

Л. С. Бобкова¹, Т. А. Бухтіарова¹,
В. Д. Лук'янчук², О. Є. Ядловський¹

Сигнальні, медіаторні та ефекторні механізми протизапальної дії лікарських препаратів і біологічно активних речовин різної природи

¹Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

²Міжнародний класичний університет
імені Пилипа Орлика, м. Миколаїв

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, стероїдні протизапальні препарати, біологічно активні речовини, механізми протизапальної дії

Запалення – універсальна захисна фізіологічна реакція організму на різні ушкодження, яка є основною ланкою патогенезу захворювань різноманітної етіології. Перебіг запального процесу забезпечують прозапальні речовини клітинного або плазматичного походження (медіатори запалення), що утворюються в організмі у відповідь на пошкодження. Найвідомішими медіаторами запалення є вазоактивні аміни (гістамін, серотонін), ейкозаноїди (похідні арахідонової кислоти), фактор активації тромбоцитів, цитокіни (*TNF*, *IL-1*, *IL-3*, *IL-12*; інтерферон γ тощо), хемокини та інші. Гострі та хронічні запальні процеси, що лежать в основі патогенезу низки хвороб, характеризуються підвищенням експресії численних генів, які регулюють функції прозапальних факторів транскрипції, зокрема таких, як ядерний фактор каппа В (*NF- κ B*) й активований білок транскрипції (*AP-1*), що відіграють важливу роль в індукції та перебігу запалення [1, 2].

З метою фармакологічної регуляції запалення застосовують дві основні

клінічно значущі групи лікарських засобів – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикостероїди (ГКС). НПЗП діють на синтез ейкозаноїдів шляхом пригнічення активності ізоформ циклооксигенази (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) та ліпоксигенази (ЛОГ). Арсенал сучасних НПЗП включає низку лікарських засобів з різною селективністю до ЦОГ-1 і ЦОГ-2 [3]. З'явилися відносно селективні препарати, що здатні блокувати ЦОГ-2 у десятки разів краще, ніж ЦОГ-1 (німесулід, целекоксиб та інші). На відміну від інгібіторів ЦОГ, арсенал лікарських засобів, що впливають на ліпоксигеназну ланку метаболізму арахідонової кислоти, є вкрай обмеженим. Універсальними протизапальними препаратами з вираженою імуномодуючою активністю є стероїдні протизапальні препарати (СПЗП) – глюкокортикостероїди (ГК), які регулюють запалення через зменшення секреції прозапальних цитокінів. Головну роль у реалізації ефектів ГК відіграють внутрішньоклітинні рецептори – цитозольні білки, і фармакологічна активність ГК значною мірою залежить від стану рецепторів у тканинах і подальшого їхнього впливу на синтез ефекторних білків [4]. Протизапальні властивості мають також біологічно активні

речовини (БАР) природного походження, зокрема флавоноїди [1, 2, 5–10].

Сьогодні накопичено свідчення того, що в основі механізму протизапальної дії НПЗП, СПЗП і БАР синтетичного та природного походження різною мірою задіяні механізми, які пов'язані з їхньою здатністю інгібувати метаболізм арахідонової кислоти, зменшувати концентрації фактору некрозу пухлини- α (*TNF- α*), інтерлейкіну-6 (*IL-6*), та інтерлейкіну- 1β (*IL-1 β*), інгібувати шляхи мітогенактивованої протеїнкінази (*MAPK* – *Mitogen-Activated Protein Kinase*) та *NF- κ B* (Nuclear factor kappa B), а також активувати сигнальний шлях *Nrf2* (Nuclear factor erythroid 2-related factor), впливати на прозапальні гени – *iNOS* (індукована синтаза оксиду азоту) тощо [11–17].

Не зважаючи на наявність широкого арсеналу лікарських засобів, що застосовуються для фармакологічної регуляції запалення, пошук нових високоефективних і безпечніших НПЗП залишається актуальним, особливо в аспекті лікування складних у патогенетичному відношенні запальних захворювань. Одним із стратегічних напрямів такого пошуку є створення мультицільових лігандів. Відомий конкурентний дуальний інгібітор ЦОГ-ЛОГ (препарат Лікофелон), який чинить анальгезуючу та протизапальну дію й водночас зменшує продукцію прозапальних простагландинів (ПГ) і лейкотрієнів (ЛТ), важливих для шлунково-кишкового тракту [18]. Гіпотеза про гастропротекторну роль оксиду азоту (NO) є основою для створення нової групи НПЗП, представниками якої є напроксен-NO (напроксеноїд) та інші «НПЗП-NO» (CINODs – cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors) [7, 19]. У рамках розвитку більш ефективних фармакотерапевтичних стратегій

намічені перспективи застосування комбінованої терапії, наприклад, комбінації ресвератролу з кеторолаком [20], кверцетину (КВ) з диклофенаком натрію (ДН) – препарат Диклоркор [21], рутину з німесулідом [22], комплексів ібупрофену, напроксену та індометацину з цинком [23–24] з точки зору підвищення ефективності та безпеки застосування [25].

Таким чином, багатообіцяючий методологічний підхід у стратегії підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії запальних захворювань передбачає розробку лікарських засобів на основі гібридних молекул, створення нових схем комбінованої терапії або нових фіксованих комбінацій, здатних до певного багатовекторного фармакодинамічного впливу за сигнальними, медіаторними чи ефекторними механізмами дії.

Мета дослідження – аналіз та узагальнення сучасних даних про особливості механізмів протизапальної дії лікарських засобів і БАР різної природи за окремими ланками сигнальних, медіаторних та ефекторних механізмів, що пов'язані зі специфікою формування запалення.

Матеріали та методи. Комплексний пошук та аналіз наукової інформації з ресурсів Internet щодо участі сигнальних шляхів *NF- κ B* та *MAPK*, медіаторів запалення (цитокіни, ейкозаноїди) в механізмах дії НПЗП, СПЗП і БАР синтетичного та природного походження.

Результати та їх обговорення. *Сигнальний шлях NF- κ B як мішень регуляції запалення.*

NF- κ B – це сімейство факторів транскрипції, яке координує один із найпоширеніших прозапальних шляхів [1, 9, 11–14, 17]. До сімейства *NF- κ B* входить 5 білків: *RelA*, *c-Rel*, *RelB*, *p50* та *p52*. Білки *RelA*, *RelB*, *c-Rel* мають спільний домен транскрипції, який

визначає їхню здатність стимулювати активацію транскрипції, тоді як білки *p50* та *p52* діють як коактиватори. Існують два варіанти цього шляху: канонічний, де *RelA* та *p50* відповідають за стимулювання транскрипції цільових генів, і неканонічний, де *RelB* та *p52* через специфічну низку взаємодій також беруть участь у прозапальній відповіді [14, 26, 27].

Канонічний шлях NF-κB у першу чергу є відповіддю на прозапальні цитокіни, такі як *TNF-α* та *IL-1*. Зокрема, прозапальний цитокін *TNF-α* (Tumor necrosis factor-α) є білком, що продукується лейкоцитами та бере участь у формуванні ранніх запальних процесів, в автоімунних та імуноопосередкованих захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, запальні захворювання кишківника, псоріаз, гнійний гідраденіт, рефрактерна астма.

Відомо, що цитокіни є малими (мол. маса 5–25 кДа) пептидними інформаційними молекулами, що мають відповідні рецептори, з якими вони взаємодіють на поверхні клітини мішені, проте ці медіатори не проникають крізь ліпідний бішар. Прозапальні цитокіни, такі як *IL-1*, *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α* забезпечують мобілізацію запальної відповіді, а проти-запальні цитокіни *IL-4*, *IL-10*, *TGFα* (*Transforming Growth Factor beta*, трансформуючий фактор росту β) обмежують розвиток запалення. Також відомі інші цитокіни, які регулюють клітинний гуморальний імунітет.

Канонічний шлях *NF-κB* починається активацією рецепторів, таких як *TNFR* та *Il-1R1*, які генерують низку процесів, що призводять до активації гальмівної каппа-В-кінази β (*IKKβ*, inhibitory kappa B kinase β) [14, 27]. Далі *IKKβ* фосфорилує *IκBα*,

що призводить до вивільнення секвестрованих димерів «*RelA – p50*». Ці димери переміщуються в ядро й активують транскрипцію рецепторів і прозапальних цитокінів, які беруть участь у прозапальній відповіді [13, 14].

Неканонічний шлях NF-κB починається з активації членів суперсімейства *TNFR* або утворення ендосомального комплексу, що містить *NIK* (*NF-κB inducing kinase*), *Akt* та *MAK*. Кінази *NIK* та *IKKα* індуюють фосфорилування попередника *p52*, що призводить до утворення димера «*RelB – p52*», який перемістившись в ядро, активує транскрипцію прозапальних білків.

Сигнальний шлях NF-κB як мішень фармакотерапії запалення. *NF-κB* є важливим патогенетичним фактором, який розглядають як нову мішень для лікування ревматичних захворювань [28]. З активністю *NF-κB* також пов'язують хворобу Альцгеймера, атеросклероз, хворобу Паркінсона, псоріаз. Деякі БАП, що можуть чинити протизапальну, імуномодуючу, антиоксидантну дію, для яких *NF-κB* є мішенню, можуть перешкоджати таким захворюванням.

НПЗП і NF-κB. НПЗП (аспірин, ібупрофен, суліндак та інші) здатні інгібувати *IKK*, попереджаючи фосфорилування *IκB*, і блокують шлях *NF-κB* [28].

