



УДК 577.152.1

ПОШУК ІНГІБІТОРІВ 15-ЛІПОКСИГЕНАЗИ ЯК ПРОГРЕСИВНИЙ НАПРЯМ У СТВОРЕННІ НОВИХ АНТИІНФЛАМАТОРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Студ. А.С. Янченко, гр. МГХФ-17

Студ. І.О. Пашенко, гр. ЗХФ-13

Наукові керівники доц. Г.І. Харитоненко

доц. В.І. Бессарабов

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета і завдання. Метою даної роботи є пошук інгібіторів 15-ліпоксигенази (15-LOX) для створення нових протизапальних (антиінфламаторних) лікарських засобів.

Для досягнення мети вирішувались такі завдання: встановити роль 15-ліпоксигенази у виникненні запальних процесів в організмі людини, аналіз інформаційних джерел на предмет наявності відомостей про можливі інгібітори даного ферменту, систематизація результатів пошуку.

Об'єкт дослідження. Об'єктом дослідження є 15-ліпоксигеназа – залізовмісний фермент, діоксигеназа, що каталізує перекисне окислення поліненасичених жирних кислот. Предмет дослідження – видокремлення інгібіторів відповідно до режиму інгібуючої дії та класифікація на підставі хімічної структури.

Методи та засоби дослідження. Методом даного дослідження є аналіз інформаційних джерел (література та інтернет-ресурси) за останні 5 років, інтерпретація та узагальнення наукової інформації.

Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Дана тема є актуальною, оскільки 15-ліпоксигеназа – це фермент, який займає ключове місце у процесі метаболізму рослинних та тваринних організмів [2]. Існує значний інтерес до розробки інгібіторів 15-LOX для терапевтичних застосувань. Незважаючи на те, що багато сполук, здатних впливати на активність цього ензиму, були знайдені та біологічно вивчені їхні побічні ефекти, які зазвичай, спричиняють заборону або обмеження до застосування. До цих пір жоден з вже відомих інгібіторів 15-ліпоксигенази не досяг третьої стадії клінічних випробувань [4].

Отже, існує потреба у пошуку ефективних та нетоксичних (малотоксичних) речовин цілеспрямованого впливу на 15-ліпоксигеназу та дослідженні властивостей таких сполук.

Результати дослідження. З літературних джерел відомо, що 15-LOX, як і інші ліпоксигенази, каталізує введення кисню до фрагменту поліненасичених жирних кислот з утворенням відповідного гідропероксиду. Дана реакція є початковою ланкою широкого ферментативного каскаду, результатом якого є утворення великої кількості біологічно-активних сполук, що мають потужний спектр регуляторної дії. До таких речовин відносяться лейкотрієни, ліпоксини тощо.

Ліпоксигеназні метаболіти беруть участь у формуванні відповіді організму на дію стресових факторів, відіграють значну роль у процесах старіння. Їх надмірне продукування в клітинах живих організмів призводить до багатьох патологічних станів, серед яких виокремлюють запальні, ішемічні процеси, канцерогенез, алергічні реакції (бронхіальна астма), хвороба Альцгеймера тощо.

15-ліпоксигеназа бере участь в окисній модифікації ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Даний процес призводить до розвитку такого поширеного захворювання, як атеросклероз [1]. Існує два типи ізоформ 15-ліпоксигенази, 15-LOX-1 і 15-LOX-2, які мають різні властивості при перекисному окисленні арахідонової та лінолевої кислоти. Відомо, що лінолевій кислоті віддають перевагу над арахідоновою, як основному субстрату 15-LOX.

Сьогодні відомі деякі природні та синтетичні інгібітори ліпоксигенази. Дані речовини можуть бути згруповані відповідно до режиму інгібуючої дії та виокремлюються в три категорії: окисно-відновні (redox); інгібітори хелатів заліза; інгібітори “nonredox”, які

**Сучасні матеріали і технології виробництва виробів
широкого вжитку та спеціального призначення**

Промислова фармація

конкурують з субстратами жирних кислот за зв'язування з активними ділянками 15-ліпоксигенази.

