

<https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.4.9>

УДК 615.4:
544.3

¹СМІШКО Р. О., ¹СТРАШНИЙ В. В., ¹ЛІСОВИЙ В. М.,
¹ЛИЖНЮК В. В., ¹ГОЙ А. М., ¹САВЧЕНКО К. І.,
²ВАХІТОВА Л. М., ¹БЕССАРАБОВ В. І.

¹Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

²Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН
України, Київ, Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЛОРАТАДИНУ ТА ДЕЗЛОРАТАДИНУ НА АКТИВНІСТЬ 15-ЛІПОКСИГЕНАЗИ

Мета. Дослідження впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази в реакції ферментативного окиснення лінолевої кислоти як субстрату.

Методика. Вивчення кінетичних закономірностей та механізмів інгібування 15-ліпоксигенази з використанням спектрофотометричного методу. Розрахунок кінетичних параметрів здійснювали згідно зі стандартними методиками та кінетичними моделями за допомогою програмного забезпечення SigmaPlot 14.0.

Результати. Досліджено залежність стаціонарної швидкості перетворення субстрату 15-ліпоксигеназою від концентрацій субстрату без активатора та в присутності лоратадину в різних концентраціях. Встановлено, що лоратадин дозозалежно прискорює перетворення субстрату ензимом і, таким чином, проявляє потенційні прозапальні властивості ($K_a=29,60\pm 8,28$ мкМ). Показано, що у присутності дезлоратадину в концентраціях 25 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ в системі окиснення лінолевої кислоти 15-LOX спостерігається зменшення стаціонарної швидкості перетворення субстрату ферментом. При цьому концентрація напівмаксимального інгібування ферменту складає $IC_{50}=287,91\pm 29,02$ мкМ. Встановлено механізм інгібування 15-ліпоксигенази дезлоратадином, який відповідає моделі Mixed (Partial), тобто змішаного (часткового) типу інгібування ($R^2=0,9688$).

Наукова новизна. Вперше встановлено, що лоратадин на відміну від дезлоратадину активує 15-ліпоксигеназу, що свідчить про його потенційні прозапальні властивості.

Практична значимість. Проведені дослідження доводять, що дезлоратадин може потенційно застосовуватися у якості активного фармацевтичного інгредієнта лікарських засобів з протизапальними властивостями, тому що він є дозозалежним інгібітором 15-LOX. Таким чином, використовуючи даний АФІ можна уникнути явища поліпрагмазії та значно зменшити кількість побічних реакцій в організмі людини, які зазвичай спостерігаються при традиційній терапії нестероїдними протизапальними лікарськими засобами. Зроблено висновок, що в геріатричній практиці для лікування алергічних захворювань доцільно надати перевагу лікарським засобам на основі дезлоратадину. Тривалий прийом лоратадину у людей літнього віку може провокувати посилення запального процесу і пришвидшення оксидативного стресу.

Ключові слова: лоратадин; дезлоратадин; активний фармацевтичний інгредієнт; 15-ліпоксигеназа; протизапальні властивості; кінетика.

Вступ. Синдром хронічного запалення є поширеним станом у пацієнтів різних вікових груп і, в першу чергу, у людей літнього та старечого віку. Він може виникнути в результаті оксидативного стресу, спричиненого окисненням поліненасичених жирних кислот 15-ліпоксигеназою (15-LOX) та іншими внутрішньоклітинними RedOx ферментами (ензимами) [1]. Відомо, що хронічне запалення призводить до низки різних за патогенезом захворювань, зокрема тяжких нейродегенеративних розладів, серцево-судинних захворювань, атеросклерозу, діабету 2 типу, ревматоїдного артрити, раку тощо [2]. Зважаючи на це велику актуальність представляє пошук та дослідження сполук, які здатні пригнічувати активність 15-LOX і, відповідно, розробка лікарських засобів протизапальної дії з використанням інгібіторів цього ферменту в якості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Лікарські засоби протизапальної дії мають широке терапевтичне застосування протягом століть з метою лікування запалення різної етіології при багатьох захворюваннях та є одними з найчастіше призначуваних фармацевтичних препаратів у всьому світі [3]. Найбільш поширеними є нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ), використання яких небажане для людей літнього та старечого віку, що пов'язане з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій [4, 5] та подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Тому дуже важливим питанням є пошук та дослідження сполук з ефективною протизапальною активністю та меншою кількістю побічних ефектів.