Відомо, що похідні 2-арилпропіонової кислоти (ібупрофен, кетопрофен і флурбіпрофен) існують у вигляді рацемічних сумішей (R(-) та S(+)) – енантіомери, що є особливістю їхньої структури. Однак лише S(+) енантіомер є ефективним інгібітором ЦОГ на противагу R(-) енантіомеру. Тому були досліджені додаткові, не пов'язані з пригніченням синтезу ПГ, механізми їхньої дії. Так, вивчали вплив енантіомерів ібупрофену на

модуляцію факторів транскрипції для визначення їхньої селективності й ефективності як інгібіторів *NF-κB*. Визначено інгібуючу концентрацію (IC) R(-)ібупрофену (IC₅₀ = 121,8 мкмоль/л) та S(+)-ібупрофену (IC₅₀ = 61,7 мкмоль/л) щодо активності *NF-κB* у відповідь на стимуляцію Т-клітин [29]. Ці дослідження вказують на можливість R(-)ібупрофену здійснювати протизапальну дію шляхом пригнічення активації *NF-κB*, а для S(+)-ібупрофену ця можливість реалізується двома шляхами: через пригнічення синтезу ПГ і переривання сигнального шляху *NF-κB*.

Сигнальний механізм дії різних НПЗП має відмінності, зокрема, саліцилат пригнічує активацію *NF-κB* лише у високих концентраціях (20 ммоль/л), що доведено в різних експериментах і підтверджено аналізом зв'язування *NF-κB* з дезоксирибонуклеїновою кислотою (ДНК) після різних стимуляцій [29]. Таку дію саліцилату пов'язують з можливим неспецифічним інгібуванням клітинних кіназ [29].

СПЗП і NF-κB. Дослідження останніх років, що присвячені ГК, які належать до групи СПЗП, показали, що ці гормони необхідні для підтримання багатьох надважливих сторін гомеостазу, функцій центральної нервової системи, обміну речовин, імунної та запальної реакцій. Вважається, що механізм дії ГК на молекулярному рівні реалізується через регуляцію експресії низки генів на транскрипційному й посттранскрипційному рівнях [8]. Зокрема, ГК-рецептори взаємодіють з різними факторами транскрипції, такими як *AP-1*, *NF-κB* [28]. Показано, що ядерні фактори *AP-1* і *NF-κB* є регуляторами декількох генів, що задіяні в процесах імунної відповіді та запалення, включаючи гени цитокінів, ростових фак-

торів, молекул адгезії, протеїназ тощо. Взаємодіючи з цими ядерними факторами, ГК набувають здатність модулювати процеси, які регулюються *AP-1* і *NF-κB* [30].

Інші препарати та NF-κB. Сульфасалазин (комбінація сульфапіридину й аміносаліцилової кислоти) також пригнічує *IκB* фосфорилування, з чим частково пов'язують його протизапальну дію [28]. Окрім цього сульфасалазин інгібує *TNF-α*, каспазу-3, ЦОГ і ЛОГ, а також характеризується антибактеріальною дією й імуносупресивним ефектом, завдяки чому застосовується для лікування неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, ревматоїдного артрити.

Інші методи інгібування сигнальних шляхів включають *моноклональні антитіла*. Так, відомий інгібітор *TNF-α* – препарат Ремікейд (інфліксимаб) – химерне мишино-людське моноклональне антитіло з високим афінітетом до *TNF-α*. Низка аналогічних препаратів Енбрел (етанерцепт), Хуміра (адаліумаб), Симзія (цертолізумаб), Сімпоні (голіумаб) чинять протизапальну дію через вплив на традиційні сигнальні шляхи *NF-κB* та *PI3K/Akt* [32]. Ці препарати – гібридні білки, які здатні зупинити запальний процес. Їх застосовують для лікування таких запальних захворювань (які не піддаються звичайному лікуванню), як ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, хвороба Крона, виразковий коліт тощо. Проте деякі прості молекули, зокрема, похідні ксантину (пентоксифілін, бупропін) та деякі природні речовини (зокрема, куркумін і катехіни) інгібують прозапальні цитокіни та пригнічують С-реактивний білок [32].

Сучасні *хондропротектори* (хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат) чинять пряму дію на *NF-κB*.

Хондроїтину сульфат – полімерний сульфатований глікозаміноглікан, що синтезується організмом. Його біологічна активність щодо дії на *NF-κB* полягає в зменшенні експресії *IL-1β*. Хондроїтину сульфат також забезпечує зниження концентрації С-реактивного білка та пригнічує експресію ЦОГ-2 [28].

Природні сполуки та *NF-κB*. Доведено, що природні сполуки здатні інгібувати ключові сигнальні шляхи клітини [11, 12]. За результатами численних досліджень такі БАР природного походження, як гесперидин, нарингенін, лютеолін, мірицетин, ангеліцин, ванілін, апігенін, ресвератрол, кислоти галова, шикімова, хлорогенова та інші, впливають на прозапальну експресію цитокінів, включаючи згадані вище *IL-1β*, *TNF-α* та *IL-6* [14, 33, 34]. Показано, що фітохімічні речовини роду Юкка також здатні переривати сигнальний шлях *NF-κB*, знижуючи концентрацію *TNF-α*, *IL-1* та *Akt* або інгібуючи як активацію кінази *IκB*, так і фосфорилювання інгібітора ядерного фактору каппа В (*IκBα* – Inhibitor of nuclear factor kappa B) [14].

Експериментальні дослідження щодо впливу флавоноїдів на прозапальну експресію цитокінів включають, передусім, прозапальні цитокіни *IL-1β*, *IL-6* та *TNF-α*. У дослідженні [31] визначено, що за умов експериментального алергічного альвеоліту на тлі іммобілізаційного стресу в мурчаків (самців) препарат Корвітин (розчинна форма кверцетину) також зменшує рівень прозапальних цитокінів *TNF-α*, *IL-6* (на 35,2 та 33,7 % відповідно) і збільшує рівень протизапального цитокіну *IL-10* (на 47,0 % відносно контролю). Слід відзначити, що протизапальні ефекти флавоноїдів, зокрема, кверцетину, пов'язані з інгібу-

ванням продукції *TNF-α* шляхом модуляції кінази *IKKβ* та *NF-κB* [3, 16, 26, 27, 34, 37, 38]. Так, кверцетин впливає на експресію прозапальних цитокінів *IL-1β*, *IL-6* та *TNF-α*, перериваючи сигнальний шлях *NF-κB*, що визначає окремі ланки його механізму протизапальної дії [5, 11, 12].

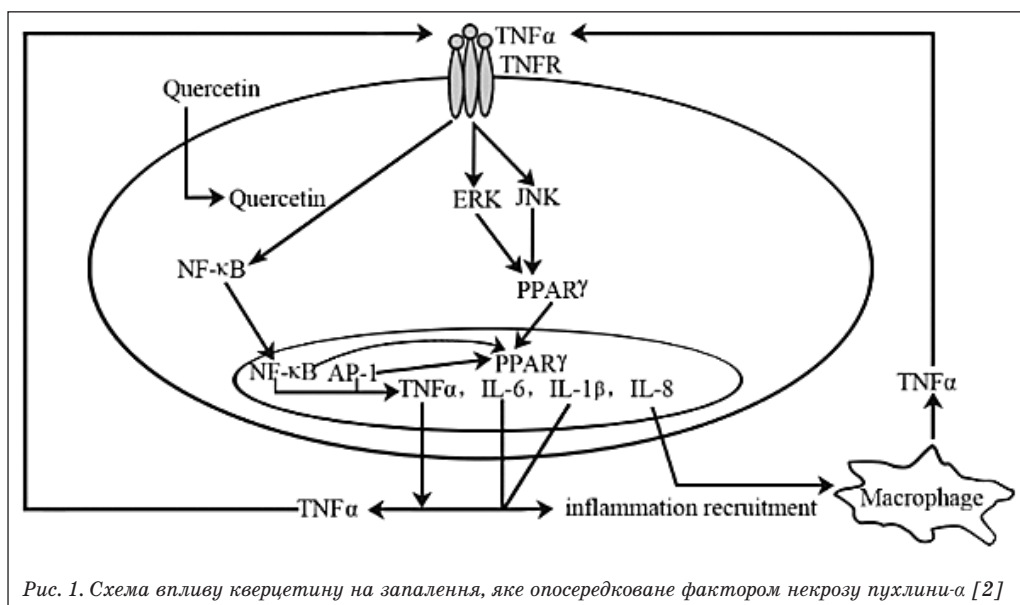
У дослідженні [27] було показано, що лікування хронічних запальних і незапальних захворювань (зокрема хвороби Альцгеймера) флавоноїдами відбувається на тлі зменшення експресії основних прозапальних цитокінів – *IL-6*, *IL-8*, *IL-1β*, *TNF-α*, що також підтверджує їхню здатність блокувати індукцію запальних каскадів, опосередковану прозапальними цитокінами.

Як показано на схемі (рис. 1), кверцетин пригнічує запалення, яке опосередковане *TNF-κ*, перешкоджаючи йому безпосередньо активувати позаклітинну сигнальну кіназу (*ERK*), *NH2*-кіназу с-Jun (*JNK*), с-Jun і *NF-κB*, які є індукторами експресії прозапального гена та секреції білка

Крім того, кверцетин може опосередковано запобігати запаленню за рахунок підвищення активності рецептора *PPARγ*, активованого проліфератором пероксидом γ, тим самим антагонізуючи транскрипційну активацію генів запалення *NF-κB* або *AP-1*. Разом вони блокують *TNF-α*-опосередковану індукцію запальних каскадів [2].

Варто відзначити, що за умов фебрильних судом на тлі пренатального стресу в щурів кверцетин також зменшує рівень прозапальних (*IL-6*, *IL-1β*) та збільшує вміст протизапальних (саме *IL-10*) цитокінів [37].

Таким чином, досліджено низку БАР і препаратів різного походження, механізм протизапальної дії



яких пов'язаний з інгібуванням продукції цитокінів (зокрема, $TNF-\alpha$) за допомогою модуляції кінази $IK\beta$ та $NF-\kappa B$.

У таблиці 1 наведено приклади $NF-\kappa B$ інгібіторів (НПЗП, ГК, олігодезоксинуклеотидів і природних речовин), вид клітин (*in vitro*) і методи (*in vivo*) визначення їхньої активності в експериментальних моделях [30].

Регуляція запалення через переривання шляхів $MAPK$. $MAPK$ – це поширені внутрішньоклітинні білки, що реагують на різні позаклітинні сигнали, регулюючи більшість функцій клітини [33]. Структура MAP -кіназ була встановлена за допомогою методу рентгенівської кристалографії, який дозволяє значно покращити уявлення про зв'язок між структурою та функціями білків-рецепторів [39].