За хімічною структурою були знайдені речовини-інгібітори 15-ліпоксигенази, найбільш показові з яких представлені в таблиці:

Таблиця – Інгібітори 15-LOX

Клас сполук	Група	Речовини-інгібітори	IC ₅₀ , μM
Гетероциклічні сполуки	Пурини	(2R)-2-метил-5-(7H-пурин-6-іл)-1-пентанол	167
	Похідні індолізину	Індолізін	57
		Індолізін-1-сульфонати	15-42
		Толілсульфоніл похідні	17±1
	Похідні індолу	6,11-дигідро-1-бензотіопірано[4,5-b]індол	0,5-1,8
		N-[3-(1H-індол-3-іл)пропіл]-4-n-пентил бензолсульфонамід	0.047
	Похідні імідазолу	N-(5-(3H-імідазо [4,5-b] піридин-2-іл) -2-метоксифеніл) тіофен-2-сульфаніламід	10
		2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-4-(тіофен-2-іл)-4,5-дигідротіазол	0,096
	Піримідо [4,5-b] [1,4] бензотіазини	2-(4-Метилпіперазин-1-іл)-4-метил-5H-піримідо[4,5-b] [1,4] бензотіазин	18
	Імідазолтіазоли	Похідне з 2,4,4-триметилпентан-2-іл групою	11,5
Триазоли	1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (5-хлорпіридин-2-іл) амід	0,00033	
Ізотіазолони	6-морфолін-2-(2-(піперидин-1-іл) етил)-ізотіазоло[5,4-d]піримідин-3(2H)-он	0,12	
	6,7-дигідрокси-4'-метоксиізофлаван	0,15	
Фенольні сполуки	Флавоноїди	Кверцетин	51
	Похідні пірокатехіну	N-{4-[(3,4-дигідроксифеніл)карбамоїл]феніл}-2-гідроксибензамід	1-2
		Інші	Пентабромдифеніловий ефір
		Полібромовані діоксини	0,8-1
Алілбензоли та алілоксибензоли	Алілбензоли	Пентил-2-(4-метоксифеніл) ацетат	1,9
	Алілоксибензоли	3-аліл-4-(фарнезилокси)-адамтананілід	0,69

Висновки. Отже, інгібітори 15-ліпоксигенази можуть бути класифіковані як гетероциклічні та фенольні сполуки, алілбензоли та алілоксибензоли [4]. Згідно результатів пошуку, видно, що в кожному класі сполук є речовини, які можуть бути потенційними інгібіторами 15-LOX за значенням концентрації напівмаксимального інгібування (IC₅₀). Але, здійснивши аналіз інформаційних джерел, можна зробити висновок, що найбільш перспективними в якості інгібіторів 15-ліпоксигенази є фенольні сполуки (зокрема, флавоноїди). Вони відрізняються меншою токсичністю порівняно з іншими класами сполук, є біологічно-активними речовинами рослинного походження [3]. Антиоксидантні властивості фенолів виокремлюють їх в основний тип інгібіторів 15-LOX.

Ключові слова. 15-ліпоксигеназа, фермент, інгібітор, запальні процеси, лінолева кислота.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Tripathi A. Biotechnological Approaches / A. Tripathi, M. Shikha // Ecofriendly Pest Management for Food Security / A. Tripathi, M. Shikha. – London, UK: Academic Press, 2016., 2016. – (ISBN: 978-0-12-803265-7). – С. 685–701.
2. Биссвангер Х. Практическая энзимология / Х. Биссвангер. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 328 с.
3. Растительные полифенолы [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://www.vivam.club/растительные-полифенолы/>.
4. Sadeghian H. 15-Lipoxygenase inhibitors: A patent review [Електронний ресурс] / H. Sadeghian, A. Jabbari // Expert Opinion on Therapeutic Patents. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26560362>.