**Термодинамические аспекты взаимодействия левофлоксацина с сывороточным альбумином, модифицированным β-циклодекстрином**

***Копнова Т.Ю.1, Якупова Л.Р.1, Скуредина А.А. 1, Кудряшова Е.В. 1***

*Студент, 6 курс специалитета*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: kopnovataty@gmail.com*

Левофлоксацин (ЛФ), антибактериальный препарат, широко применяющийся для борьбы с различными бактериальными инфекциями. Длительное использование ЛФ может привести к появлению нежелательных побочных эффектов, что подчеркивает необходимость разработки новых подходов к его доставке для повышения эффективности терапии. Образование комплексов ЛФ с циклодекстринами (ЦД) и полимерными частицами, основанными на них (ПолЦД), может способствовать улучшению его растворимости и биодоступности. Исследование влияния ЦД на взаимодействие с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА) представляет собой ключевой аспект, учитывая важность влияния связывания с белками плазмы крови на характеристики лекарственных средств и их распределение в организме. ЧСА, будучи одним из наиболее распространенных белков плазмы крови человека, играет существенную роль в транспортировке различных веществ, включая лекарственные молекулы. Кроме того, ЧСА может быть использован непосредственно в качестве носителя лекарств, что подтверждается разработкой препаратов, таких как Амбраксан, где противоопухолевое средство стабилизируется ЧСА [1]. Проведение исследования влияния взаимодействий препарат-ЧСА имеет важное значение для последующего усовершенствования методов терапии. Изучены термодинамические параметры взаимодействия комплекса (ЛФ+ЦД) с ЧСА, а также конъюгатами ЧСА−ЦД и ЧСА−ПолЦД (Таблица 1). Полученные данные свидетельствуют о существенных изменениях в характере взаимодействия ЛФ с ЧСА в присутствии ЦД и его полимерных производных. Включение ЛФ в полость ЦД приводит к заметному уменьшению константы связывания ЛФ-ЧСА в ~3 раза, а также значительному снижению энтальпии (Δ*H*) в ~5 раз и энтропии (Δ*S*) взаимодействия в ~8 раз по сравнению со свободным ЛФ. Эти изменения могут указывать на значительное изменение механизма взаимодействия ЛФ с ЧСА. Предположительно, большие размеры комплекса ЛФ+ЦД могут препятствовать проникновению препарата в гидрофобные карманы альбумина, что приводит к предпочтительному взаимодействию с поверхностью белка за счет сил Ван-дер-Ваальса и образования водородных связей. Графтирование альбумина молекулами ЦД дополнительно увеличивает снижение константы связывания. Например, взаимодействие ЛФ с ЧСА−ЦД характеризуется константой связывания, которая в 10 раз меньше по сравнению с немодифицированным ЧСА.

Таблица 1. Термодинамические параметры взаимодействия сывороточного альбумина человека с левофлоксацином, рН 7.4, 37℃ (Р = 0.95, n = 4, r = 0.999)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *n* | *K*a, 105 М−1 | Δ*G*, кДж/моль | Δ*H*, кДж/моль | Δ*S*, Дж/моль/K |
| ЧСА+ЛФ | 1.33 ± 0.05 | 9.9 ± 0.2 | −35.6 ± 0.1 | −57.7 ± 0.8 | −71 ± 2 |
| ЧСА+(ЛФ+ЦД) | 1.24 ± 0.03 | 3.5 ± 0.5 | −32.9 ± 0.3 | −217.6 ± 1.4 | −596 ± 4 |
| (ЧСА−ЦД)+ЛФ | 1.12 ± 0.01 | 0.9 ± 0.1 | −29.4 ± 0.1 | −187 ± 7 | −510 ± 20 |
| (ЧСА−ПолЦД)+ЛФ | 1.01 ± 0.04 | 0.31 ± 0.13 | −26.68 ± 0.2 | −149 ± 8 | −400 ± 20 |

Эти результаты подчеркивают значимость исследования воздействия носителей, вроде циклодекстринов (ЦД), на взаимодействие лекарственных веществ с белками для разработки более эффективных систем доставки лекарств и их дальнейшего усовершенствования.

*Работа выполнена с использованием оборудования (FTIR-спектрометр Bruker Tensor 27, CD-спектрометр Jasco J-815, АСМ-микроскоп NTEGRA II) программы развития МГУ.*

**Литература**

1. *Fanali G. et al.* // Mol. Aspects Med. Elsevier Ltd, 2012. Vol. 33, № 3. P. 209–290.