Суперсімейство $MAPK$ задіяне в основних механізмах сигнальних шляхів, що активуються через подвійне фосфорилювання залишків треоніну та тирозину. При запаленні активація рецепторів запускає шляхи $MAPK$. Відомо чотири основні сигнально регульовані кінази – $ERK1/2$

(ERK , *extracellular signal-regulated kinase*), JNK , $p38$, $BMK-1$ (відомий як $ERK5$), які активують прозапальні стимули [14, 35]. Вони координують клітинні відповіді шляхом фосфорилювання та регуляції активності десятків білків-субстратів. $MAPK$ залучені до механізмів ініціації та прогресування запальних захворювань [34]. Встановлено, що активовані сигнальні шляхи $MAPK$ (зокрема, JNK , $ERK1/2$) пов'язані з хронічними запальними захворюваннями [40–45].

Сигнальний шлях $MAPK$ / $ERK1/2$ розпочинається зв'язуванням ліганду з рецепторною тирозинкіназою (RTK , *receptor tyrosine kinase*). Це активує G -білок (відомий як Ras) і через низку взаємодій (Ras зв'язується з Raf , Raf активує MEK , а MEK фосфорилює $ERK1/2$), фосфорилюваний $ERK1/2$ проникає в ядро й активує фактори транскрипції [14, 36].

Шлях $p38$ $MAPK$ розпочинається з активації рецепторів, таких як $TNFR$ або суперсімейство $IL1R$. Ця активація викликає фосфорилювання $TRAF2/3/6$, що в свою чергу активує $MAP3K$, яка фосфорилює $MKK3$ або

**Протизапальні NF-κB інгібітори в експериментальних моделях
in vitro та in vivo за [30]**

NF-κB інгібітори	Вид клітин (in vitro)	Метод (in vivo)
Нестероїдні протизапальні препарати: ібупрофен, суліндак, тепоксалін	Макрофаги, ендотеліальні клітини, Т-клітини	Індуковане зимозаном запалення лапи
Саліцилати: аспірин, сульфасалазин, трифлузал	Синовіальні фібробласти, легеневі епітеліальні клітини, дендритні клітини, моноцити, макрофаги, Т-клітини, ендотеліальні клітини, гладеньком'язові клітини судин	Контактна гіперчутливість, індуковане зимозаном запалення лапи
Стероїдні протизапальні препарати: дексаметазон, гідрокортизон	Макрофаги, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини легень, Т-клітини	Модель повітряного мішка (the air pouch model), перитонеальний сепсис, пригнічення скоротливості міокарда
Олігодезоксинуклеотиди (oligodeoxynucleotides, ODNs): anti- <i>p50</i> , anti- <i>p65</i>	Фібробласти, В-клітини, Т-клітини	Відторгнення трансплантата, септичний шок
TFD - ODNs (transcription factor decoy) – (oligodeoxynucleotides)	Ендотеліальні клітини, клітини гладеньких м'язів судин, макрофаги	Ревматоїдний артрит, ішемічно-реперфузійне ушкодження, нефрит, індуковане карагеніном запалення лапи, реакція Артюса
Природні сполуки: флавоноїди, поліфеноли, сесквітерпени, лактони, куркумін	Т-клітини, макрофаги, клітини фібросаркоми й епітеліальні клітини	Септичний шок, запалення шкіри, спричинене 12-О-тетрадеканоїлфорбол-13-ацетатом (TPA)

МКК6, і ці молекули будуть активувати *p38*. *p38* позитивно регулює прозапальну реакцію. Крім того, *p38* частково модулює активацію основних факторів транскрипції, які взаємодіють з NF-κB.

Шлях кіназ JNK. Активація JNK починається з фосфорилування MAP3K, які згодом фосфорилують МКК7 або МКК4, а потім фосфорилують кінази JNK. JNK позитивно регулює прозапальну реакцію. Акти-

вувати шлях JNK та шляхи STAT3 через активацію зв'язаного з мембраною *gp130*, що ініціює ферменти JNK до фосфорилування білків, таких як STAT3, може IL-6 [14, 27].

Прозапальні реакції за участю TNF-α, IL-6, IL-1β, ЦОГ-2 позитивно регулюють *p38* [46]. Тому ці регуляторні молекули також є мішенями потенційних інгібіторів MAPK, які спрямовані на пригнічення активації сигнальних шляхів MAPK.

Протизапальні ефекти інгібіторів сигнального шляху *MAPK* пов'язані з їхнім впливом як на фосфорилування *p38*, так і на зниження активації кіназ *JNK*, *ERK1/2* та *ERK5* (табл. 2).

MAPK як мішень протизапальної терапії. Сьогодні відомо кілька низькомолекулярних фармакологічних агентів, які блокують сигналізацію за участю *MAPK* (Пресса, Ерлотиніб, Лапатиніб та інші антинеопластичні засоби). Ці інгібітори націлені на кілька білків у сигнальному каскаді, починаючи від рецепторів плазматичної мембрани і закінчуючи специфічною *MAPK* (табл. 3) [46–50]. Для інгібування сигнальних шляхів *MAPK* застосовують також моноклональні антитіла (інфліксимаб та інші), гібридні білки (етанерцепт та інші), мішенню яких є позаклітинні домени або ліганди тирозинових рецепторів [51], які здатні гальмувати запалення та застосовуються для лікування таких запальних захворювань, як ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, хвороба Крона, виразковий коліт.

Через сигнальний шлях *MAPK*

низка природних БАР реалізує свою протизапальну дію. Відомо, що такі БАР, як ресвератрол, гесперитин, мірицетин, 6-метилкумарин, катехін, альпінетин, стероїдні сапоніни та інші здатні переривати сигнальні шляхи *MAPK*, що зумовлює певною мірою їхні протизапальні ефекти [49, 50, 52–56]. Зокрема, природні речовини роду Юкка також можуть знижувати фосфорилування *p38*, інгібуючи сигнальний шлях *p38 MAPK*, а також знижують активацію кіназ *JNK* [14].

Загалом, особливості сигнальних шляхів *NF-κB* та *MAPK* можна визначити наступним чином. На початковому етапі активації кожного з цих сигнальних шляхів беруть участь прозапальні цитокіни, такі як *TNF-α* та *IL-1*, які взаємодіють зі своїми рецепторами на поверхні клітини. Це сприяє утворенню комплексу (*TNFR*, *IL-1R1* та *TNFR*, *IL-1R1AcP* відповідно), здатного активувати наступний каскад внутрішньоклітинної передачі сигналів, який змінює функції клітини.

Важливо, що різноманітні сполуки природного походження при запаль-

Таблиця 2

Мішені та розпізнавальні сайти фосфорилування *MAPK* за [46]

Мішень	Сайт фосфорилування
<i>ERK1/2</i>	Activated <i>ERK1/2</i> (Thr185/Tyr187); Total <i>ERK2</i> ; Total <i>ERK1</i>
<i>p38 α, β, γ</i>	Activated <i>p38 MAP kinase</i> (Thr180/Tyr182); Total <i>p38 α, β, γ MAP kinase</i>
<i>JNK1/2</i>	Activated <i>JNK1/2 MAP kinase</i> (Thr183/Tyr185); Total <i>JNK1</i> ; Total <i>JNK2</i>
<i>ERK5</i>	Activated <i>pERK5 MAP kinase</i> (Thr218/Tyr220); Total <i>ERK5</i>
Phosphorylated <i>ERK1/2</i>	<i>p90RSK-1</i> (Thr573); <i>MNK-1</i> ; <i>PPAR-γ</i>
Phosphorylated <i>p38</i> substrates	<i>MAPKAPK-2</i> ; <i>MNK-1</i> ; <i>Stat-1</i>
Phosphorylated <i>JNK</i> substrates	<i>c-Jun</i> ; <i>p53</i>

**Приклади фармакологічних інгібіторів MAP-кінази
та протеїни регулювання сигнального шляху MAPK за [46–59]**

Інгібітор MAPK	Сімейство мішені	Специфічна мішень
Гефітиніб (Іресса)	Рецепторні тирозинкінази	<i>EGFR</i>
Ерлотиніб (Тарцева)	Рецепторні тирозинкінази	<i>VEGFR</i>
Лапатиніб (Тайкерб)	Рецепторні тирозинкінази	<i>VEGFR</i>
Сунітиніб (Сутент)	Рецепторні тирозинкінази	<i>PDGFR</i>
Нілотиніб (Тасигна)	Нерецепторні та рецепторні тирозинкінази	<i>Bcr–Abl</i>
Дасатиніб (Спрайсел)	Нерецепторні та рецепторні тирозинкінази	<i>Bcr–Abl, c-Src</i>
Типіфарніб (Зарнестра)	G-білки	<i>Ras</i>
Сорафеніб (Нексавар)	<i>MAPKKK</i>	<i>Raf</i>
U0126	<i>MAPKK</i>	<i>MEK1/2</i>
SB203580	<i>MAPK</i>	<i>p38</i>
Втигмістерол	<i>MAPK</i>	<i>p38</i>
Капринова кислота, лауринова кислота	<i>MAPK</i>	пригнічене фосфорилування <i>MAPK</i>
Лоліолід (Terpenes)	<i>MAPK</i>	<i>p38, ERK і JNK</i>

Примітка. MAP-кінази (MAPK) регулюються послідовно через рецепторні та нерецепторні тирозинкінази, G-протеїни, MAP-кіназо-кінази-кінази (MAPKKK) і MAP-кіназо-кінази (MAPKK).

них процесах знижують концентрацію *TNF-α*, що є найпоширенішим результатом їхньої протизапальної дії. Такий ефект є очікуваним з урахуванням ключової ролі, яку відіграє *TNF-α* у запаленні.

Варто наголосити, що *TNF-α* вивільняється широким спектром імунних клітин, може зв'язуватися зі своїми рецепторами й активувати різні сигнальні шляхи.