Зважаючи на це дуже актуальними є дослідження, що спрямовані на вивчення плейотропних ефектів уже відомих активних фармацевтичних інгредієнтів. Такий підхід, у свою чергу, дозволить уникнути явища поліпрагмазії, що є надзвичайно важливо, особливо для геріатричної практики, де виникнення побічних реакцій при одночасному прийомі декількох лікарських засобів підвищується у 5-7 разів [6].

Постановка завдання. Група антигістамінних лікарських засобів є перспективною для дослідження плейотропних фармакологічних ефектів [7]. Антигістамінні лікарські засоби першого покоління рідше рекомендуються до застосування, оскільки існує високий ризик побічних реакцій через відсутність рецепторної специфічності, а також ці препарати здатні долати гематоенцефалічний бар'єр [8, 9]. Найчастіше пацієнтам призначають антигістамінні препарати другого покоління [10, 11]. Серед них лоратадин та дезлоратадин є перспективними протизапальними засобами, оскільки зменшують виділення прозапальних медіаторів, інгібуючи гістамінові рецептори, але досліджень, щодо їх взаємодії з самими медіаторами, включно з 15-ліпоксигеназою, бракує [12–14].

Метою роботи є дослідження впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази в реакції ферментативного окиснення лінолевої кислоти як субстрату.

Матеріали та методи дослідження. Для дослідження *in vitro* кінетичних закономірностей та механізмів інгібування 15-ліпоксигенази використовували спектрофотометричний метод. Розрахунок кінетичних параметрів здійснювали відповідно до стандартних методик та кінетичних моделей за допомогою програмного забезпечення SigmaPlot 14.0.

У даній роботі застосовували таке обладнання і матеріали: двопробеневий УФ-спектрофотометр SPECORD 200 (Analytik Jena, Німеччина); одноканальні автоматичні дозатори 50, 200, 1000 мкл; кювети з кварцевого скла з товщиною оптичного шару 1 см; ультразвукову баню JP-008 (Skymen, Китай), лабораторний мультиметр pH/mV/EC/TDS/Temp AD8000 (Adwa, Угорщина); таймер.

Для проведення дослідження активності 15-LOX використовували наступні реактиви: ліпоксидаза типу I-B з сої (Sigma-Aldrich (Merck), США); кислота лінолева 99% (Sigma-Aldrich (Merck), США); калію гідроксид (Lachema, Чеська Республіка); спирт етиловий 96%; натрій фосфорнокислий 2-заміщений 12-водний (Sigma-Aldrich (Merck), США); натрій фосфорнокислий 1-заміщений 2-водний (Sigma-Aldrich (Merck), США); диметилсульфоксид (ДМСО) 99% (Sigma-Aldrich (Merck), США); лоратадин (Vasudha Pharma Chem Limited), Індія); дезлоратадин (Vasudha Pharma Chem Limited), Індія); вода очищена I класу.

Результати виражені як середнє \pm стандартне відхилення, що оцінено у трьох незалежних повторях. Отримані дані проаналізовано на статистичну значущість за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу ANOVA з пост-факторним тестом Tukey HSD. Значення $p < 0,05$ вважали достовірними.

Результати дослідження та обговорення. Вивчення протизапальних властивостей ґрунтується на визначенні активності ензиму 15-LOX в реакції окиснення лінолевої кислоти як субстрату. Дослідження здійснювали за допомогою спектрофотометричного методу

шляхом реєстрації збільшення ступеня поглинання спряженого дієнового хромофора у молекулі гідропероксиду лінолевої кислоти протягом певного проміжку часу при довжині хвилі $\lambda=235$ нм [15].

