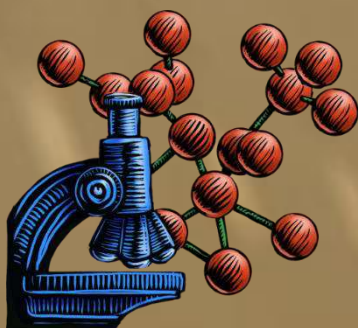


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КЗВО «РІВНЕНСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ» РОР
СІЛЕЗЬКА АКАДЕМІЯ (ПОЛЬЩА)
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. ВОЛОДИМИРА ГНАТЮКА

ЗБІРНИК МАТЕРІАЛІВ
V Всеукраїнської науково-практичної
конференції з міжнародною участю

«Пріоритетні напрями досліджень у
науковій та освітній діяльності:
проблеми та перспективи»

23 – 24 жовтня 2025 року



РІВНЕ 2025

СИСТЕМНИЙ IN SILICO СКРИНІНГ ІНГІБІТОРІВ КЛЮЧОВОГО РЕГУЛЯТОРА МЕТАБОЛІЗМУ АРАХІДОНОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ МОДУЛЯЦІЇ ЗАПАЛЕННЯ ТА ПРИСКОРЕННЯ ЗАГОЄННЯ ХРОНІЧНИХ РАН

Ділягін Олег Анатолійович

аспірант кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

Бушуєва Інна Володимирівна

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

5-Ліпоксигеназа (5-LOX) – ключовий фермент метаболізму арахідонової кислоти, що ініціює біосинтез лейкотрієнів. У контексті загоєння ран 5-LOX керує ранньою запальною хвилею: утворений LTB_4 є потужним хемоатрактантом нейтрофілів і підсилює їхню дегрануляцію та продукцію активних форм кисню, а цистеїніл-лейкотрієни ($LTC_4/LTD_4/LTE_4$) підвищують судинну проникність і набряк. Якщо активність 5-LOX надмірна або тривало зберігається (наприклад, при діабетичних чи інфікованих ранах), запальна фаза затягується, що гальмує перехід до проліферації та ремоделювання. Тому селективна фармакологічна модуляція 5-LOX розглядається як стратегія для «обрізання» надлишкового запалення, зменшення нейтрофільного навантаження, оксидативного стресу та болю – і, як наслідок, для прискорення епітелізації.

Механістично 5-LOX разом із білком-активатором FLAP і за участю Ca^{2+} транслює до ядерної мембрани, де перетворює арахідонову кислоту на 5-гідропероксидкозатетраєнову кислоту з подальшим формуванням LTA_4 - попередника LTB_4 та цистеїніл-лейкотрієнів. Ці медіатори активують рецептори BLT і CysLT на нейтрофілах, макрофагах, ендотелії, посилюючи експресію прозапальних генів (через NF- κ B) і MMP (зокрема MMP-9), що прискорює деградацію колагену. Водночас 5-LOX бере участь і в синтезі про-резолуційних ліпідних медіаторів (ліпоксини, резолвіни) у кооперації з іншими LOX, тож повна «глуха» блокада може небажано зменшити резолуцію. Оптимальною метою для ранозагойлювальних топікальних агентів є контрольована, часткова інгібіція 5-LOX та/або модифікація подачі субстрату через FLAP – зі зміщенням балансу в бік резолуції запалення без його повного «вимикання». Додатково варто підкреслити патобіологічний контекст 5-LOX у рановому процесі. У нормі коротка, контрольована продукція лейкотрієнів сприяє «імунній розвідці» та очищенню рани. Але при хронічному запаленні (діабет, ішемія, інфекція біоплівками) активність 5-LOX і FLAP зростає, LTB_4 підтримує рекрутування нейтрофілів і NETоз, цистеїніл-лейкотрієни посилюють набряк і гіпоксію тканин, а через NF- κ B зростає експресія MMP (зокрема MMP-9), що підриває колагеноутворення. Водночас ліпоксини/резолвіни – медіатори «розв'язання»