Вплив БАР на запальні процеси реалізується через переривання сигнального шляху *NF-κB* (рис. 2, поз. А) та сигнального шляху MAPK: *ERK1/2*, *JNK*, *p38 MAPK* (рис. 2, поз. В).

Медіаторні механізми дії. Інгібітори синтезу медіаторів запалення – простаноїдів і ЛТ. Одним із важливих механізмів протизапальної дії багатьох відомих препаратів є при-

гнічення активності ферментів, які каталізують синтез ейкозаноїдів, включаючи фосфоліпазу A2, ЦОГ та ЛОГ, що призводить до зменшення концентрації медіаторів запалення – простаноїдів і ЛТ [3, 57].

Інгібітори ЦОГ та ЛОГ. Добре відомо, що більшість НПЗП пригнічують активність як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2, тобто, є неселективними інгібіторами обох ізоформ. Також відомо, що провідний механізм фармакологічної дії НПЗП обумовлює й їхню побічну дію [3]. Необхідність підвищення безпечності НПЗП, що посідають провідні позиції за обсягами споживання, спонукає до активного пошуку нових БАР і до розробки перспективних шляхів забезпечення їхньої безпечності для пацієнтів. Сьогодні відомі інгібітори ЦОГ-2

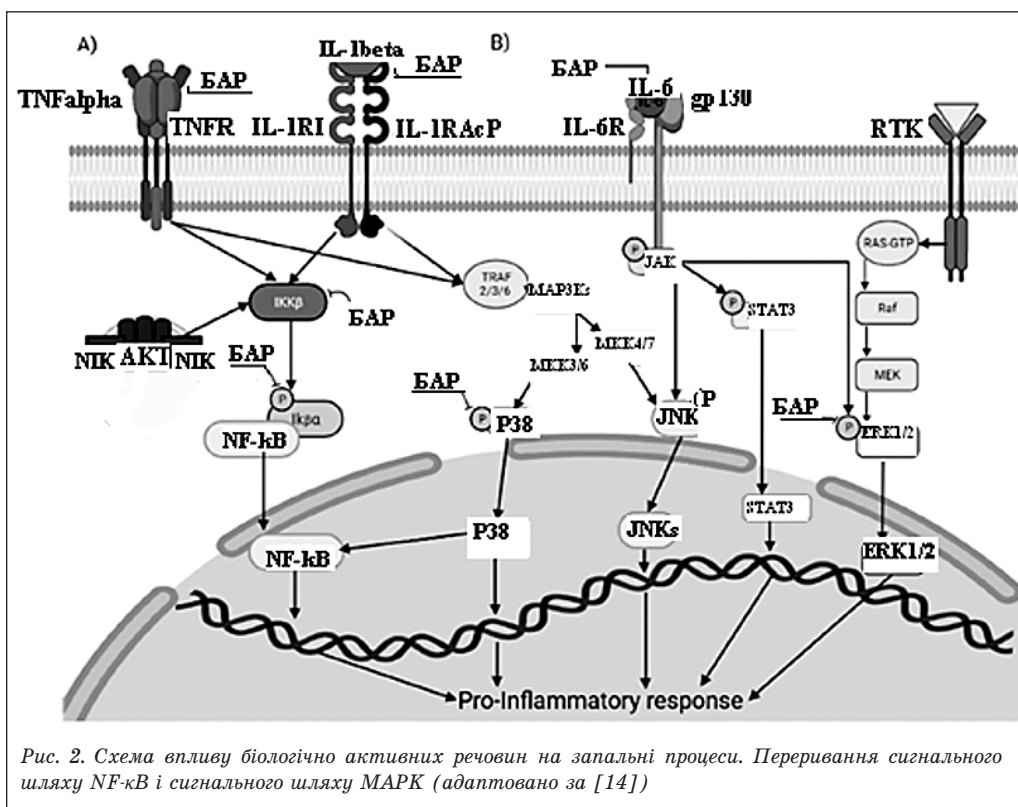


Рис. 2. Схема впливу біологічно активних речовин на запальні процеси. Переривання сигнального шляху NF- κ B і сигнального шляху MAPK (адаптовано за [14])

здатні значно зменшувати рівень ПГ в організмі. Разом з тим розробка нових, структурно-модифікованих інгібіторів ЦОГ-2 залишається актуальною, і цьому сприяє не тільки проблема, що існує з побічними ефектами НПЗП, але й досить обмежений вибір ефективних і безпечних інгібіторів саме ЦОГ-2.

Методи in silico. У напрямі створення інноваційних лікарських засобів (ЛЗ) визначають два принципово різних підходи: традиційний шлях – від ЛЗ до фармакологічної мішені та сучасний теоретичний підхід – від мішені до ЛЗ [59]. Сучасна стратегія розробки нових ЛЗ базується на методології доекспериментального пошуку методами *in silico* (QSAR, докінг-аналіз, ADMET, фармакофорне моделювання структур, *in silico* аналіз баз даних і віртуальний скринінг молекул тощо). Зокрема, взаємодію потенційних НПЗП з ізоформами ЦОГ і

ЛОГ вивчають методом молекулярного докінгу, спрямованого на виявлення потенційних молекул-хітів із заданим механізмом протизапальної дії [57–60, 63–65].

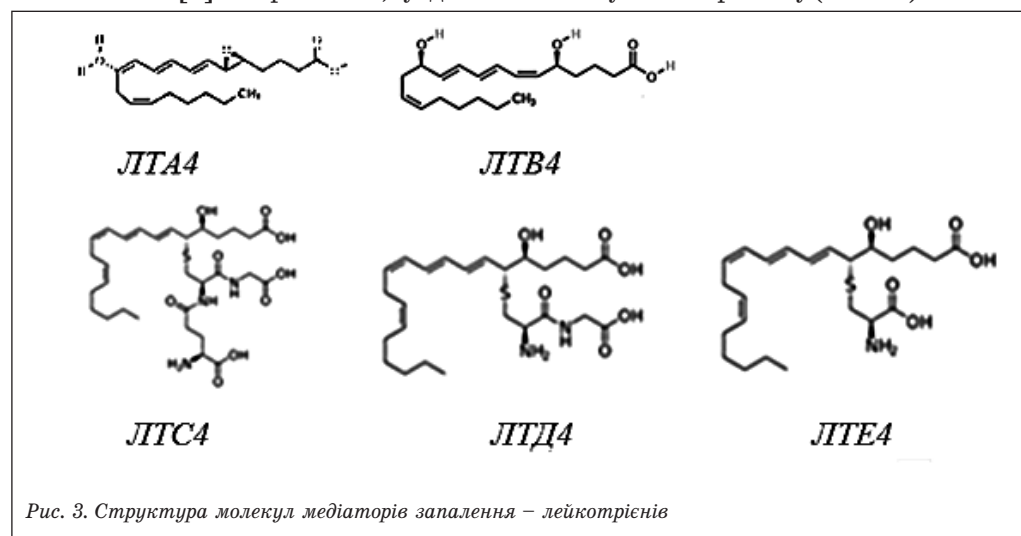
Методи in vitro. Взаємодію НПЗП з ізоформами ЦОГ і ЛОГ характеризують показниками інгібуючої концентрації, яку визначають у дослідях *in vitro* [57]. За показниками селективності до мішеней (IC_{50} ЦОГ-1 / ЦОГ-2 або IC_{80} ЦОГ-1 / ЦОГ-2) визначають фармакодинамічний і безпековий профіль НПЗП.

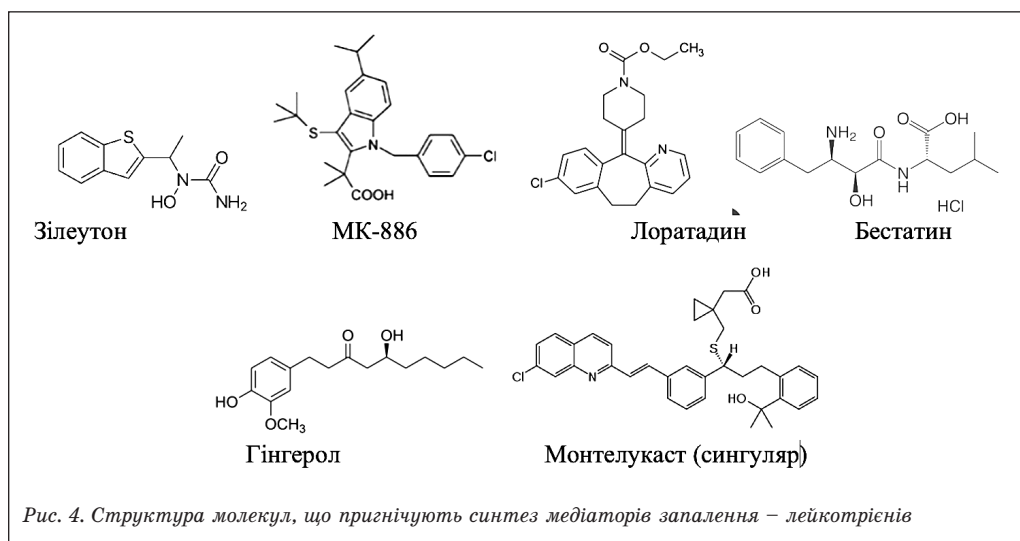
Методи in vivo. Медіаторні механізми антиноцицептивної дії речовин також вивчають в експериментальних дослідженнях *in vivo* на різних моделях гострого ексудативного запалення, яке індуковане карагеніном, гістаміном, серотоніном, зимозаном, брадикініном тощо [3, 62, 66, 67]. Модель карагенін-індукованого ексудативного запалення дозволяє визна-

НПЗП. ДН як стандарт. Встановлено, що в простагландиновий період карагенін-індукованого запалення протизапальна дія ДН (8 мг/кг, щури) є найвиразнішою (-38 %), що узгоджується з загальновизнаним механізмом дії НПЗП. На 120 хв та 180 хв спостереження після введення зимозану для протизапальної дії ДН є характерною стабільна величина ефекту на рівні 24 %, що узгоджується як з отриманими даними в динаміці карагенін-індукованого запалення (30–90 хв, 11 %), так і з даними літератури про те, що НПЗП незначною мірою впливають на ЛОГ-опосередкований шлях метаболізму арахідонової кислоти [3]. Окрім того, у дослі-

Природні речовини (КВ). Протизапальну дію КВ вивчали на різних моделях гострого ексудативного запалення [67]. Антиексудативний ефект КВ (11,2 мг/кг, щури) є більше виражений на моделі зимозанового набряку (19,6 % проти 10,1 % для препарату порівняння ДН), що пов'язано з впливом КВ на продукцію ЛТ. Однак цей ефект КВ значно поступається препарату порівняння на моделях карагенін- та простагландин Е2-індукованого набряку (у 3,3 та 4,4 разу відповідно менший), а на моделях гістамін- та серотонін-індукованого набряку ця різниця у величині ефекту дещо зменшується (у 1,2 та 2,1 разу відповідно). Отримані дані свідчать, що КВ більшою мірою впливає на зимозан-опосередкований шлях каскаду запальних процесів.