Порівняння значень стаціонарної швидкості реакції окиснення лінолевої кислоти за каталітичної дії 15-LOX та в присутності лоратадину в концентраціях 12,5 мкМ, 25 мкМ, 50 мкМ в системі показало, що лоратадин виявляє прозапальні властивості, як це видно з графіку залежності Міхаеліса-Ментен (рис. 1).

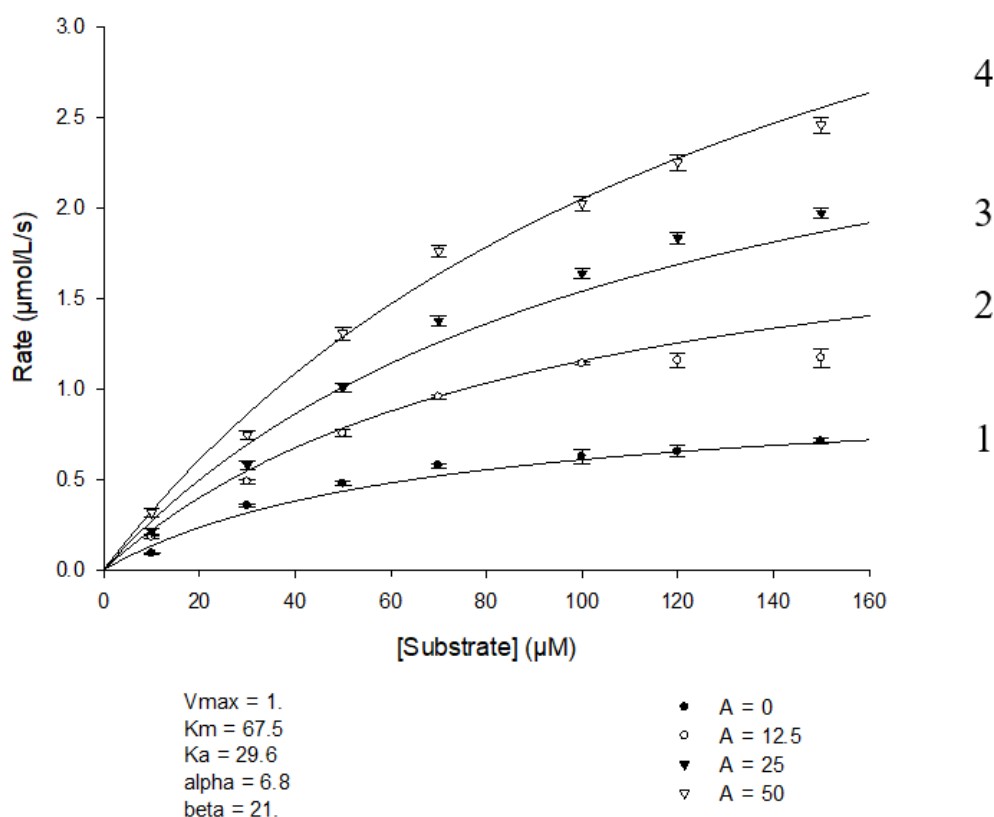


Рис. 1. Залежність стаціонарної швидкості перетворення субстрату 15-ліпоксигеназою від концентрацій субстрату без активатора (крива 1) та в присутності лоратадину в концентраціях 12,5 мкМ (крива 2), 25 мкМ (крива 3), 50 мкМ (крива 4)

Проведено серію розрахунків в різних умовах з ранжируванням результатів за критерієм значення коефіцієнта кореляції з метою визначення найбільш прийнятної кінетичної моделі та відповідного типу активації. Встановлено, що ензим демонструє здатність перетворювати субстрат без активатора, хоча і з меншою швидкістю, ніж у його присутності ($R^2=0,98174$). Розраховані за обраною моделлю кінетичні константи мають такі значення: $K_a=29,60 \pm 8,28$ мкМ, $K_m=67,5 \pm 14,8$ мкМ.

