ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении необходимо подчеркнуть, что исследованный сополимер ДМАЭМ-ДМЭАЭМ практически не оказывал влияния на лизис эритроцитов человека. Одновременно катионный сополимер проявлял двойственный эффект на процесс агрегации эритроцитов: при низких дозах он не влиял на агрегацию клеток, а в дозах 10 и 100 мкг/мл индуцировал значительную агрегацию эритроцитов. Впервые показано, что известный антикоагулянт гепарин, характеризующийся полианионной структурой, дискретно действует на гемосовместимость катионного сополимера ДМАЭМ-ДМЭАЭМ. Оказалось, что гепарин не изменял степень гемолиза эритроцитов, после воздействия соответствующих концентраций сополимера, но влиял на агрегационные процессы эритроцитов, индуцированные сополимером ДМАЭМ-ДМЭАЭМ. При этом воздействие гепарина на агрегацию эритроцитов зависело от использованной дозы, как гепарина, так и исследованного сополимера. Гепарин в фармакологических дозах (от 5 до 20 ед./мл или 20 ед./мл) ингибировал агрегационный эффект сополимера ДМАЭМ-ДМЭАЭМ соответственно в дозе 10 мкг/мл или 100 мкг/мл. В указанных условиях происходит распад агрегатов эритроцитов и восстановление популяции одиночных эритроцитов, содержащей дисковидные и эхиноцитарные клеточные формы. Мембранотропное действие сополимера ДМАЭМ-ДМЭАЭМ на эритроциты, обусловленное высоким положительным зарядом сополимера, полностью или частично блокировалось гепарином, возможно, за счет образования полиэлектролитных комплексов. В результате этого процесса количество реактивных аминогрупп в молекулах сополимера ДМАЭМ-ДМЭАЭМ сокращается, что обусловливает снижение активности сополимера и, соответственно, уменьшение гемотоксичности катионного сополимера.

Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что гепарин в фармакологических дозах может быть использован в качестве препарата для детоксикации или блокирования нежелательного токсического действия катионных полимеров in vivo. Однако необходим предварительный подбор не только приемлемых доз для поликатиона и гепарина, но и продолжительности циркуляции обоих препаратов в организме человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Иванова В. П., Алексеенко Л. Л., Назарова О. В., Миндукшев И. В.* 2023. Влияние синтетического поликатиона поли-2-диметиламиноэтилметакрилата на биологическую активность резидентных и нерезидентных клеток млекопитающих. Цитология. Т. 65. № 5. С. 447. (*Ivanova V. P., Alekseenko L. L., Nazarova O. V., Mindukshev I. V.* 2024. The influence of synthetic polycation poly-2-dimethylaminoethyl methacrylate on the biological activity of resident and nonresident cells of mammals. Cell Tiss. Biol. (Tsitologiya). V. 18. № 1. P. 89.)
https://doi.org/10.31857/S0041377123050115
2. *Иванова В. П., Назарова О. В., Золотова Ю. И.* 2025. Гемосовместимость кватернизованного поли-2-диметиламиноэтилметакрилата. Цитология. Т. 67. № 3. С. 182. (*Ivanova V. P., Nazarova O. V., Zolotova J. I.* 2025. Hemocompatibility of quaternized poly-N, N-dimethylaminoethyl methacrylate. Tsitologia. V. 67. № 3. P. 182.)
https://doi.org/10.31857/S0041377125030064
3. *Машковский М. Д.* 2000. Лекарственные средства. М.: Издательство Новая волна. Т. 1. 540 с. (*Mashkovsky M. D.* 2000. Medicines. M.: New Wave Publishing. V. 1. 540 p.)
4. *Николаева Л. Л., Оборотова Н. А., Санарова Е. В., Ланцова А. В., Бунятян Н. Д.* 2014. Причины возникновения и методы обнаружения гемолитической анемии, вызванной лекарственными препаратами. Росс. биотерапевт. журн. Т. 13. № 2. С. 35. (*Nikolaeva L. L., Oborotova N. A., Sanarova E. V., Lancova A. V., Bunyatyan N. D.* 2014. Reasons of occurrence and finding methods for drug-induced hemolytic anemia. Rus. J. Biotherapy. V. 13. № 2. P. 35.)
5. *Орлов Ю. П.* 2008. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органных дисфункций при критических состояниях. Общая реаниматология. Т. IV. № 2. С. 88. (*Orlov Yu. P.* 2008. Intravascular hemolysis of red blood cells in the development of organ dysfunctions in critical conditions. General Reanimatology. V. 4. № 2. P. 88.)
6. *Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л.* 2014. Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. Современный взгляд на проблему. Журн. Злокачественные опухоли. Т. 3. № 10. С. 172. (*Somonova O. V., Madzhuga A. V., Elizarova A. L.* 2014. Thrombosis and thromboembolism in oncology. A modern view on the problem. J. Malignant Tumors. V. 3. № 10. P. 172.)

