

ШЛЯХИ РОЗВИТКУ ТЕХНОЛОГІЙ ВИРОБНИЦТВА РЕКОМБІНАНТНОГО ГОРМОНУ РОСТУ

Голубнича І.В., Калюжная О.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Гормон росту, ГР (соматотропін) – це основний гормон, який стимулює лінійний ріст кісток. Але ендогенні та екзогенні ефекти ГР охоплюють не тільки лінійний ріст кісток, дія гормону спрямована на кістки, скелетні м'язи, жирову тканину, печінку та імунну систему. ГР також збільшує кісткову масу; діє на жирову тканину, посилюючи ліполіз, пригнічуючи ліпопротеїнову ліпазу, стимулюючи гормоночутливу ліпазу, зменшуючи транспорт глюкози та зменшуючи ліпогенез; діє на м'язи, збільшуючи транспорт амінокислот і може впливати на розподіл м'язових волокон. Таким чином, у пацієнтів із дефіцитом ГР терапія гормоном не тільки збільшує лінійну швидкість росту, але й сприяє підтримці здорової композиції тіла (збільшення м'язів і зменшення жирової маси), нормального рівня глюкози в крові та сприятливого ліпідного профілю.

На сьогоднішній день існує 11 станів, схвалених Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), які показали користь від терапії РГ, серед яких, окрім дефіциту гормону росту у дітей та дорослих, синдромальна низькорослість (наприклад, синдроми Шерешевського-Тернера, Сільвера-Рассела, Прадера-Віллі, Де Груші), хронічна ниркова недостатність, тривала терапія глюкокортикоїдами в анамнезі, внутрішньоутробна затримка росту, ідіопатична низькорослість, ювенільний нейрофіброматоз, муковісцидоз та ін. Синдромальна низькорослість викликана не соматотропною недостатністю, для таких пацієнтів характерний дозозалежний характер ефективності ГР. Розрахункова частота поширеності соматотропної недостатності коливається від 1:4000 до 1:10000, при необхідності прийому препаратів для хворих позитивно. Це обумовлює актуальність вдосконалення підходів до виробництва препарату задля забезпечення його доступності для всіх категорій пацієнтів.

Мета дослідження. Аналіз сучасних тенденцій у виробництві гормону росту, зокрема рекомбінантного, з подальшою розробкою технологічної схеми виробництва, яка може бути реалізована вітчизняними підприємствами.

Методи дослідження. Методи опрацювання інформації з наукових публікацій та інших джерел: скринінг даних та їх порівняльний аналіз, систематизація.

Основні результати. ГР – одноланцюговий поліпептид з двома поперечними дисульфідними зв'язками між цистеїновими групами, який секретується в клітинах передньої долі гіпофізу.

Ген, що відповідає за синтез ГР, кодує поліпептид, який містить 217 амінокислот. З цього поліпептида відщеплюється 26 амінокислот, утворюючи білок із молекулярною масою 22 кДа, що складається зі 191 амінокислотного залишку. Ця форма гормону є найбільш активною в організмі і становить понад 85% від загальної кількості гормону росту.

Вперше гормон був виділений і очищений у 1963 р. із гіпофіза, отриманого з трупного матеріалу. Гетерогенність отриманого гормону та передача хвороби Кройцфельдта-Якоба у деяких пацієнтів після лікування призвели до заборони використання людського трупного ГР у 1985 р. Структуру ГР було визначено у 1972 р., що призвело до дослідження та розробки біосинтетичного препарату. У 1980 р. Genentech стала першою компанією, яка створила рекомбінантний людський ГР (рГР), і це був другий продукт, після людського інсуліну, отриманий за допомогою технологій рекомбінантних ДНК.

Перший доступний рГР, протропін, був поліпептидним гормоном, виробленим за технологією рекомбінантної ДНК у генетично сконструйованих клітинах *E. coli*. Протропін мав 192 амінокислоти і молекулярну масу 22 кДа. Ця молекула містила ідентичну послідовність із 191 амінокислоти, що міститься в нативному гормоні гіпофіза з додаванням метіоніну на N-кінці молекули. Наявність метіоніну викликало розвиток антитіл, хоча, як правило, не антитіл, що нейтралізують ріст. Сучасні форми рГР мають ідентичні 191 амінокислотну послідовність, що міститься в нативному гормоні гіпофіза.

На міжнародному фармацевтичному ринку випускаються різні препарати рГР, серед яких згідно Державного реєстру лікарських засобів (АТХ H01AC01) в Україні зареєстровані наступні торгові марки: Norditropin (Нордітропін Норділет, Novo Nordisk, Данія), Zomacton (Зомактон, Ferring, Німеччина), Genotropin (Генотропін, Pfizer Inc., США), Omnitrope (Омнітроп, Sandoz, Австрія), Saizen (Сайзен, Merck Serono S.p.A., Італія), Grouthropin (Гроутропін, Dong-A ST, Корея). Препарати виробляються технологіями рДНК за допомогою різних систем експресії – бактеріальних, дріжджових, клітинних ліній. Основними стадіями виробництва рГР на основі класичної системи експресії *E. coli* є: культивування рекомбінантного штаму з метою виділення клітинами цільового продукту у вигляді тілець включення, виділення тілець включення з подальшою ренатурацією білку, хроматографічне очищення рекомбінантного соматотропіну та відщеплення N-кінцевого метіоніну, подальше очищення білку, наприклад гідрофобною та гель-проникною хроматографією.

Але необхідність щоденного підшкірного введення рГР протягом багатьох років часто є на заваді оптимальному дотриманню режиму лікування. Багато років дослідники зосереджувалися на розробці препаратів тривалої дії з метою продовження періоду напіввиведення молекули гормону і зниження частоти введення. При цьому, на відміну від рГР, що являє собою один пептид масою 22 кДА, що виробляється аналогічним всіма фармакологічними компаніями, кожен із препаратів тривалої дії є окремим хімічним субстратом, зі своїм профілем фармакокінетики та фармакодинаміки.

Висновки. Сьогодні розвиток препаратів рГР забезпечується завдяки роботі виробників над оптимізацією систем експресії та стадій виробництва задля підвищення виходу та чистоти цільового продукту, створенню препаратів уповільненого вивільнення, подовженого періоду напіввиведення, нових пристроїв для ін'єкцій та розробці альтернативних шляхів доставки.