Наявність цих ефектів показана на графіку зміни швидкості перетворення субстрату 15-ліпоксигеназою в залежності від початкової концентрації субстрату та концентрації активатора лоратадину в зворотних координатах рівняння Лайнуівера-Берка (рис. 2).

У присутності дезлоратадину в концентраціях 25 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ в системі окиснення лінолевої кислоти 15-LOX спостерігали зменшення стаціонарної швидкості перетворення субстрату ферментом (рис. 3).

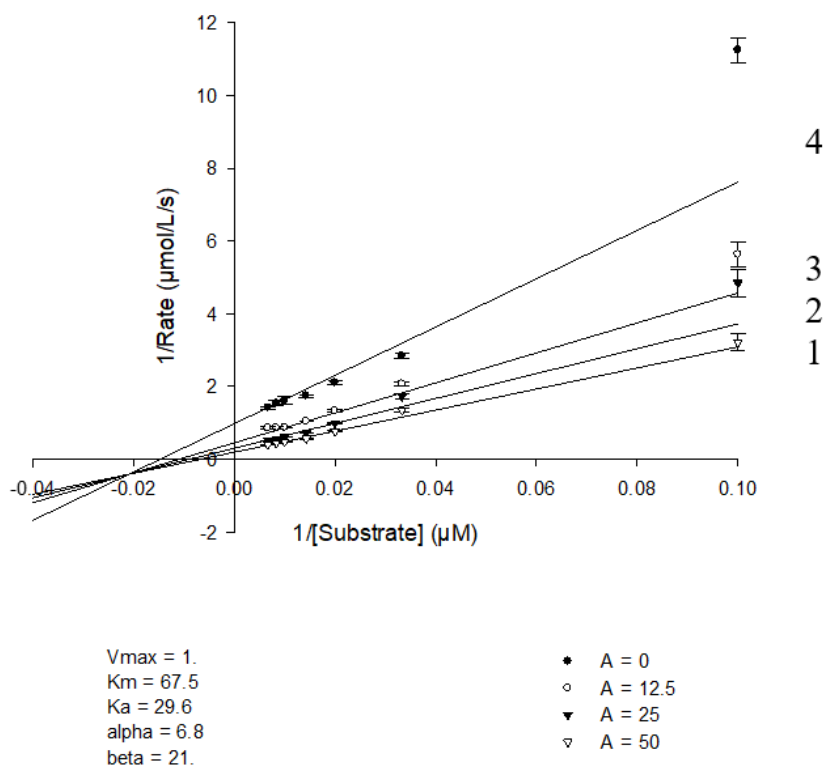


Рис. 2. Лінеаризація в координатах Лайнуівера-Берка ($1/V_{st}=f([S])$) залежності швидкості перетворення субстрату 15-ліпоксигеназою від концентрацій субстрату без активатора (крива 4) та в присутності лоратадину в концентраціях 12,5 мкМ (крива 3), 25 мкМ (крива 2) і 50 мкМ (крива 1)