Інгібітори ЛОГ. Сьогодні відомі препарати та БАР, що пригнічують синтез ЛТ (рис. 3, рис. 4), зокрема, прямий інгібітор 5-ЛОГ зілеутон, інгібітори активуючого протеїну (ФЛАП) МК-886,



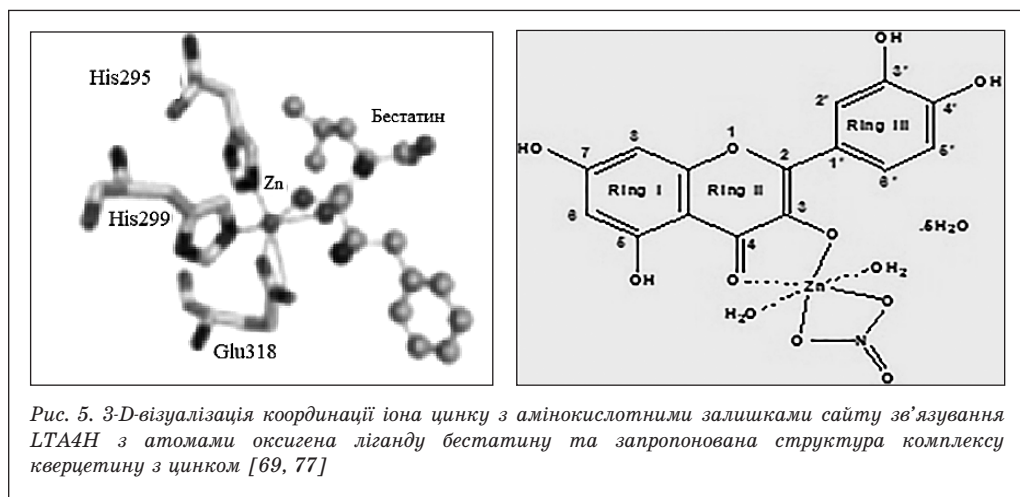


МК-0591, антигістамінні препарати цетиризин і лоратадин, інгібітори *LTA4H* бестатин і гінгерол, а також встановлені антагоніст рецепторів ЛТВ4 U75 та антагоністи сульфидопептидних ЛТ зафірлукаст і монтелукаст.

Інгібітори лейкотрієн-*A4*-гідролази (*LTA4H*). За останні кілька десятиріч років були досліджені різноманітні за структурою інгібітори *LTA4H*. Так, ідентифіковано каптоприл (4dpr), бестатин (Ihs6) і келаторфан (3b7u) за їхніми міжмолекулярними комплексами з *LTA4H* [58]. Серед інгібіторів *LTA4H* природного походження привертають особливу увагу такі, як ресвератрол (3fts), дигідроресвератрол (3ftu), гінгерол [58, 68] –

фенольні сполуки з антиоксидантними та протизапальними властивостями, які вважаються безпечними субстанціями практично без побічних ефектів і широко застосовуються як харчові добавки.

Незважаючи на значний прогрес до пошуку інгібіторів *LTA4H* (у базі даних сьогодні доступні 72 комплекси сполук різних хімічних класів), лише один препарат вийшов на фармацевтичний ринок – Бестатин (також відомий як Убенімекс). Такий результат значною мірою визначає переваги пошуку потенційних лігандів *LTA4H* серед молекул, структури яких мали б містити хелатоутворюючі фрагменти (рис. 5). Тому натеper чітко визначена



потреба в скринінговій ідентифікації потужних інгібіторів *LTA4H* [75, 76], що відкриває перспективи, зокрема, для флавоноїду КВ як потенційного ліганду *LTA4H*, що має в структурі молекули хелатоутворюючі замісники.

На основі кристалічної структури комплексу «Бестатин – *LTA4H*» було створено гібридну ліганд-орієнтовану 3D-фармакофорну модель, за якою віртуально перевірено низку сполук із бази даних Maybridg. У результаті відібрано кілька структур, які в дослідях *in vitro* виявили значущу інгібуючу активність щодо *LTA4H* [78–80].

Зазначимо, що визначено два потенційних кандидати в ліки – SC-56938 і SC-57461A (3u9w) [81, 82]. Сполука (SC-57461A) – гідрохлорид (3-[метил[3-[4-фенілметил]феноксипропіл]аміно]-пропанової кислоти – є потужним інгібітором *LTA4H*, що характеризується такими показниками епоксидгідролазної й амінопептидазної активності: $K(i) = 23$ нмоль/л і 27 нмоль/л відповідно. Показано, що одноразова доза 10 мг/кг (*per os*, миші, *ex vivo*) здатна блокувати продукцію *LTB4* на 67 % через 18 год і на 44 % через 24 год після введення, що свідчить про тривалий період напіввиведення [83].

З огляду на важливість найуживаніших НПЗП, що характеризуються кращим позитивним співвідношенням «користь / ризик», і перспективи сполук природного походження (флавоноїдів) їхні узагальнені характеристики як інгібіторів синтезу медіаторів запалення (ПГ, ЛТ) наведено в таблиці 4.

Інші механізми реалізації проти-запальної дії. Як важливу ланку патогенезу запальних захворювань сьогодні розглядають ефекторні та цитозольно-ядерні механізми. Відомі різні форми ефекторних механізмів,

зокрема, опосередкована антитілами нейтралізація, фагоцитоз, клітинно-опосередкований цитоліз. Антитілозалежна клітинна цитотоксичність (АЗКЦ) є важливим механізмом клітинно-опосередкованого імунного захисту. Завдяки цьому механізму ефекторна клітина імунної системи активно лізує клітину-мішень, чиї антигени на мембранній поверхні були зв'язані специфічними антитілами. АЗКЦ існує в різних формах, зокрема, у формі імунного цитолізу, пов'язаного зі специфічним розпізнаванням клітинами-кілерами клітин-мішеней, і формах, що ґрунтуються на функціонуванні клітин природного імунітету, ефекторні функції яких значно посилюються факторами імунної відповіді, зокрема, цитокінами.

Цитозольний (прямий, неопосередкований) механізм дії характерний для стероїдних гормонів [85]. Гормони, як високоактивні спеціалізовані хімічні сполуки, є гуморальними факторами дистантної дії. Вони синтезуються в організмі залозами внутрішньої секреції, виділяються безпосередньо в кров і забезпечують взаємозв'язок (інтеграцію) між окремими органами. До класу стероїдних гормонів належать ГК, які зв'язуючись з глюкокортикоїдним рецептором (ГР), який присутній у більшості клітин хребетних, є частиною механізму зворотного зв'язку імунної системи, що зменшує імунну відповідь у разі запалення. Відомі препарати ГК, такі як гідрокортизон, тріамцінолон, преднізолон, дексаметазон, кортизол, преднізолон тощо. Синтетичні ГК (преднізолон, дексаметазон та інші) – активніші за природні. ГК є важливими препаратами в терапевтичній стратегії запальних захворювань поряд із таргетними препаратами, що з'явилися останніми роками [84].

Інгібітори синтезу медіаторів запалення (простагландини, лейкотрієни) синтетичного та природного походження [2, 57–59, 61, 62, 67–74]

Інгібітор циклооксигенази / ліпоксигенази	Мішень <i>in silico</i> (pdb)	IC ₅₀ , мкмоль/л (<i>in vitro</i>)	Метод <i>in vivo</i>
Нестероїдні протизапальні препарати: Диклофенак	Диклофенак (3N8y) ЦОГ-1 / (3LN1) ЦОГ-2	Диклофенак: ЦОГ-1 – $0,15 \pm 0,04$; ЦОГ-2 – $0,05 \pm 0,01$	Індуковані карагеніном, гістаміном, серотоніном, зимозаном, простагландином E2 запалення
Нестероїдні протизапальні препарати: Целекоксиб	Целекоксиб (3KK6) ЦОГ-1 / (3LN1) ЦОГ-2	Целекоксиб: ЦОГ-1 – $0,87 \pm 0,18$; ЦОГ-2 – $6,70 \pm 0,90$	Індуковане карагеніном запалення
Нестероїдні протизапальні препарати: Мелоксикам, Німесулід	Мелоксикам (4O1Z) ЦОГ-1 / (4M11) ЦОГ-2. Німесулід (3N8X) ЦОГ-1	Мелоксикам: ЦОГ-1 – $1,40 \pm 0,40$; ЦОГ-2 – $0,70 \pm 0,28$. Німесулід: ЦОГ-1 – $4,10 \pm 1,20$; ЦОГ-2 – $0,56 \pm 0,12$	Індуковане карагеніном запалення
Нестероїдні протизапальні препарати: Індометацин, Ібупрофен, Піроксикам	Індометацин (ЦОГ-1, ЦОГ-2). Ібупрофен / (1EQQ) ЦОГ-1 / (4PN9) ЦОГ-2	Індометацин: ЦОГ-1 – $0,19 \pm 0,02$; ЦОГ-2 – $0,44 \pm 0,07$. Ібупрофен: ЦОГ-1 – $4,80 \pm 3,50$; ЦОГ-2 – $24,30 \pm 9,50$. Піроксикам: ЦОГ-1 – $0,76 \pm 0,05$; ЦОГ-2 – $9,0 \pm 1,30$	Індуковане карагеніном запалення
Природні сполуки: флавоноїди	Кверцетин (2OYE) ЦОГ-1 Кверцетин, Ізорамнетин, Еріодиктіол, Мірицетин, Кемпферол, Делфінідин, Лютеолін / (3LN1) ЦОГ-2	Кверцетин: ЦОГ (+); 1 5-ЛОГ – 51; 5-ЛОГ – 0,7. Ескулетин: 5-ЛОГ – 6,6. Ороксилін А: 12-ЛОГ – 100 проти NDGA – 1,5	Індуковане зимозаном запалення, індукований кротеновою олією (орально, місцево) набряк, індукований арахідоною кислотою набряк вуха

