

Ингибиторы сиалидаз - новый подход в терапии атеросклероза.

Научный руководитель – Собенин Игорь Александрович

Марасаева Елизавета Алексеевна

Аспирант

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

E-mail: marasaeva_ea@mail.ru

Атеросклероз — многофакторное заболевание, характеризующееся воспалением, дислипидемией и поражением сосудистой стенки. Несмотря на значимость заболевания, в настоящее время не существует его эффективного лечения.

В развитии атеросклероза важная роль отводится изменениям метаболизма липопротеинов. Процессы гликозилирования белков и липидов, такие как сиалирование, способствуют развитию атеросклероза и регулируются специфическими ферментами - сиалидазами. Так, в исследовании на животных моделях было показано, что снижение активности фермента уменьшает воспаление.[1] Более того, в крови больных атеросклерозом были обнаружены десиалированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП). [2,3] Они вызывают накопление липидов в культуре клеток. [3] Наиболее вероятный механизм их образования - ферментативное расщепление. В попытке повлиять на этот процесс появляются новые стратегии лечения атеросклероза. Одним из таких подходов может стать ингибирование сиалидазы.

Целью данного исследования являлся поиск активных соединений, способных ингибировать сиалидазу. Для этого был проведён молекулярный докинг с использованием программы Шрёдингера. Получение целевых соединений из растительного сырья проводили методом жидкостной экстракции под давлением; для очистки и идентификации применяли тонкослойную хроматографию, ЯМР и ВЭЖХ. Ингибирующая активность определялась с использованием набора для анализа сиалидазной активности. Цитотоксичность соединений оценивалась с помощью МТТ-теста на клетках ТНР-1.

В результате исследования ингибирующей способности веществ по их концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) были выявлены 10 наиболее активных веществ. Среди 8 соединений синтетического происхождения, только одно обладало высокой цитотоксичностью и было исключено. Все вещества имели $IC_{50} < 50$. Флавоноиды растительного происхождения – Epigallocatechin ($IC_{50} 11$), Vescalagin ($IC_{50} 58$), Afrormosin-7-glucoside ($IC_{50} 73$) не вызвали цитотоксического эффекта в клетках. Эти соединения могут быть использованы при разработке новых антиатеросклеротических препаратов, направленных на снижение сиалирования ЛПНП и атерогенности.

Таким образом, изучение ингибиторов сиалидазы может стать новым подходом в терапии атеросклероза. При этом выбор ингибиторов следует делать в пользу компонентов натурального происхождения в целях биобезопасности.

Работа поддержана грантом РФФИ №23-65-10014

Источники и литература

- 1) Guo S, et al. Exogenous supplement of n-acetylneuraminic acid ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice. *Atherosclerosis* (2016)
- 2) Orekhov AN, et al. Modification of low-density lipoprotein by desialylation causes lipid accumulation in cultured cells. Discovery of desialylated lipoprotein with altered cellular metabolism in the blood of atherosclerotic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;

- 3) Tertov VV, et al. Low density lipoproteins isolated from the blood of patients with coronary heart disease induce the accumulation of lipids in human aortic cells. *Exp Mol Pathol* 1989.