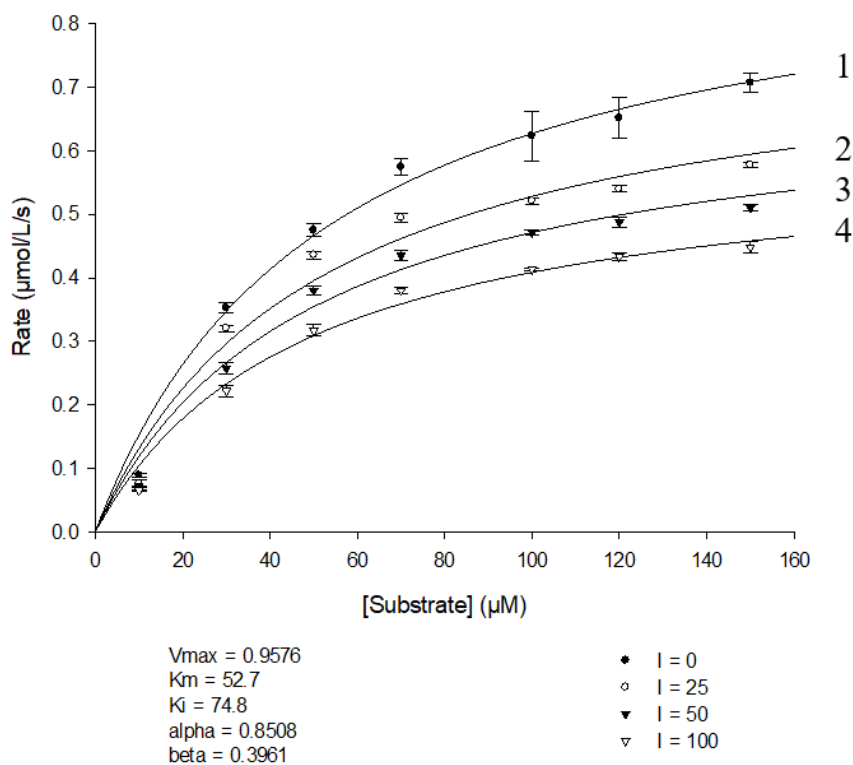


Рис. 3. Залежність стаціонарної швидкості перетворення субстрату 15-ліпоксигеназою від концентрацій субстрату без інгібітору (крива 1) та в присутності дезлоратадину в концентраціях 25 мкМ (крива 2), 50 мкМ (крива 3), 100 мкМ (крива 4)

Також визначено найбільш прийнятну кінетичну модель та відповідний тип інгібування шляхом проведення серії розрахунків в різних умовах з ранжируванням результатів за критерієм значення коефіцієнта кореляції R^2 . Встановлено, що найбільш придатною є модель Mixed (Partial), тобто змішаного (часткового) типу інгібування ($R^2=0,9688$). Такий тип інгібування зустрічається тоді, коли інгібітор зв'язується і у активному центрі, і зовні ензиму, а утворений ензим-субстратний комплекс зберігає часткову активність порівняно з нативним ензимом.

Кінетичні константи, які розраховані за обраною моделлю, мають наступні значення: $K_i = 74,82 \pm 26,55 \mu\text{M}$; $K_m = 52,67 \pm 5,38 \mu\text{M}$; $V_{\max} = 0,957 \pm 0,04 \mu\text{M/сек}$.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що дезлоратадин виступає інгібітором 15-ліпоксигенази, що підтверджує його протизапальні властивості, які залежать від його концентрації в системі. Даний АФІ знижує максимальну швидкість ферментативної реакції та підвищує константу Міхаеліса, що повністю відповідає ефекту змішаного інгібування. Наявність цих ефектів відображено на графіку зміни швидкості перетворення 15-ліпоксигеназою субстрату залежно від початкової концентрації субстрату та концентрації інгібітора в зворотних координатах рівняння Лайнуївера-Берка (рис. 4).