Широкий перелік показань до клінічного застосування ГК ґрунтується на існуванні специфічних рецепторів цих гормонів практично в усіх клітинах. Головну роль у реалізації

ефектів ГК відіграють внутрішньоклітинні рецептори – цитозольні білки. За відсутності гормону внутрішньоклітинні рецептори є неактивними та входять до складу гете-

рокомплексів. Після проникнення в цитозоль ГК зв'язуються з глюкокортикоїдними рецепторами (ГКР) і активують гетерокомплекс. При цьому олігомерний білковий комплекс дисоціює, внаслідок чого рецепторний білок, що входить до його складу у вигляді мономера, набуває здатності димеризуватися. Далі утворений комплекс ГК–ГКР транспортується в ядро, де взаємодіє з так званими ГК-відповідаючими елементами (glucocorticoid response element – GRE), що розташовані в промоторному фрагменті стероїд-відповідаючого гена, і регулює (активізує чи пригнічує) процес транскрипції певних генів (геномний ефект) [4, 28, 85]. Важливо, що комплекс ГК–ГКР пригнічує активність факторів транскрипції, таких як *AP-1* й

NF-κB. У результаті знижується синтез прозапальних цитокінів, таких як *IL-6*, *TNF-α* [85].

ГК-терапія пов'язана з двома ефектами – геномним і негеномним. Відносна здатність ГК викликати ці ефекти є загальновідомою [85]. Геномні ефекти пов'язані з цитозольними рецепторами. Специфічні негеномні ефекти опосередковані стероїдоселективними мембранними рецепторами [85]. Визначено діапазони дозозалежної активації геномних, специфічних і GCR-опосередкованих негеномних шляхів ГК, що мають клінічне значення (табл. 5).

Загалом, окремим ланкам сигнальних, медіаторних та ефекторних механізмів протизапальної дії препаратів і БАР притаманні взаємодії в зовнішньоклітинному та/або у

Таблиця 5

Зв'язок між механізмом дії глюкокортикоїдів і клінічним дозуванням [85]

Доза, мг/день	Клінічне застосування при ревматичних хворобах	Геномна дія (насичення рецептора)	Негеномна дія (неспецифічна)	Негеномна дія (GCR-опосередкована)
≤ 7,5	Підтримуюча терапія багатьох ревматичних хвороб	+ (< 50 %)	–	?
≥ 7,5 до 30	Початкове лікування первинно-хронічного ревматичного захворювання	++ (50–100 %)	+	(+)
> 30 до 100	Початкове лікування підгострих хвороб	++(+) (≈ 100 %)	+	+
> 100	Початкове лікування гострого та/або загрозливого для життя загострення ревматичних хвороб	+++ (≈ 100 %)	++	+(+2)
(≥ 250) Імпульсна терапія (від 1 до кількох днів)	При особливо тяжких або потенційно небезпечних для життя формах ревматичного захворювання	+++ (100 %)	+++	+(+++?)

внутрішньоклітинному (цитозольному) середовищах із прямим та/або опосередкованим впливом на медіатори запалення.

Висновки

Таким чином, на прикладах діючих речовин препаратів і БАР проаналізовано й узагальнено сучасні дані про окремі ланки сигнальних, медіаторних та ефекторних механізмів їхньої дії на розвиток запального процесу, що пов'язані зі специфікою формування прозапальної відповіді.

1. Для препаратів, що є похідними пропіонової кислоти (ібупрофен, кетопрофен і флурбіпрофен), діюча речовина яких є рацемічною сумішшю (R(-) та S(+)) - енантіомерів), досліджена можливість R(-)енантіомеру здійснювати протизапальну дію шляхом гальмування активації *NF-κB*, а для S(+) енантіомеру цей фармакодинамічний ефект реалізується двома шляхами: пригніченням синтезу ПГ і гальмуванням активації *NF-κB*.
2. За аналізом результатів досліджень останніх років, присвячених молекулярним основам фармакодинаміки СПЗП – ГК, визначені особливості цитозольного механізму їхньої протизапальної дії, що полягають у взаємодії з різними факторами транскрипції та здатності модулювати процеси, які регулюються *AP-1* і *NF-κB*. Основний фармакотерапевтичний ефект ГК обумовлений реалізацією виразної протизапальної дії шляхом зменшення секреції прозапальних цитокінів.
3. Протизапальні ефекти інгібіторів сигнального шляху MAP-кіназ, серед яких антинеопластичні засоби (Пресса, Ерлотиніб, Лапатиніб та інші), БАР (ресвератрол, геспери-

тин, мірицетин, 6-метилкумарин, катехін, альпінетин, стероїдні сапоніни), а також моноклональні антитіла (зокрема, інфліксимаб та інші), пов'язані з їхнім впливом як на інтенсивність фосфорилування *p38*, так і на зниження активності кіназ *JNK*, *ERK1/2* та *ERK5*.

4. Із препаратів, що регулюють активність ліпоксигеназної системи, на фармацевтичному ринку натеper присутній прямий селективний інгібітор 5-ЛОГ Зілеутон та інгібітор *LTA4H* Бестатин (Убенімекс). Серед інгібіторів *LTA4H* природного походження особливу увагу вчених привертають ресвератрол (3fts), дигідроресвератрол (3ftu), гінгерол, що є фенольними сполуками з антиоксидантними та протизапальними властивостями й відрізняються безпечністю для людини.
5. Розробка нових, більш селективних інгібіторів ЦОГ-2 залишається актуальною, і це пов'язано не тільки з проблемою ускладнень фармакотерапії НПЗП, але й досить обмеженим арсеналом ЛЗ для лікування коморбідних станів, що патогенетично пов'язані з запальним процесом.
6. Пошук нових вискоєфективних і значно безпечніших молекул для лікування складних в етіопатогенетичному відношенні запальних захворювань доцільно спрямувати на поєднання кількох молекул (ліків) із взаємодоповнюючими механізмами протизапальної дії, що має відкрити нові можливості в стратегіях керування запаленням і болем у клініці.

1. Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF- κ B-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells. M. Endale, S. C. Park, S. Kim et al. *Immunobiology*. 2013. V. 218. P. 1452–1467. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.04.019>.
2. Quercetin, inflammation and immunity. Y. Li, J. Yao, C. Han et al. *Nutrients*. 2016. V. 8 (3). P. 167. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>.
3. Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації. Вінниця : Твори, 2022. 216 с. <https://doi.org/10.46879/2022.1>.
4. Головач І. Ю. Проблеми резистентності до глюкокортикоїдів: механізми розвитку та важливість для клінічної практики. *Рациональна фармакотерапія*. 2012. № 1 (22). С. 29–32.
5. Manjeet K. R., Ghosh B. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor- α production in murine macrophages. *Int. J. Immunopharmacol*, 1999. V. 21. P. 435–443.
6. Dietary flavones and flavonols are inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase-1 in pulmonary epithelial cells. L. Gerates, H. J. J. Moonen, K. Brauers et al. *J. Nutr*. 2007. V. 137. P. 2190–2195.
7. Effects of naturally-occurring flavonoids and bioflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs. H. P. Kim, I. Mani, L. Iversen, V. A. Ziboh. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids*. 1998. V. 58. P. 17–24. [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(98\)90125-9](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(98)90125-9).
8. Protective effect of quercetin against arsenite-induced COX-2 expression by targeting PI3K in rat liver epithelial cells. K. M. Lee, M. K. Hwang, D. E. Lee et al. *J. Agric. Food Chem*. 2010. V. 58. P. 5815–5820. <https://doi.org/10.1021/jf903698s>.
9. Kang J.-K., Chung Y.-C., Hyun C.-G. Anti-inflammatory effects of 6-methylcoumarin in LPS-Stimulated RAW 264.7 macrophages via regulation of MAPK and NF-KB signaling pathways. *Molecules*. 2021. V. 26. P. 5351.
10. Bureau G., Longpre F., Martinoli M. G. Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuro inflammation. *J. Neurosci. Res*. 2008. V. 86. P. 403–410. <https://doi.org/10.1002/jnr.21503>.
11. Quercetin inhibits TNF- α induced HUVECs apoptosis and inflammation via down regulating NF-KB and AP-1 signaling pathway in vitro. T. Chen, X. Zhang, G. Zhu et al. *Medicine*. 2020. V. 99. P. e22241.
12. Quercetin reduces the transcriptional activity of NF-KB in stable coronary artery disease. N. Chekalina, Y. Burmak, Y. Petrov et al. *Indian Heart J*. 2018. V. 70. P. 593–597.
13. Smale S. T. Dimer-specific regulatory mechanisms within the NF-kB family of transcription factors. *Immunol. Rev*. 2012. V. 246. P. 193–204.
14. Antioxidant and anti-inflammatory properties of phytochemicals found in the Yucca Genus (review). E. B. Culhuac, F. Maggolino, Mona M. M. Y. Elghandour et al. *Antioxidants*, (MDPI). 2023. V. 12. P. 574. (45s.) URL: <https://www.mdpi.com/journal/antioxidants>; doi.org/10.3390/antiox 12030574.
15. Hajizadeh A., Azizi S. Effects of Naringenin on experimentally induced rheumatoid arthritis in Wistar rats. *Arch. Razi. Inst*. 2021. V. 76. P. 903.
16. Regulation of IL-1-induced selective IL-6 release from human mast cells and inhibition by quercetin. K. Kandere-Grzybowska, D. Kempuraj, J. Cao et al. *Br. J. Pharmacol*. 2006. V. 148. P. 208–215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706695>.
17. Alpinetin protects chondrocytes and exhibits anti-inflammatory effects via the NF-KB/ERK pathway for alleviating osteoarthritis. Y. Gao, S. Wang, L. He et al. *Inflammation*. 2020. V. 43. P. 1742–1750.
18. Alvaro-Gracia Jose M. Licofelone – clinical update on a novel LOX-COX inhibitor. *British J. of Rheumatology*. 2004. 43 Suppl. P. 21–25.
19. Головач І. Ю. Інноваційний НПЗП з гастропротекторними властивостями в ревматологічній практиці. *Клінічні та експериментальні дослідження*. 2016. № 1 (63). С. 48–51.
20. The additive antinociceptive effect of resveratrol and ketorolac in the formalin test in mice. A. Rojas-Aguilar, O. A. Brtones-Aranda, Jaramillo-Morals et al. *Pharmaceutical (Basel)*. 2023. V. A6 (8). P. 1078. <https://doi.org/10.3390/ph16081078>.
21. Diclor is superior to diclofenac sodium and quercetin in normalizing biochemical parameters in rats with collagen-induced osteoarthritis. I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, O. S. Popov, S. Shalamay. *Inflammopharmacology*. 2016. V. 24 (1). P. 537.
22. Ameliorative potential of rutin in combination with nimesulide in STZ model of diabetic neuropathy: targeting Nrf2/HO-1/NF-KB and COX signalling pathway. R. Mittal, A. Kumar, D. P. Singh et al. *Inflammopharmacology*. 2018. V. 26. P. 755–768.
23. Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. M. Jarosz, N. Szkaradek, H. Marona et al. *Inflammopharmacology*. 2017. V. 25 (6). P. 653–663. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0361-0>.
24. Gastrointestinal toxicity, anti-inflammatory activity, and superoxide dismutase activity of copper and zinc complexes of the anti-inflammatory drug indomethacin. C. T. Dillon, T. W. Hambley, B. J. Kennedy et al. *Chemical Research in Toxicology*. 2003. V. 16. P. 28–37. <https://doi.org/10.1021/tx020078o>.