запалення – утворюються у міжизоформній кооперації LOX, тож повна блокада 5-LOX може зменшувати резолюцію. Отже, ціль — *керована часткова інгібіція* 5-LOX/модуляція FLAP, яка «обрізає» надлишкову лейкотрієнову хвилю, але не знищує про-резолюційний потенціал. Для *in silico* скринінгу доцільно зосередитися на каталізаторному домені 5-LOX із ненатхемовим залізом у глибині гідрофобного каналу зв'язування арахідонату. Два головні класи інгібіторів, що відтворювано розпізнаються докінгом, - це (і) «залізо-орієнтовані» (наприклад, N-гідрокссечовини та споріднені мотиви), які хелатують Fe^{2+}/Fe^{3+} , і «норедоксні» алостеричні/каналні ліганди, що заповнюють субстратний тунель і стабілізуються π -стеками та водневими зв'язками. Для першої групи критично враховувати метал-координацію в докінгу (метал-aware параметризація та обмеження геометрії), а для другої – точне відтворення гідрофобного інтерфейсу каналу. Потрібно валідувати протокол повторним докуванням відомого інгібітора з досягненням $RMSD \leq 2,0 \text{ \AA}$ від ко-кристалного положення. Для *in silico* моделювання це транслюється у дві комплементарні стратегії: (1) каналні/алостеричні ліганди, які заповнюють гідрофобний тунель арахідонату і перешкоджають субстратному доступу; (2) «залізо-орієнтовані» мотиви (напр., N-гідрокссечовина та споріднені донори), що формують координаційний контакт з ненатхемовим Fe у каталізаторному осередку. У першому випадку ключовими є π -стеки та гідрофобне упакування вздовж каналу; у другому — коректна геометрія метал-ліганд (типова відстань 2.0–2.3 Å до O/N-донорів) і стабільність координації під час MD. Очікуваний біологічний ефект для кращих *in silico* хітів – зменшення рівнів LTB₄ і цистеїніл-лейкотрієнів, ослаблення нейтрофільної інфільтрації, зниження MMP-залежної деградації матриксу та стомлення оксидативного стресу. Це створює умови для швидшого переходу до проліферації (міграція кератиноцитів, ангиогенез), більш впорядкованого колагеноутворення і, зрештою, скорочення часу закриття рани.

Підсумовуючи, 5-LOX є раціональною та керованою мішенню для ранозагойлювальних агентів, а комбінований *in silico* підхід дозволяє відібрати молекули з найбільш вірогідним клінічним «перекладом» у топікальні формуляції. 5-LOX – високообґрунтована мішень для прискорення загоєння хронічних ран: вона лежить «вище» у лейкотрієновому каскаді, безпосередньо модулює нейтрофільну інфільтрацію, MMP-активацію і оксидативний стрес.

Список використаних джерел

1. Rodrigues Guimarães, F., Sales-Campos, H., Nardini, V., Alvares da Costa, T., Costa Fonseca, M. T., Rodrigues Júnior, V., Sorgi, C. A., da Silva, J. S., Lazo Chica, J. E., Faccioli, L. H., & de Barros Cardoso, C. R. (2018). The inhibition of 5-lipoxygenase (5-LO) products leukotriene B₄ (LTB₄) and cysteinyl leukotrienes (cysLTs) modulates the inflammatory response and improves cutaneous wound healing. *Clinical Immunology*, 190, 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.08.006>

Грищенко О.	104-105
Данко Е., Пантьо В.	106-108
Демянчук М., Артеменко Л., Переходько Н., Довгалець О., Демянчук Т.	109-111
Денищич Г.	112-114
Дерека Т., Шейко В.	115-116
Ділягін О., Бушуєва І.	117-118
Доброчинська В.	119-121
Дунець Л.	122-126
Душкін С.	127-130
Дячук О., Цимбал С.	131-133
Єзерська О., Кухарчак І.	134-135
Жирівська Д., Міронець Л.	136-138
Зионг Т.Т., Лантухова Н.	140-143
Зубілевич М.	144-147
Ілійчук Л.	148-150
Карпенко Ю.	151-153
Клепач Г., Паньків С., Деревянчук Г.	154-156
Кобилянський О., Беседа М.	157-160
Козак К.	161-163
Козакевич А.	164-166
Козачук Я.	167-168
Козачук Р., Маркович О.	169-171
Котолуп А.	172-174
Крамар С., Литвинюк С., Небесна З.	175-176
Кулик О., Петько Л.	177-182
Кучерявий А., Прохорова І.	183-186
Лаба О., Лаба І.	187-188
Ларіонова Н., Петько Л.	189-194
Ліннік Ю.	195-197
Лисенко К.	198-200
Лісецька І., Іванова С.	201-203
Лукащук С.	204-206
Лукащук М., Лукащук В.	207-210