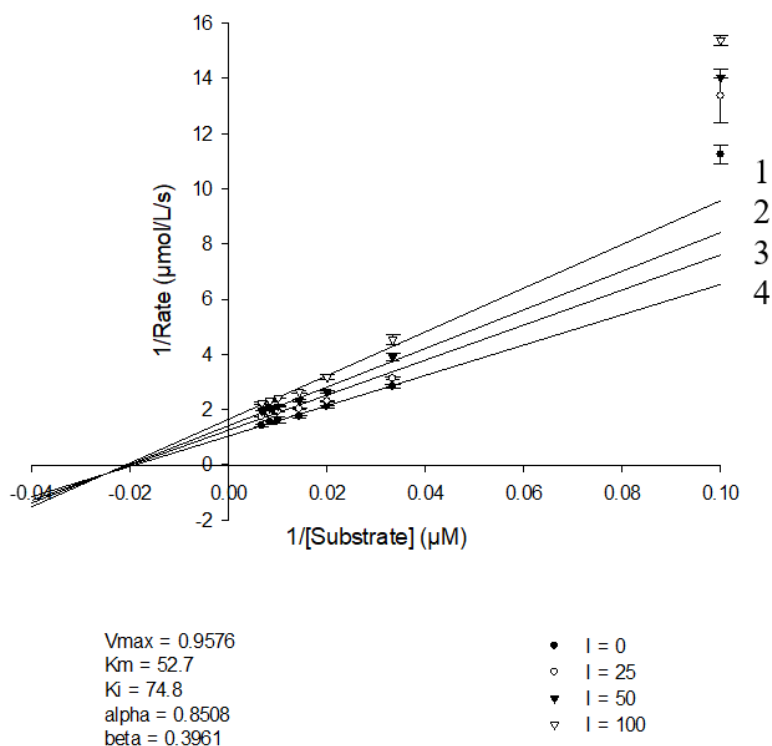


Рис. 4. Лінеаризація в координатах Лайнуївера-Берка ($1/V_{st}=f([S])$) залежності швидкості перетворення субстрату 15-ліпоксигеназою від концентрацій субстрату без інгібітору (крива 4) та в присутності дезлоратадину в концентраціях 25 мкМ (крива 3), 50 мкМ (крива 2) і 100 мкМ (крива 1)

Для кількісного визначення інгібувальної здатності дезлоратадину по відношенню до 15-ліпоксигенази була розрахована концентрація ліганда-інгібітора, яка необхідна для інгібування каталітичної активності ферменту на 50% відносно його нативного стану (концентрація напівмаксимального інгібування): $IC_{50} = 287,91 \pm 29,02 \mu\text{M}$.

Таким чином, можна вважати, що дезлоратадин володіє протизапальними властивостями як інгібітор 15-ліпоксигенази. Предметом майбутніх наукових розвідок може стати дослідження технологій використання дезлоратадину у розробці та виробництві геріатричних лікарських засобів.

Висновки. Досліджено вплив антигістамінних АФІ, лоратадину та дезлоратадину, на активність 15-ліпоксигенази в умовах *in vitro* та встановлено, що дезлоратадин виявляє інгібуючі властивості щодо активності досліджуваного ферменту, у той час, як лоратадин демонструє прозапальні властивості у цій системі.

Одержані результати дають змогу стверджувати, що дезлоратадин потенційно може застосовуватися у якості активного фармацевтичного інгредієнта лікарських засобів з протизапальними властивостями, що, відповідно, дозволить зменшити число побічних реакцій в організмі пацієнта, які виникають при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів та уникнути явища поліпрагмазії.

Також можна зробити висновки, що у геріатричній практиці для лікування алергічних захворювань доцільно надати перевагу лікарським засобам на основі дезлоратадину. Тривалий прийом лоратадину у людей літнього віку може провокувати посилення запального процесу і пришвидшення оксидативного стресу.

