) в комбинации/сочетании с гемцитабином (GEM) была показана хорошая переносимость этих препаратов пациентами и возможный терапевтический эффект у больных с прогрессирующей аденокарциномой протоков поджелудочной железы, особенно у пациентов с опухолями и высоким уровнем гиалуронана [42]. Применение PEGPH20 формирует новый подход к лечению рака поджелудочной железы путем истощения интерстициального гиалуронана, накапливаемого в десмопластической строме аденокарциномы протоков поджелудочной железы со значительным повышением давления жидкости, приводя к коллапсу сосудов и затруднению перфузии. Пэгилирование рекомбинантной гиалуронидазы человека PH20 (PEGPH20) увели-

чивает ее период полувыведения из кровотока с нескольких минут до более чем 20 ч, обеспечивая таким образом [42] устойчивый распад/деградацию гиалуронана в тканях. Максимальная (и рекомендуемая) переносимая доза составила для монотерапии 3,0 мкг/кг один или два раза в неделю (при назначении с дексаметазоном 4 или 8 мг). Профиль безопасности и предварительные результаты лечения убедительно подтверждают значимость дальнейшего изучения этой новой стратегии воздействия на гиалуронан в микроокружении опухоли с помощью PEGPH20 в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами. Также отмечалось, что пэгилированная рекомбинантная гиалуронидаза человека была успешной в клинических испытаниях по лечению рака поджелудочной железы и перспективна для оценки терапии других плотных раковых опухолей, характеризующихся накоплением гиалуронана (сочетанный рак желудка и пищевода, рак желчного тракта, рак молочной железы) [43].

Современное обновление аспектов лечения ферментами

Окружение глобулы биокатализатора ХС-оболочкой может стать дополнительным ресурсом стабилизации гиалуронидазы [5, 44]. Таким образом, посредством ковалентного связывания бычьей гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем (сополимером *N*-оксида 1,4 – этиленпиперазина и (*N*-карбоксиметил) – 1,4-этиленпиперазиний бромида) был получен коммерческий препарат Лонгидаза (ООО «НПО Петровакс Фарма», Россия) [45], продемонстрировавший выраженные антифиброзные свойства [46]. Методы конъюгации белков/антител с лекарственными средствами постоянно совершенствуются [27, 42] с ростом перечня возможных для использования средств терапии. Перспективным по этому направлению изучению (апробированным практически) [47] представляется получение медицинских генно-инженерных конструкторов гиалуронидазы разного доменного состава. Стабилизация структуры биокатализатора достигается и использованием методов биологического синтеза с получением модифицированных генно-инженерных производных фермента (пригодных и для выпуска гиалуронидазы) [48], в том числе посредством генно-инженерного продуцирования гиалуронидазы [49]. Обращает внимание использование производных фермента, полученных благодаря разной технологии выделения/получения и различным способам его модификации/конъюгации (рисунки).



Кардиоонкологические средства и подходы к коррекции метаболических нарушений разрабатываемыми и исследуемыми производными гиалуронидазы

Применяется и дикая/нативная гиалуронидаза из семенников крупного рогатого скота [29], трансгенная гиалуронидаза, экспрессируемая онколитическим аденовирусом ICÖVIR17 [32], бычья тестикулярная гиалуронидаза, ковалентно конъюгированная с хондроитинсульфатом [44] или с сополимером N-оксида-1, 4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1, 4-этиленпиперазиний бромида [45, 46], пэгилированная ре-

комбинантная гиалуронидаза человека [20, 42, 43], самосборная генно-инженерная система на основе экзосом, экспрессирующих (посредством рекомбинантной плазмиды) гиалуронидазу (PH20) и с сорбированной фолиевой кислотой [38] (рисунок). Растет интерес к использованию гиалуронидазы человека [21, 42, 43] (с учетом ее неиммунотенности), переходу к генно-инженерным способам получения этого фермента, обна-

рживающему значимость лечебных успехов применения таких производных биокапталитатора против разных патологий (при злокачественных новообразованиях [21, 38, 42, 43], отеках головного мозга, нейродегенеративных нарушениях [29, 32]).

