



УДК 615.355

ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ, ЯК ІНГІБІТОРІВ 15-ЛІПОКСИГЕНАЗИ

Студ. Е.В.Бардошевська, гр. МГХФ-18
Наукові керівники доц. В.І. Бессарабов та доц.Г.І.Кузьміна
Київський національний університет технологій та дизайну

Мета і завдання: пошук перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів, що є інгібіторами 15-ліпоксигенази. Провести аналіз інформаційних джерел щодо перспективних АФІ, як інгібіторів 15-ліпоксигенази.

Об'єкти та предмет дослідження: активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), які є інгібіторами 15-ліпоксигенази. Інгібуюча активність АФІ.

Методи та засоби дослідження: Аналіз літературних даних за період з 2009 по 2018 роки, інтерпретація та узагальнення наукової інформації.

Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Тема дослідження має практичне значення для фармацевтичної розробки і впровадження у серійне виробництво нових лікарських засобів, що містять у своєму складі інгібітори 15-LOX, і відповідно для ефективного лікування багатьох захворювань, причиною яких є хронічне запалення.

Результати дослідження. 15-ліпоксигенази (15-LOX) представляють собою сімейство залізовмісних білків, які здатні до перекисного окислення ненасичених жирних кислот. Два типи ферменту 15-LOX-1 і 15-LOX-2, що відрізняються за здатністю до перекисного окислення арахідонової і лінолевої кислот, та їх метаболіти (гідроксиоктадекадієнова кислота, ліпоксини і еоксини) відіграють критичну роль в формуванні запалення, сенситивності, атеросклерозу і деяких видів раку. Встановлено також роль 15-LOX-1 в розвитку ожиріння з проліферацією і гіпертрофією жирових клітин, безпосередньо пов'язаному з експресією 15-LOX-1, та розвитку раку внаслідок підсилення транскрипційної активності PPAR γ [1].

За хімічної структурою і фармакофорними фрагментами молекул інгібітори 15-LOX поділяють на гетероциклічні, фенольні, алільні та алілоксильні похідні. Так, до АФІ – інгібіторів ліпоксигенази відноситься евгенол (4-аліл-2-метоксифенол) та його складні ефіри [2]. Евгенол – основний компонент масла конюшини, міститься також в базиліку, кориці та мускатному горіху. Зазвичай використовується як ароматизатор в косметичі і харчових продуктах, зокрема, використовується як стоматологічний антисептик. Евгенол володіє антиоксидантною та протизапальною дією внаслідок інгібування синтезу простагландину, хемотаксису нейтрофілів. Однак при високих концентраціях евгенол викликає запальні та алергічні реакції, можливо, через утворення феноксильних радикалів. Якщо гідроксильну групу евгенолу захистити ліпофільною бензоатною групою, отриманий складний ефір може діяти як інгібітор ліпоксигенази. Це пояснюється тим, що ароматична і аліфатична частина карбоксилатного фрагмента в ефірі евгенолу оточена гідрофобною частиною активного центру ліпоксигенази.

Фосфорильовані поліпреноли (ФП), виділені з різних рослинних джерел, мають доведену імуномодулюючу і противірусну активність. В роботі[3] досліджено наявність та ступень вираженості протизапальної активності ФП на моделях інгібіції активності 15-LOX, виділених з хвої сибірської сосни. Було встановлено, що при концентрації ФП 80 мкг / мл активність ферменту падала в 2 рази. Збільшення концентрації до 250 мкг / мл призводило до 5-кратного пригнічення активності 15-LOX, що свідчить про перспективність подальшого дослідження ФП рослинного походження як інгібіторів ліпоксигенази.

Перспективними інгібіторами 15-LOX з точки зору можливості використання у фармації є поліфеноли – антиоксиданти рослинного походження, які входять до складу фруктів, овочів, злаків, оливкових, сухих бобових. Відомо, що полі феноли захищають клітинні компоненти від окисного пошкодження, обмежуючи ризик розвитку дегенеративних захворювань, пов'язаних з окислювальним стресом. Споживання поліфенолів обмежує розвиток атероматозних уражень, пригнічуючи окислення ліпопротеїдів низької щільності, який вважається ключовим механізмом ендотеліальних уражень, що виникають при атеросклерозі. Крім того, механізми



антиоксидантних ефектів можуть включати: пригнічення процесу утворення активних форм кисню або шляхом інгібування ферментів, або шляхом комплексоутворення з мікроелементами, що беруть участь в утворенні вільних радикалів; видалення активних форм кисню і посилення антиоксидантного захисту [4].

Найбільший інтерес для дослідження і подальшого застосування у фармації в якості інгібіторів 15-LOX представляють флавоноїди - фенольні сполуки рослинного походження, які вже використовуються у складі лікарських препаратів або досліджуються в якості перспективних АФІ. Їх біологічна активність доведена численними дослідженнями *in vitro* та *in vivo*, а застосування в якості АФІ з кожним роком поширюється завдяки їх низькій токсичності та широкому спектру терапевтичної дії.

На цей час встановлено інгібування 15-LOX поліметоксильними флавоноїдами, кверцитином та геністеїном. Найкраще інгібування соєвої 15-LOX було показано 3,5,6,7,3',4'-гексаметоксифлавоном (константа напівмаксимального інгібування $IC_{50} = 49$ мкМ). Синесетин, ніблейтин, тангеретін, тетраметилстелуларін та 3,5,6,7,8,3',4'-гептаметоксифлавоном були дещо менш активними при значеннях IC_{50} в межах 70-86 мкМ, порівняно з контролем кверцитину ($IC_{50} = 51$ мкМ)[1].

Кверцетин має протизапальний ефект в результаті блокади ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, знижує синтез лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Геністеїн – ізофлавонол – зменшує ризик серцево-судинних захворювань завдяки зниженню окисного стресу і збільшенню концентрації NO в судинах, знижує кров'яний тиск, перешкоджає розвитку атеросклерозу. Було показано, що кверцетин і геністеїн пригнічують окислення ліпопротеїдів низької щільності через інгібування 15-LOX. [1,5].

Висновки. Незважаючи на те, що багато сполук, здатних впливати на активність 15-ліпоксигенази, були знайдені та біологічно вивчені, використання поліфенольних, в першу чергу, флавоноїдних антиоксидантів у профілактиці та лікування багатьох захворювань має численні переваги. Тому пошук ефективних інгібіторів ферменту 15-ліпоксигенази серед поліфенольних сполук рослинного походження є перспективним напрямком наукових та прикладних досліджень.

Ключові слова. 15-ліпоксигеназа, хронічне запалення, інгібітори 15-ліпоксигенази, поліфеноли, флавоноїди.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sadeghian H., Jabbari A. 15-Lipoxygenase inhibitors: A patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2016. № 26. P. 65–88.
2. Enzymatic synthesis of eugenol benzoate by immobilized *Staphylococcus aureus* lipase: Optimization using response surface methodology and determination of antioxidant activity / Horchani H., Ben Salem N., Sayari Z. et al. *Bioresource Tech.* 2010. №101. P. 2809–2817.
3. Фосфорилированные полипренолы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью / Санин А.В., Ганшина И.В., Судьина Г.Ф. и др. *Инфекция и иммунитет*. 2011. Т. 1, № 4. С. 355–360
4. Grassi D., Desideri G., Ferri C. Flavonoids: antioxidants against atherosclerosis. *Nutrients*. 2010. № 2. P. 889–902.
5. Скрининг продуцентов ингибиторов 15-липоксигеназы среди микромицетов / Бибикова М. В., Спиридонова И. А., Даниленко А. Н. и др. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016. №61. С. 7–8.