References

Література

1. Ito, F., Sono, Y., Ito, T. (2019). Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. *Antioxidants*, 8(3), 72.
1. Ito F., Sono Y., Ito T. Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8(3). P. 72.
2. Khansari, N., Shakiba, Y., Mahmoudi, M. (2009). Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 3(1), 7–80.
2. Khansari N., Shakiba Y., Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2009. Vol. 3(1). P. 73–80.
3. Tomy, M. J., Dileep, K. V., Prasanth, S., Preethidan, D. S., Sabu, A., Sadasivan, C., Haridas, M. (2014). Cuminaldehyde as a lipoxygenase inhibitor: in vitro and in silico validation. *Applied biochemistry and biotechnology*, 174(1), 388–397.
3. Tomy M. J., Dileep K. V., Prasanth S., Preethidan D. S., Sabu A., Sadasivan C., Haridas M. Cuminaldehyde as a lipoxygenase inhibitor: in vitro and in silico validation. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2014. 174(1). P. 388–397.
4. Xu, Y., Li, W., Han, Y., Liu, H., Zhang, S., Yan, J., ... & Zhao, M. (2021). Regulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cardiac ion channels Nav1.5 and Kv11.1. *Chemico-Biological Interactions*, 338, 109425.
4. Xu Y., Li W., Han Y., Liu H., Zhang S., Yan J., Zhao M. Regulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cardiac ion channels Nav1.5 and Kv11.1. *Chemico-Biological Interactions*. 2021. Vol. 338. 109425.
5. McGettigan, P., Henry, D. (2013). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS medicine*, 10(2), e1001388.
5. McGettigan P., Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS medicine*. 2013. Vol. 10(2), e1001388.
6. Mouazer, A., Tsopra, R., Sedki, K., Letord, C., Lamy, J. B. (2022). Decision-support systems for managing polypharmacy in the elderly: A scoping review. *Journal of Biomedical Informatics*, 104074.
6. Mouazer A., Tsopra R., Sedki K., Letord C., Lamy J. B. Decision-support systems for managing polypharmacy in the elderly: A scoping review. *Journal of Biomedical Informatics*. 2022. 104074.
7. Kordulewska, N., Cieślińska, A., Fiedorowicz, E., Jarmołowska, B., Kostyra, E. (2019). Effect of the Fexofenadine on the expression of HRH-1 and HRH-4 receptor in Peripheral Blood Mononuclear Cell isolated from children with diagnosed allergy—in vitro study Short communication. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 22, 93–97.
7. Kordulewska N., Cieślińska A., Fiedorowicz E., Jarmołowska B., Kostyra E. Effect of the Fexofenadine on the expression of HRH-1 and HRH-4 receptor in Peripheral Blood Mononuclear Cell isolated from children with diagnosed allergy—in vitro study Short communication. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 22. P. 93–97.
8. Kohli, S., Tayal, R., Goyal, T. (2022). Antihistamines in children: A dermatological
8. Kohli S., Tayal R., Goyal T. Antihistamines in children: A dermatological perspective. *Indian*

- perspective. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*, 23(1), 8.
9. Ahmed, E. A., Abdel-Emam, R. A. (2019). The potential impact of 1st and 2nd generation antihistamines on male fertility. *Comparative Clinical Pathology*, 28(5), 1465–1470.
10. Fein, M. N., Fischer, D. A., O’Keefe, A. W., Sussman, G. L. (2019). CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 15(1), 1–6.
11. Sanchez-Borges, M., Ansotegui, I. J. (2019). Second generation antihistamines: an update. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 19(4), 358–364.
12. Plekhova, N. G., Eliseeva, E. V., Dubnyak, I. N. (2021). Antihistamines modulate functional activity of macrophages. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 170(6), 759–762.
13. Hunto, S. T., Kim, H. G., Baek, K. S., Jeong, D., Kim, E., Kim, J. H., Cho, J. Y. (2020). Loratadine, an antihistamine drug, exhibits anti-inflammatory activity through suppression of the NF-κB pathway. *Biochemical Pharmacology*, 177, 113949.
14. Fritz, I., Wagner, P., Olsson, H. (2021). Improved survival in several cancers with use of H1-antihistamines desloratadine and loratadine. *Translational oncology*, 14(4), 101029.
15. Kharytonenko, H. I., Skaterna, T. D., Melnyk, A. K. (2008). Vzaïemodiia 5-lipoksyhenazyz alocterychnym efektorom – dodetsylculfatom natriiu [Interaction of 5-lipoxygenase with an allosteric effector – sodium dodecyl sulfate]. *Ukr. biokhim. Zhurn = Ukrainian biochemical journal*, (3), P. 31–39 [in Ukrainian].
- Journal of Paediatric Dermatology*. 2022. Vol. 23(1). 8.
9. Ahmed E. A., Abdel-Emam R. A. The potential impact of 1st and 2nd generation antihistamines on male fertility. *Comparative Clinical Pathology*. 2019. Vol. 28(5). P. 1465–1470.
10. Fein M. N., Fischer D. A., O’Keefe A. W., Sussman G. L. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019. Vol. 15(1). P. 1–6.
11. Sanchez-Borges M., Ansotegui I. J. Second generation antihistamines: an update. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol. 19(4). P. 358–364.
12. Plekhova N. G., Eliseeva E. V., Dubnyak I. N. Antihistamines modulate functional activity of macrophages. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. Vol. 170(6). P. 759–762.
13. Hunto S. T., Kim H. G., Baek K. S., Jeong D., Kim E., Kim J. H., Cho J. Y. Loratadine, an antihistamine drug, exhibits anti-inflammatory activity through suppression of the NF-κB pathway. *Biochemical Pharmacology*. 2020. Vol. 177. 113949.
14. Fritz I., Wagner P., Olsson H. Improved survival in several cancers with use of H1-antihistamines desloratadine and loratadine. *Translational oncology*. 2021. Vol. 14(4). 101029.
15. Харитоненко Г. І., Скатерна Т. Д., Мельник А. К. Взаємодія 5-ліпоксигеназиз алостеричним ефектором – додецилсульфатом натрію. *Укр. біохім. журн.* 2008. №3. С. 31–39.