Поиск новых лечебных препаратов заметно осложняется наличием у некоторых патологий лекарственной резистентности. Она делает неэффективной стандартную терапию. Для преодоления таких затруднений разрабатываются лекарственные средства, состоящие из нескольких компонентов с разными видами активности [50]. Такое производное было создано для лечения рака молочной железы со сверхэкспрессией фактора роста соединительной ткани (ФРСТ), придающего заболеванию лекарственную устойчивость. Производные наночастиц сомодифицированные гиалуронатом и пептидом, проникающим в клетки опухоли молочной железы, и загруженные доксорубицином и малой интерферирующей РНК (миРНК) показали в экспериментах на мышах наибольший эффект ингибирования роста опухоли. Указанные наночастицы были получены по схеме «послойной сборки» на каркасе из мезопористого диоксида кремния с совместным включением пептида (как вектора для терапии рака молочной железы), способствующего избирательному накоплению производного в сосудистой сети области опухоли, гиалуронана (в качестве нацеливающей среды), обеспечивающего рецептор-опосредованный эндоцитоз (в лизосомы), и двух противораковых терапевтических агентов (миРНК и доксорубицина) [50]. Гиалуронат повышал поглощение клетками со сверхэкспрессией CD44 наночастиц, а гиалуронидаза в кислой субклеточной органелле осуществляла деградацию гиалуроновой оболочки используемого производного с высвобождением из него доксорубицина и миРНК с остатками препарата. ФРСТ обуславливал лекарственную устойчивость рака молочной железы. Высвобождение миРНК инициировало взаимодействия, ведущие к молчанию гена, связанного с ФРСТ-опосредованной лекарственной устойчивостью, способствуя индуцированному доксорубицином апоптозу. По предположениям авторов, наноносители с подобным каскадным нацеливанием лекарственных агентов могут обеспечить универсальную наномедицинскую платформу для высокоточной транспортировки терапевтиков (в рамках синергетического лечения), а преодоление лекарственной устойчивости конкретных видов рака (благодаря подавлению соответствующего гена) потенциально может способствовать широкому клиническому эффекту [50].

Заключение

Воздействие на здоровье многообразных факторов риска способствует образованию и развитию новой области медицины – кардиоонкологии, занимающейся лечением пациентов с сочетанными кардиологическими и онкологическими патологиями. Как цель терапевтического воздействия следует выделить коррекцию отмеченных нарушений метаболизма гликозаминогликанов, в частности членов семейства гиалуронана. Его участники проявляют себя в развитии эндотелиальной дисфункции, росте опухолей, метастазировании и ангиогенезе. Обоснованно направленная фармакологическая коррекция метаболизма гиалуронана и других членов его семейства реально может оказаться эффективной для терапии кардиоонкологических патологий. В настоящее время фармакологическая коррекция метаболизма гиалуронана осуществляется в основном защитой сосудистой стенки средствами заместительной терапии и регуляцией гиалуронанового оборота ферментными производными. Вычислительные (теоретические), биомедицинские и клинические данные демонстрируют широту, разнообразие и глубину разработок и исследований препаратов гиалуронидазы разного происхождения и при разных клинических нарушениях с разными способами их введения. Значимо проявляется использование гиалуронидазы человека и растущий интерес к ее получению высокотехнологичными методами генной инженерии. Представленные в обзоре данные, результаты их клинического применения, осуществление новых подходов складываются в перспективную тенденцию выявления на основе исследований метаболизма гликозаминогликанов новых средств кардиоонкологического назначения.

Список литературы

1. Poli A. Is drinking wine in moderation good for health or not? // *European Heart Journal*. 2022. Vol. 24 (supplement I). P. 1119–1122. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suac084.
2. Münzel T., Hahad O., Sørensen M., Lelieveld J., Duerr G.D., Nieuwenhuisen M., Daiber A. Environment risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive expert review // *Cardiovascular Research*. 2022. Vol. 118. P. 2880–2902. DOI: 10/1093/cvr/cvab316.
3. Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Конформационные переходы на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы при молекулярном докинге с гликозаминогликановыми лигандами // *Биоорганическая химия*. 2018. Т. 44. С. 147–157.
4. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink Y., van Zandvoort M.A., oude Egbrink M.G. The endothelial glycocalyx: composition, function, and visualization // *Pflüger's Archives*. 2007. Vol. 454. P. 345–359. DOI: 10.1007/s00424-007-0212-8.
5. Maksimenko A. Theoretical research of interactions between glycosidases and glycosaminoglycan ligands with molec-