25. Гладких Ф. В. Мультиимодальная аналгезия: полипрагмазия в обезболивании или рациональное применение нестероидных противовоспалительных средств для предотвращения хронизации боли. *Траєкторія науки*. 2020. Т. 6 (7). С. 4009–4018. <http://dx.doi.org/10.22178/pos.60-5>.
26. Quercetin is more effective than cromolyn in blocking human mast cell cytokine release and inhibits contact dermatitis and photosensitivity in humans. Z. Weng, B. Zhang, S. Asadi et al. *PLOS ONE*. 2012. V. 7 (3). P. e33805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033805>.
27. Dual roles of quercetin in platelets: phosphoinositide-3-kinase and MAP kinases inhibition, and cAMP-dependent vasodilator-stimulated phosphoprotein stimulation. W. J. Oh, M. Endale, S.-C. Park et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012. P. 485262. <https://doi.org/10.1155/2012/485262>.
28. Головач І. Ю. Ядерний фактор NF-κB як важливий патогенетичний фактор і нова мішень у лікуванні ревматичних захворювань. *Раціональна фармакотерапія*. 2012. № 3 (24). С. 43–51.
29. Modulation of transcription factor NF-κB by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen. Ni. Scheuren, H. Bang, T. Münster et al. *British Journal of Pharmacology*. 2009. V. 123, Is. 4. P. 645–652. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701652>.
30. D'Acquisto F., May M. J., Ghosh S. Inhibition of nuclear factor kappa B (NF-κB): an emerging theme in anti-inflammatory therapies. *Molecular interventions*, 2002. V. 2, Is. 1. P. 22–35.
31. Галій-Луцька В. В. Роль порушень метаболічних та імунних процесів у патогенезі формування експериментального альвеоліту і іммобілізаційного стресу та їх фармакологічна корекція: дис. на здобуття ступеня доктора філософії за спец. 222 – медицина. Львів, 2024. 199 с.
32. Scheinfeld N. A comprehensive review evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers efanercept, infliximab and treatment. *J. Dermatological treatment*. 2004. V. 15 (5). P. 280–294. <https://doi.org/10.1080/09546630410017275>.
33. Vuolo M. M., Lima V. S., Junior M. R. M. Phenolic compounds: structure, classification, and antioxidant power. In: *Bioactive compounds*. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019. P. 33–50.
34. Role of phenolic compounds in plant-defensive mechanisms. S. Kumar, M. M. Abedin, A. K. Singh, S. Das. *Plant Phenolics Sustain. Agric*. 2020. V. 1. P. 517–532.
35. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators. M. Mamani-Matsuda, T. Kauss, A. Al-Kharrat et al. *Biochemical Pharmacology*. 2006. V. 72 (10). P. 1304–1310. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.08.001>.
36. The flavonoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor alpha) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF-κB system. M. P. Nair, S. Mahajan, J. L. Reynolds et al. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2006. V. 13 (3). P. 319–328. <https://doi.org/10.1128/cvi.13.3.319-328.2006>.
37. Mkhize N. V. P., Qulu L., Mabandla M. V. The effect of quercetin on pro- and anti-inflammatory cytokines in a prenatally stressed rat model of febrile seizures. *Journal of Experimental Neuroscience*. 2017. Vol. 11. <https://doi.org/10.1177/1179069517704668>.
38. Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF-κB-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells. M. Endale, S. C. Park, S. Kim et al. *Immunobiology*. 2013. V. 218. P. 1452–1467. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.04.019>.
39. Structural basis of inhibitor selectivity in MAP kinases. Z. Wong, B. I. Canagarajah, J. C. Boehm et al. *Structure*. 1998. V. 6. P. 1117–1128. [https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(98\)00113-0](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(98)00113-0).
40. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway: role in immune evasion by trypanosomatids. M. Soares-Silva, F. F. Diniz, G. N. Gomes, D. Bahia. *Front. Microbiol*. 2016. V. 7. P. 183.
41. Beamer E., Correa S. A. L. The P38MAPK-MK2 signaling axis as a critical link between inflammation and synaptic transmission. *Front. Cell. Dev. Biol*. 2021. V. 9. P. 635636.
42. Park J. G., Aziz N., Cho J. Y. MKK7, the essential regulator of JNK signaling involved in cancer cell survival: a newly emerging anticancer therapeutic target. *Ther. Adv. Med. Oncol*. 2019. V. 11. P. 1758835919875574. <https://doi.org/10.1177.1758835919875574>.
43. Role of the JNK signal transduction pathway in inflammatory bowel disease. P. K. Roy, F. Rashid, J. Bragg, J. A. Ibdah. *World J. Gastroenterol*. 2008. V. 14. P. 200–202.
44. Role of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway in ischemia-reperfusion injury. T. Kong, M. Liu, B. Ji et al. *Front. Physiol*. 2019. V. 10. P. 1038.
45. Wagner E. F., Nebreda A. R. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat. Rev. Cancer*. 2009. V. 9. P. 537–549.
46. Kaminska B. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy – from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochim. Biophys. Acta*. 2005. V. 1754. P. 253–262.
47. Burkhard K., Shapiro P. Use of inhibitors in the study of MAP kinases. *Methods Mol. Biol*. 2010. V. 661. P. 107–122. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-795-2_6.