7. *Соколова И.А.* 2010. Агрегация эритроцитов. Регион. кровообращение и микроциркуляция. Т. 9. № 4. С. 4. (*Sokolova I.A.* 2010. Erythrocyte aggregation. Regional Blood Circ. Micrrcirc. (in Russ.) V. 9. № 4. P. 4) https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-4-4-26

8. *Щербак И.Г.* 2005. Биологическая химия. СПб: Изд-во СПбГМУ. 480 с. (*Scherbak I.G.* 2005. Biological chemistry. St. Petersburg: SPbSMU. 480 p.)

9. *Alvarez-Paino M., Muñoz-Bonilla A., López-Fabal F., Gómez-Garcés J.L., Heuts J.P.A., Fernández-Garcia M.* 2014. Effect of glycounits on the antimicrobial properties and toxicity behavior of polymers based on quaternized DMAEMA. Biomacromol. V. 16. P. 295. https://doi.org/10.1021/bm5014876

10. *Baskurt O.K., Meiselman H.J.* 2013. Erythrocyte aggregation: basic aspects and clinical importance. Clin. Hemorheol. Microcirc. V. 53. P. 23. https://doi.org/10.3233/CH-2012-1573

11. *Bauer M., Lautenschlaeger C., Kempe K., Tauhardt L., Schubert U.S., Fischer D.* 2012. Poly(2-ethyl-2-oxazoline) as alternative for stealth polymer poly(ethylene glycol): comparison of in vitro cytotoxicity and hemocompatibility. Macromol. Biosci. V. 12. P. 986. https://doi.org/10.1002/mabi.201200017

12. *Betal S.G., Setty B.N.Y.* 2008. Phosphatidylserine-positive erythrocytes bind to immobilized and soluble thrombospondin-1 via its heparin-binding domain. Transl. Res. V. 152. P. 165. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2008.07.007

13. *Beurskens D.M.H., Huckriede J.P., Schrijver R., Hemker H.C., Reutelingsperger C.P., Nikolaes G.A.F.* 2020. The anticoagulant and nonanticoagulant properties of heparin. Thromb. Haemost. V. 120. P. 1371. https://doi.org/10.1055/s-0040-1715460

14. *Capila I., Linhardt R.J.* 2002. Heparin-protein interactions. Angew. Chem. Int. Ed. V. 41. P. 390. https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020201)41:3<390:aid-anie390>3.0.co;2-b

15. *Cerda-Cristerna B.I., Flores H., Pozos-Guillén A., Pérez E., Sevrin C., Grandfils C.* 2011. Hemocompatibility assessment of poly(2-dimethylamine ethylmethacrylate) (PDMAEMA)-based polymers. J. Control. Release. V. 153. P. 267. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.04.016

16. *Dekie L., Toncheva V., Dubruel P., Schacht E.H., Barrett L., Seymour L.W.* 2000. Poly-L-glutamic acid derivatives as vector for gene therapy. J. Control. Release. V. 65. P. 187. https://doi.org/10.1016/s0168-3659(99)00235-7

17. *Fischer D., Li Y., Ahlemeyer B., Krieglstein J., Kissel T.* 2003. In vitro cytotoxicity testing of polycations: influence of polymer structure on cell viability and hemolysis. Biomaterials. V. 24. P. 1121. https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00445-3

18. *Hirsh J., Anand S.S., Halperin J.L., Fuster V.* 2001. Guide to anticoagulant therapy: heparin. A statement for healthcare professionals from American heart association. Circulation. V. 105. P. 2994. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.24.2994

19. *Hogan K.J., Perez M.R., Mikos A.G.* 2023. Extracellular matrix component-derived nanoparticles for drug delivery and tissue engineering. J. Control. Release. V. 360. P. 888. https://doi.org/10.1016/j.jcontrel.2023.07.034

20. *Jeswani G., Alexander A., Saraf S., Saraf Sw., Qureshi A., Ajazuddin.* 2015. Recent approaches for reducing hemolytic activity of chemotherapeutic agents. J. Control. Release. V. 211. P. 10. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.06.001

21. *Kemp M.M., Linhardt R.J.* 2010. Heparin-based nanoparticles. WIREs Nanomat. Nanomed. Nanobiotechnol. V. 2. P. 77. https://doi.org/10.1002/wnan.68

22. *Liu Z., Jiao Y., Wang T., Zhang Y., Xue W.* 2012. Interactions between solubilized polymer molecules and blood components. J. Contol. Release. V. 160. P. 14. https://doi.org/10.1016/j.jcontrol.2012.02.005

23. *Moghimi S.M., Symonds P., Murray J.C., Hunter A.C., Debska G., Szewczyk A.* 2005. A two-stage poly(ethylenimine)-mediated cytotoxicity: implications for gene transfer/therapy. Mol. Therapy. V. 11. P. 990. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.02.010

24. *Molotkovsky R. J., Galimzyanov T. R., Ermakov Y. A.* 2021. Heterogeneity in lateral distribution of polycations at the surface of lipid membranes: from the experimental data to the theoretical model. Materials. V. 14. Art. ID: 6623. https://doi.org/10.3390/ma14216623