- ular docking and molecular dynamics methods // *Cardiology and Cardiovascular Research*. 2020. Vol. 4. P. 220–230.
6. Chandel N.S. Carbohydrate metabolism // *Cold Spring Harbor Perspective Biology*. 2021. Vol. 13. P. 1–7. DOI: 10.1101/cshspect.040568.
7. Sankaranarayanan N.V., Nagarajan B., Desai U.R. So you think computational approaches to understanding glycosaminoglycan-protein interactions are too dry and too rigid? Think again! // *Current Opinion Structural Biology*. 2018. Vol. 50. P. 91–100. DOI: 10.1016/j.sbi.2017.12.004.
8. Yang J., Chi L. Characterization of structural motifs for interactions between glycosaminoglycans and proteins // *Carbohydrate Research*. 2017. Vol. 452. P. 54–63. DOI: 10.1016/j.carres.2017.10.008.
9. Shi D., Sheng A., Chi L. Glycosaminoglycan-protein interactions and their roles in human disease // *Frontiers in Molecular Bioscience*. 2021. Vol. 8. P. 639666. DOI: 10.3389/fmolb.2021.639666.
10. Kessler T., Sager H.B., Mann M. Role of the extracellular matrix in cell-cell communication: a new therapeutic target? // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44. P. 3495–3497. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad061.
11. MeteVA D., Vinci R., Seppelt C., Abdelwahed Y.S., Pedicino D., Nelles G., Skurk C., Haghikia A., Rauch-Kröhnert U., Gerhardt T., Straessler E., Zhao Y., Golla F., Joner M., Rai H., Kratzer A., Arnal H.G., Liuzzo G., Klotsche J., Crea F., Landmesser U., Leitsner D.M., Kränkel N. Toll-like receptor 2, hyaluronan, and neutrophils play a key role in plaque erosion: the OPTICO-ACS study // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44. P. 3892–3907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad379.
12. Andreozzi G.M. Role of sulodexide in treatment of CVD // *International Angiology*. 2014. Vol. 33. P. 255–262.
13. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *International Angiology*. 2014. Vol. 33. P. 263–274.
14. Максименко А.В. Молекулярные аспекты трансляционной кардиологии в исследованиях сосудистой стенки // *Кардиология*. 2017. Т. 57, № 7. С. 66–79.
15. Manello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease // *International Angiology*. 2014. Vol. 33. P. 236–242.
16. Becker B.F., Jacob M., Leipert S., Salmon A.H.J., Chappell D. Degradation of the endothelial in clinical settings: searching for the sheddases // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015. Vol. 80, Is. 3. P. 389–402. DOI: 10.1111/bcp.12629.
17. Paterson D.I., Wiebe N., Cheung W.Y., Mackey J.R., Pituskin E., Reiman A., Tonelli M. Incident cardiovascular disease among adult with cancer: a population-based cohort study // *Journal of the American College of Cardiology. CardioOncology*. 2022. Vol. 4. P. 85–94. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.100.
18. Dogne S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases // *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology*. 2018. Vol. 38, Is. 7. P. 1427–1439.
19. Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокалик системы кровообращения. II. Биологические функции, состояние в норме и патологии, биоинженерное использование // *Биоорганическая химия*. 2014. Т. 40, № 3. С. 259–274.
20. Seki T., Saida Y., Kishimoto S., Lee J., Otowa Y., Yamamoto K., Chandramouli G.Vr., Devasahayam N., Mitchell J.B., Krishna M.C., Brender J. PEGPH20, a PEGylated human hyaluronidase, induces radiosensitization by reoxygenation in pancreatic cancer xenografts. A molecular study // *Neoplasia*. 2022. P. 100793. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100793.
21. Lokeshwar V.B., Mirza S., Jordan A. Targeting hyaluronic acid family for cancer chemoprevention and therapy // *Advanced Cancer Research*. 2014. Vol. 123. P. 35–65. DOI: 10.1016/B978-0-12-800092-2.00002-2.
22. Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. Гликирование нативной и модифицированной хондроитин-сульфатом гиалуронидазы моносахаридами // *Молекулярная Медицина*. 2009. № 3. С. 51–56.
23. Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. Неферментативное гликозилирование нативной и модифицированной хондроитинсульфатом гиалуронидазы дисахаридами // *Молекулярная Медицина*. 2009. № 6. С. 50–55.
24. Scott J.E. On the polyactose nature of chondroitin and keratin sulfates // *Biochemistry Journal*. 1994. Vol. 298. P. 221–222.
25. Scott J.E., Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in Aqueous solution: A ¹³C NMR study // *Proceedings National Academy Science USA*. 1996. Vol. 96, Is. 9. P. 4850–4855.
26. Максименко А.В., Сахарова Ю.С., Бибилашвили Р.Ш. Влияние гликозаминогликановых производных на функционирование гиалуронидазы. Теоретическое изучение взаимодействия биокатализатора с гликозаминогликановыми лигандами методами молекулярного докинга и молекулярной динамики // *Кардиологический вестник*. 2021. Т. XVI. № 4. С. 17–25.
27. Ferguson E.L., Varache M., Stokniene J., Thomas D.W. Polysaccharides for protein and peptide conjugation. In: *Polymer-Protein Conjugates*. 1st Edition (Eds. Pasut G., Zalipsky S.). Elsevier, 2019. P. 421–453. DOI: 10.1016/B978-0-444-64081-9.00019-X.
28. Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Влияние гиалуронидазного микроокружения на соотношение структура-функция фермента и вычислительное исследование *in silico* молекулярного докинга гиалуронидазы с короткими фрагментами хондроитинсульфата и гепарина // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2018. № 4. С. 636–646. DOI: 10.1007/s11172-018-2117-4.
29. Washington P.M., Lee C., Dwyer M.C.R., Konofagou E.E., Kernie S.G., Morrison B.III. Hyaluronidase reduced edema after experimental traumatic brain injury // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2020. Vol. 40, Is. 10. P. 2026–2037. DOI: 10.1177/0271678X19882780.
30. Laurent T.C., Fraser J.R. Hyaluronan // *FASEB Journal*. 1992. Vol. 6. P. 2397–2404.
31. McConnell E.D., Wei H.S., Reitz K.M., Kang H., Takano T., Vaters G.E., Nedergaard M. Cerebral microcirculatory failure after subarachnoid hemorrhage is reversed by hyaluronidase // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016. Vol. 36, Is. 9. P. 1537–1552.
32. Kiyokawa J., Kawamura Y., Ghouse S.M., Acar S., Barcin E., Martinez-Quintanilla J., Martuza R.L., Alemany R., Rabkin S.D., Shah K., Wakimoto H. Modification of extracellular matrix enhances adenovirus immunotherapy in glioblastoma // *Clinical Cancer Research*. 2021. Vol. 27, Is. 3. P. 889–902. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2400.
33. Balkwill F.R., Capasso M., Hagemann T. The tumor microenvironment at glance // *Journal Cell Science*. 2012. Vol. 125, Is. 23. P. 5591–5596. DOI: 10.1242/jcs.116392
34. Klemm F., Joyce J.A. Microenvironment regulation of therapeutic response in cancer // *Trends in Cell Biology*. 2015. Vol. 25, Is. 4. P. 198–213. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.006.
35. Hingorani S.R., Zheng L., Bullock A.J., Seery T.E., Harris W.P., Sigel D.S., Braiteh F., Ritch P.S., Zalipsky M.M., Behery N., Oberstein P.E., Wang-Gilam A., Wu W., Chondros D., Jiang P., Khelifa S., Pu J., Aldrich C., Hendifer A.E. Halo 202: Randomized phase II study of PEGPH20 plus nab-paclitaxel/gemcitabine versus nab-paclitaxel/gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma // *Journal Clinical Oncology*. 2018. Vol. 36, Is. 4. P. 359–366. DOI: 10.1200/JCO.2017.749564.
36. Li X., Shepard H.M., Cowell J.A., Zhao C., Osgood R.J., Rosengren S., Blouw B., Garovillo S.A., Pagel M.D., Whatcott C.J., Han H., Van Hoff D.D., Taverna D.M., LaBarre M.J., Maneval D.C., Thompson C.B. Parallel accumulation of tumor hyaluronan, collagen, and other drivers of tumor progression // *Clinical Cancer Research*. 2018. Vol. 24, Is. 19. P. 4798–4807.

