

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТОСОДЕРЖАЩИЕ НАНОРЕАКТОРЫ ДЛЯ ДЕТОКСИКАЦИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ ПАРАОКСОН

З.М. Шайхутдинова^{а,b}, Т.Н. Паширова^b, М.Н. Мансурова^а, Р.Р. Казакова^а,
Д.А. Татаринов^b, А.В. Богданов^b, П. Массон^а

^а Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, Казань, Россия

^b Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

shajhutdinova.z@mail.ru

В настоящее время разрабатываются новые биомедицинские материалы, предназначенные для детоксикации/нейтрализации токсичных молекул при передозировке лекарств и ксенобиотиков, снижения химиотоксичности при терапии опухолевых заболеваний и т.д. Простейшие природные компартменты (везикулы) способны выполнять специфические функции во внутри и/или межклеточной среде. Синтетические везикулы (липосомы, полимерсомы, дендримерсомы) применяются в качестве нанореакторов (nR), где реагенты (токсиканты) проникают через слой (мембрану), а нетоксичные продукты высвобождаются во внешнюю среду [1]. Целью настоящей работы является разработка ферментативных nR для детоксикации фосфорорганического соединения параоксон (РОХ). В качестве фермента использовались высокоэффективные мутанты фосфотриэстеразы термофильных архей *Sulfolobus solfataricus* (PTE) [2]. В качестве nR - полимерсомы на основе блок-сополимеров PPS и PEG (ММ 750 и 2000). Методами динамического рассеяния света и электронной микроскопии установлено, что диаметр nR составляет около 100 нм (PDI = 0.2). Дзета-потенциал nR изменяется от -5 ± 1 до -25 ± 1 мВ, в зависимости от их концентрации. *In vitro* исследования показали, что nR с PTE (1 мкМ) инактивировали РОХ (5 мкМ) менее чем за 10 с. Установлена высокая *in vivo* эффективность nR, как при их профилактическом, так и лечебном введении мышам, за 5 мин до /1 мин после введения РОХ (в/к), соответственно. Сдвиги LD₅₀ составили $16.6 \times LD_{50}$ и $9.8 \times LD_{50}$ для nR-750 с PTE (1.6 нМ) и $23.5 \times LD_{50}$ и $7.9 \times LD_{50}$ для nR-2000 с PTE (0.37 нМ) при профилактике и лечении, соответственно. Таким образом, нанореакторы с PTE эффективны для детоксикации параоксона *in vitro* и *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ, проект № 20-14-00155.

1. T.N.Pashirova, A.V.Bogdanov, P.Masson, *Chem.-Biol. Interact.*, 2021, **346**, 109577
2. L.Poirier, P.Jacquet, L.Plener, P.Masson, et al., *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2021, **28**, 25081-25106.
3. T.N.Pashirova, Z.M.Shajhutdinova, P.Masson et al. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 2022, **14**, 19241 - 19252.