25. *Monnery B. D., Wright M., Cavill R., Hoogenboom R., Shaunak S., Steinke J. H.G., Thanou M.* 2017. Cytotoxicity of polycations: relationship of molecular weight and the hydrolytic theory of the mechanism of toxicity. Int. J. Pharm. V. 521. P. 249. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.02.048

26. *Moreau E., Domurado M., Chapon P., Vert M., Domurado D.* 2002. Biocompatibility of polycations: In vitro agglutination and lysis of red blood cells and in vivo toxicity. J. Drug Target. V. 10. P. 161. https://doi.org/10.1080/10611860290016766

27. *Moreau E., Ferrari I., Drochon A., Chapon P., Vert M., Domurado D.* 2000. Interactions between red blood cells and a lethal, partly quarternized tertiary polyamine. J. Control. Release. V. 64. P. 115. https://doi.org/10.1016/s0168-3659(99)00128-5

28. *Phillips D. J., Harrison J., Richards S. J., Mitchell D. E., Tichauer E., Hubbard A. T. M., Guy C., Portman I. H., Fullam E., Gibson M. I.* 2017. Evaluation of the antimicrobial activity of cationic polymers against Mycobacteria: toward antitubercular macromolecules. Biomacromolecules. V. 18. P. 1592. https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b00210

29. *Rabenstein D. L.* 2002. Heparin and heparan sulfate: structure and function. Nat. Prod. Rep. V. 19. P. 312. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.07.034

30. *Ragi C., Sedaghat-Herati M. R., Ouameur A. A., Tajmir-Riahi H.A.* 2005. The effects of poly(ethylene glycol) on the solution structure of human serum albumin. Biopolymers. V. 78. P. 231. https://doi.org/10.1002/bip.20281

31. *Samal S. K., Dash M., Vlierberghe van S., Kaplan D. L., Chiellini E., Blitterswijk van C., Moroni L., Dubruel P.* 2012. Cationic polymers and their therapeutic potential. Chem. Soc. Rev. V. 41. P. 7147. https://doi.org/10.1039/c2cs35094g

32. *Santoro O., Izzo L.* 2024. Antimicrobial polymer surfaces containing quaternary ammonium centers (QACs): synthesis and mechanism of action. Int. J. Mol. Sci. V. 25. Art. ID: 7587. https://doi.org/10.3390/ijms25147587

33. *Shelma R., Sharma C. P.* 2011. Development of lauryl sulfated chitosan for enhancing hemocompatibility of chitosan. Colloids Surfaces B: Biointerfaces. V. 84. P. 561. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.02.018

34. *Stawski D.* 2023. Poly(N, N-dimethylaminoethyl methacrylate) as a bioactive polyelectrolyte — production and properties. R. Soc. Open Sci. V. 10. Art. ID: 230188. https://doi.org/10.1098/rsos.230188

35. *Sultana R., Kamihira M.* 2024. Multifaceted heparin: diverse applications beyond anticoagulant therapy. Pharmaceuticals. V. 17. Art. ID: 1362. https://doi.org/10.3390/ph17101362

36. *Teper P., Celny A., Kowalczuk A., Mendrek B.* 2023. Quaternized poly(N, N-dimethylaminoethyl methacrylate) star nanostructures in the solution and on the surface. Polymers. V. 15. Art. ID: 1260. https://doi.org/10.3390/polym15051260

37. *Thomas J. J., Rekha M. R., Sharma C. P.* 2010. Dextran-protamine polycaton: an efficient nonviral and haemocompatible gene delivery system. Coll. Surf. B: Biointerf. V. 81. P. 195. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.07.015

38. *Wagner C., Steffen P., Svetina S.* 2013. Aggregation of red blood cells: from rouleaux to clot formation. C. R. Phys. V. 14. P. 459. https://doi.org/10.1016/j.crhy.2013.04.004

39. *Wang J. F., Jan J. S., Hu J. J.* 2025. Heparin-based growth factor delivery platforms: a review. Pharmaceutics. V. 17. Art. ID: 1145. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17091145

40. *Wilkosz N., Jamróz D., Kopéc W., Nakai K., Yusa S., Wytrwal-Sarna M., Bednar J., Nowakowska M., Kepezynski M.* 2017. Effect of polycation structure on interaction with lipid membranes. J. Phys. Chem. B. V. 121. P. 7318. https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.7b05248

41. *Włoch A., Strugala-Danak P., Pruchnik H., Krawczyk-Łebek A., Szczecka K., Janeczko T., Kostrzewa-Susłov E.* 2022. Interaction of 4-methylflavonoids with biological membranes, liposomes and human albumin. Sci. Rep. V. 11. Art. ID: 16003.
https://doi.org/10.1038/s41598-021-95430-8

42. *You Y.Z., Manickam D.S., Zhou Q.H., Oupicky D.* 2007. Reducible poly (2-dimethylaminoethyl methacrylate): synthesis, cytotoxicity, and gene delivery activity. J. Control. Release. V. 122. P. 217.
https://doi.org/10.1016/j.jcontrol.2007.04.020