37. Sullivan W.J., Mullen P.J., Schmid E.W., Flores A., Momcilovich M., Sharpey M.S., Jelinek D., Whiteley A.E., Maxwell M.B., Wilde B.R., Banerjee U., Collier H.A., Shakelford D.B., Braas D., Ayer D.E., de Aguiar Valling T.Q., Lowry W.E., Christofk H.R. Extracellular matrix remodeling regulates glucose metabolism through TXNIP destabilization // *Cell*. 2018. Vol. 175, Is. 1. P. 117–132. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.017.
38. Feng C., Xiong Z., Wang C., Xiao W., Xiao H., Xie K., Chen K., Liang H., Zhang X., Yang H. Folic acid-modified exosome-PH20 enhances the efficiency of therapy via modulation of the tumor microenvironment and directly inhibits tumor cell metastasis // *Bioactive Materials*. 2021. Vol. 6. P. 963–974.
39. Bruhn J.B., Malmberg M., Garred C.H., Ravn P., Zahir D., Andersson C., Gislason G., Torp-Pedersen C., Kragholm K., Fosbol E., Butt J.H., Lang H.H., Petrie M.C., McMurray J., Kober L., Schou M. Temporal trends in the incidence of malignancy in heart failure: a nationwide Danish study // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44, Is. 13. P. 1124–1132. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac797.
40. Ameri P., Bertero E., Meijers W.C. Cancer is comorbidity of heart failure // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44, Is. 13. P. 1133–1135. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac710.
41. de Wit S., Glen C., de Boer R.F., Lang N.N. Mechanisms shared between cancer, heart failure, and targeted anti-cancer therapies // *Cardiovascular Research*. 2022. Vol. 118. P. 3451–3466. DOI: 10.1093/cvr/cvac13230.
42. Hingorani S.R., Harris W.P., Beck J.T., Berdov B.A., Wagner S.A., Pshavlotsky E.M., Tjulandin S.A., Gladkov O.A., Holcombe R.F., Korn R., Raghunand N., Dychter S., Jiang P., Shepard H.M., Devoe C.E. Phase Ib study of PEGylated recombinant human hyaluronidase and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer // *Clinical Cancer Research*. 2016. Vol. 22, Is. 12. P. 2848–2854. DOI: 10/1158/1078-0432.CCR-15-2010.
43. Maneval D.C., Caster C.L., Derunes C., Locke K.W., Muhsin M., Sauter S., Sekulovich R.E., Thompson C.B., LaDarre M.J. Pegvorhyaluronidase alfa: a PEGylated recombinant human hyaluronidase PH20 for the treatment of cancer that accumulate hyaluronan. In: *Polymer-Protein Conjugates*. Eds. Pasut G., Zalipsky S. Elsevier, 2020. P. 175–204. DOI: 10.1016/B978-0-444-64081-9/000009-7.
44. Максименко А.В., Турашев А.Д., Бибилашвили Р.Ш. Стратификация центров присоединения хондроитинсульфата к ферменту на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы и эффективный размер гликозаминогликановой оболочки модифицированного белка // *Биохимия*. 2015. Т. 80, № 3. С. 348–357.
45. Trizna E., Baidamshina D., Gorshkova A., Drucker V., Bogachev M., Tikhonov A., Kayumov A. Improving the efficacy of antimicrobials against biofilm-embedded bacteria using Bovine hyaluronidase azoximer (Longidaza) // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, Is. 11. P. 1740. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111740.
46. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Чередниченко А.Г., Бреусов А.А., Винницкий А.А. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите // *Урология*. 2020. № 3. С. 56–62. DOI: 10.18565/urology.2020.3.56-62.
47. Миленкина С.Г., Дельвер Е.П., Белогуров А.А., Бибилашвили Р.Ш., Арзамасцев Е.В., Староверов И.И. Что мы знаем сегодня об отечественном тромболитическом препарате рекомбинантная проурокиназа (пууролаза)? // *Кардиологический вестник*. 2019. Т. 15, № 4. С. 12–21. DOI: 10.36396/MS.2019.15.4.002.
48. Максименко А.В. Кардиологические биофармацевтики в концепции направленного транспорта лекарств: практические результаты и исследовательские перспективы // *Acta Naturae*. 2012. Т. 4, № 3. С. 76–86.
49. Maksimenko A.V., Sakharova Y.S., Beabealashvili R.S. Experimental and computational study of hyaluronidase interactions with glycosaminoglycans and their ligands // *Current Molecular Medicine*. 2022. Vol. 22, Is. 8. P. 675–690.
50. Ding J., Liang T., Zhou Y., He Z., Min Q., Jiang L., Zhu J. Hyaluronidase-triggered anticancer drug and siRNA delivery from cascaded targeting nanoparticles for drug-resistant breast cancer therapy // *Nano Research*. 2017. Vol. 10, Is. 2. P. 690–703. DOI: 10.1071/s12274-016-1328-y.