48. Stigmasterol protects rats from collagen induced arthritis by inhibiting proinflammatory cytokines. M. A. Khan, A. H. M. G. Sarwar, R. Rahat et al. *Int. Immunopharmacol.* 2020. V. 85. P. 106642.
49. Anti-bacterial and anti-inflammatory properties of capric acid against propionibacterium acnes: a comparative study with lauric acid. W.-C. Huang, T.-H. Tsai, L.-T. Chuang et al. *J. Dermatol. Sci.* 2014. V. 73. P. 232–240.
50. Lolilide, isolated from sargassum horneri; abate LPS-Induced inflammation via TLR mediated NF-KB, MAPK pathways in macrophages. T. U. Jayawardena, H.-S. Kim, K. K. A. Sanjeeva et al. *Algal Res.* 2021. V. 56. P. 102297.
51. Kalyn R. Overview of targeted therapies in oncology. *J. oncol, pharm. Pract.* 2007. V. 13. P. 199–205. <https://doi.org/10.1177/1078155207080804>.
52. Resveratrol protects against TNF-induced injury in human umbilical endothelial cells through promoting sirtuin-1-induced repression of NF-KB and P38 MAPK. W. Pan, H. Yu, S. Huang, P. Zhu. *PLoS ONE.* 2016. V. 11. P. e0147034.
53. Hesperetin inhibits neuroinflammation on microglia by suppressing inflammatory cytokines and MAPK pathways. S. H. Jo, M. E. Kim, J. H. Cho et al. *Arch. Pharm. Res.* 2019. V. 42. P. 695–703.
54. Hajizadeh A., Azizi S. Effects of Naringenin on experimentally induced rheumatoid arthritis in Wistar rats. *Arch. Razi. Inst.* 2021. V. 76. P. 903.
55. Anti-inflammatory effects of hyperoside in human endothelial cells and in mice. S.-K. Ku, W. Zhou, W. Lee et al. *Inflammation.* 2015. V. 38. P. 784–799.
56. Alpinetin protects chondrocytes and exhibits anti-inflammatory effects via the NF-KB/ERK pathway for alleviating osteoarthritis. Y. Gao, S. Wang, L. He et al. *Inflammation.* 2020. V. 43. P. 1742–1750.
57. Бобкова Л. С., Бухтіарова Т. А., Ядловський О. Є. Раціональний дизайн у створенні потенційних нестероїдних протизапальних препаратів – інгібіторів COX і 5-ЛОГ. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2022. Т. 16, № 4. С. 219–232. <https://doi.org/10.33250/16.04.219>.
58. Proteins Data Bank (PDB) (онлайн-ресурс). URL: <https://www.rcsb.org/>.
59. Порівняльний аналіз особливостей протеїн-лігандових взаємодій протизапальних препаратів якінгібіторів циклооксигенази. Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтіарова, О. В. Середенко, О. Є. Ядловський. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2024. Т. 18, № 1. С. 3–13. <https://doi.org/10.33250/18.01.003>.
60. Бобкова Л. С., Демченко А. М. Сучасні аспекти методології доекспериментального пошуку інноваційних лікарських засобів. Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. Полтава, 19–23 вересня 2016 р. С. 75.
61. Синтез похідних бензенсульфонамідів і вивчення їхньої спорідненості до циклооксигенази-2 методом молекулярного докінгу. С. А. Демченко, О. Ю. Баглай, Н. М. Серединська, О. Є. Ядловський, А. Є. Зелінська, Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2020. Т. 14, № 1. С. 24–35. <https://doi.org/10.33250/14.01.024>.
62. Експериментальне дослідження медіаторних механізмів антиноцицептивної дії 4-[4-оксо(4Н)хіназолін-3-іл]бензойної кислоти (сполуки ПК-66). Г. І. Крамар, Г. І. Степанюк, Н. І. Волощук, О. І. Альчук. *Медицина та клінічна хімія.* 2019. Т. 21, № 4. С. 67–69.
63. Methane sulfonamide derivatives as gastric safe anti-inflammatory agents: design, synthesis, selective COX-2 inhibitory activity, histopathological and histochemical studies. E. K. A. Abdelall, L. S. Aboelnaga, R. M. Hassan, P. F. Lamie. *Bioorganic Chemistry.* 2023. V. 140. P. 106787. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106787>.
64. Особливості супрамолекулярних взаємодій 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]азепінів з ізоформами циклооксигенази. О. Є. Ядловський, Л. С. Бобкова, О. Ю. Баглай, А. М. Демченко, Т. А. Бухтіарова. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2024. Т. 18, № 1. С. 66–70. <https://doi.org/10.33250/18.01.066>.
65. Synthesis, cyclooxygenase inhibition and anti-inflammatory evaluation and ulcerogenic liability of new 1,3,5- triarylpyrazolines and 1,5-diarylpyrazoles as selective COX-2 inhibitors. K.R.A. Abdellatif et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2016.
66. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; ред.: О. В. Стефанов. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 527 с.
67. Патент 2502507 С2, МПК А61К 31/96. Фармацевтична композиція з протизапальною, кардіо- і хондропротекторною активністю проти гастропатій, викликаних НПЗЗ, і спосіб її отримання. Беспалько Л. В., Тищенко Р. А., Кобилянська В.І. та ін. / патентовласник Беспалько Л.В., Шаламай А.С. // опубл. 27.12.2013, Бюл. №36.
68. LTA4H extensively associates with mRNAs and lncRNAs indicative of its novel regulatory targets. T. Ren, S. Wang, B. Zhang et al. *Peer.* 2023. V. 11. P. e14875. <https://doi.org/10.7717/peerj.14875>.
69. *In silico* аналіз молекулярних механізмів фармакологічної дії кверцетину. Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтіарова, З. С. Суворова, О. Є. Ядловський. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2023. Т. 17, № 6. С. 359–375. <https://doi.org/10.33250/17.06.359>.

70. Synergistic anti-inflammatory effects of quercetin and catechin via inhibiting activation of TLR4–MyD88-mediated NF- B and MAPK signaling pathways. T. Li, F. Li, X. Liu et al. *Phytother. Res.* 2019. V. 33, P. 756–767.
71. Eman K. A. Abdelall, Gehan M. Kamel. Synthesis of new thiazolo-celecoxib analogues as dual cyclooxygenase-2/15-lipoxygenase inhibitors: determination of regio-specific different pyrazole cyclization by 2D NMR. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. V. 118 (8). P. 250–258. <https://doi.org/10.1016/ejmech2016.04.049>.
72. Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced inflammation in rats. K. Morikawa, M. Nonaka, M. Narahara et al. *Life Sci.* 2003. V. 74. P. 709–721. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.06.036>.
73. You K. M., Jong H. G., Kim. H. P. Inhibition of cyclooxygenase /lipoxygenase from human platelets by polyhydroxylated / methoxylated flavonoids isolated from medicinal plants. *Arch. Pharm. Res.* 1999. V. 22 (1). P. 18–24. <https://doi.org/10.1007/BF02976430>.
74. Inhibition of 5-lipoxygenase and skin inflammation by the aerial parts of *Artemisia capillaris* and its constituents. Oh Song Kwon, Jae Sue Choi, Md Nurul Islam et al. *Arch. Pharm. Res.* 2011. V. 34 (9). P. 1561–1569. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0919-0>.
75. Recent advances in clinical development of leukotriene B4 pathway drugs. L. Bhatt, K. Roinestad, T. Van, E. Springman. *Semin. Immunol.* 2017. V. 33. P. 65–73.
76. The development of novel LTA4H modulators to selectively target LTB4 generation. C. M. Low, S. Akthar, D. F. Patel et al. *Sci. Rep.* 2017. V. 7. P. 44449.
77. Apoptosis induction in HepG2 and HCT116 cells by a novel quercetin-zinc (II) complex: enhanced absorption of quercetin and zinc (II). M. Nakamura, D. Urakawa, Z. He et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24, Is. 24. P. 17457. <https://doi.org/10.3390/ijms242417457>.
78. Uskokovic S., Milenkovic M., Pavun L. Zinc-quercetine complex – from determination to bioactivity. *Acta Agr. Serbica.* 2020. V. 50, Is. 25. P. 113–126.
79. Identification of human leukotriene A4 hydrolase inhibitors using structure-based pharmacophore modeling and molecular docking. Suaad A. Audat et al. *Molecules.* 2020. V. 25 (12). P. 2871. <https://doi.org/10.3390/molecules25122871>.
80. Appiah-Kubi P., Soliman M. E. S. Hybrid receptor-bound/MM-GBSA-per-residue energy-based pharmacophore modelling: enhanced approach for identification of selective LTA4H inhibitors as potential anti-inflammatory drugs. *Cell Biophys.* 2016. V. 75. P. 35–48.
81. Haeggström J. Z. Leukotriene biosynthetic enzymes as therapeutic targets. *J. Clin. Invest.* 2018. V. 128 (4). P. 2680–2690. <https://doi.org/10.1172/JCI97945>.
82. Penning T. D. Inhibitors of leukotriene A4 (LTA4) hydrolase as potential anti-inflammatory agents. *Curr. Pharm. Des.* 2001. V. 7. P. 163–179. <https://doi.org/10.2174/1381612013398248>.
83. Pharmacological characterization of SC-57461A (3-[methyl[4-(phenylmethyl)phenoxy]propyl]amino]-propanoic acid HCl), a potent and selective inhibitor of leukotriene A hydrolase 1: in vitro studies. J. F. Kachur, L. J. Askonas, D. Villani-Price et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. V. 300 (2). P. 577. P. 583–587. <https://doi.org/10.1124/jpet300.2.583>.
84. Anti-inflammatory and modulatory effects of steroidal saponins and sapogenins on cytokines: a review of pre-clinical research. F. R. S. Passos, H. G. Araujo-Filho, B. S. Monteiro et al. *Phytomedicine.* 2021. V. 96. P. 153842.
85. Логіка глюкокортикоїдної терапії. Е. М. Хорош, П. В. Нартов, О. К. Яковенко та ін. *Астма та алергія.* 2023. № 1. С. 63–71. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2023-1-63-71>.

Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтіарова, В. Д. Лук'янчук, О. Є. Ядловський
Сигнальні, медіаторні та ефекторні механізми протизапальної дії лікарських препаратів і біологічно активних речовин різної природи

В огляді узагальнено та проаналізовано сучасні дані про особливості механізмів протизапальної дії препаратів і біологічно активних речовин (БАР) різної природи. Розглянуто окремі ланки сигнальних, медіаторних та ефекторних механізмів дії, що пов'язані зі специфікою формування прозапальної відповіді. Проведено аналіз особливостей традиційних сигнальних шляхів запалення: NF-κB (Nuclear factor kappa B, ядерний фактор каппа В) та MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). Розглянуто роль медіаторів запалення – речовин, що ініціюють і регулюють запальні реакції. Наведено приклади залучення цих механізмів до реалізації протизапальної дії ліків і БАР різної природи.

Обґрунтовано напрями пошуку та розробки нових високоефективних і значно безпечніших молекул, які мають бути націлені на лікування складних, багатofакторних запальних захворювань. Поєднання кількох молекул (ліків) із взаємодоповнюючими механізмами протизапальної дії відкривають нові перспективи в стратегіях клінічного управління запаленням і болем.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, стероїдні протизапальні препарати, біологічно активні речовини, механізми протизапальної дії

L. S. Bobkova, T. A. Bukhtiarova, V. D. Lukianchuk, O. E. Yadlovskyi

Signaling, mediator, effector mechanisms of anti-inflammatory action of drugs and biologically active substances of various nature

The review summarizes and analyzes current data on the features of the anti-inflammatory action of drugs and biologically active substances (BAS) of various nature.

There were considered individual links of signaling, mediator, effector mechanisms that are associated with the specifics of pro-inflammatory response formation. The authors analyzed the features of traditional signaling pathways: NF- κ B (Nuclear factor kappa B) and MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). The role of inflammatory mediators, substances that initiate and regulate inflammatory reactions are discussed.

Special attention is paid to mechanisms involved in realization of the anti-inflammatory action of drugs and BAS of various nature.

The authors substantiated the directions of search and development of new highly effective and much safer molecules. Such molecules should be targeted for the treatment of complex inflammatory diseases. The combination of multiple molecules with complementary mechanisms of action will open new perspectives in strategies for the clinical management of inflammation and pain.

Key words: NSAIDs, SAIDs, biologically active substances, mechanisms of anti-inflammatory action

Надійшла: 24 січня 2025 р.

Прийнята до друку: 24 квітня 2025 р.

Контактна особа: Бобкова Людмила Станіславівна, доктор фармацевтичних наук, головний науковий співробітник, відділ медичної хімії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 94 18.