SMISHKO ROMAN

Postgraduate, Department of Industrial Pharmacy,
Kyiv National University of Technologies
and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-8479-2612>
E-mail: smishko.ro@knu-d.edu.ua

LISOVYI VADYM

Postgraduate, Department of Chemical
Technologies and Resource Saving; Assistant,
Department of Industrial Pharmacy,
Kyiv National University of Technologies
and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-8038-0650>
Scopus Author ID: 57953524800

STRASHNYI VLADYSLAV

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor,
Head of Department of Industrial Pharmacy,
Kyiv National University of Technologies
and Design, Ukraine
<http://orcid.org/0000-0002-9188-1821>
Scopus Author ID: 6507921131
E-mail: strashniy.vv@knu-d.edu.ua

LYZHNIUK VIKTORIYA

Researcher of Molecular Pharmacology,
Chemogenomics and Biogerontology Laboratory,
Kyiv National University of Technologies
and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0000-0976-0311>
Researcher ID: IZE-1153-2023
E-mail: v.lyzhniuk@kyivpharma.eu

Researcher ID: IZE-0395-2023
E-mail: lisovyi.vm@knuud.edu.ua

GOY ANDRIY

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate
Professor, Department of Industrial Pharmacy,
Kyiv National University of Technologies
and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0004-7044-4050>
E-mail: goy.am@knuud.edu.ua

VAKHITOVA LIUBOV

Candidate of Chemical Sciences, Senior Research
Fellow, Department of Nucleophilic Reactions Research,
L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic and Coal
Chemistry of the National Academy
of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-1923-7895>
Scopus Author ID: 8443383300
Researcher ID: J-9402-2016
E-mail: L.M.Vakhitova@nas.gov.ua

SAVCHENKO KARYNA

Master student, Department of Industrial Pharmacy,
Kyiv National University of Technologies
and Design, Ukraine
E-mail: k.savchenko@kyivpharma.eu

BESSARABOV VOLODYMYR

Doctor of Technical Sciences, Professor,
Department of Industrial Pharmacy,
Kyiv National University of Technologies
and Design, Ukraine
<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>
Scopus Author ID: 36917184700
Researcher ID: D-3425-2017
E-mail: v.bessarabov@kyivpharma.eu

¹SMISHKO R. O., ¹STRASHNYI V. V., ¹LISOVYI V. M., ¹LYZHNIUK V. V., GOY A. M.,
¹SAVCHENKO K. I., ²VAKHITOVA L. M., ¹BESSARABOV V. I.

¹ Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

² L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic and Coal Chemistry of the National Academy
of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**STUDY OF THE INFLUENCE OF LORATADINE AND DESLORATADINE
ON 15-LIPOXYGENASE ACTIVITY**

Purpose. Investigation of the effect of antihistamine active pharmaceutical ingredients (APIs) loratadine and desloratadine on the activity of 15-lipoxygenase in the reaction of enzymatic oxidation of linoleic acid as a substrate.

Methodology. Study of kinetic patterns and mechanisms of 15-lipoxygenase inhibition using the spectrophotometric method. Calculation of kinetic parameters according to standard methods and kinetic models in the SigmaPlot 14.0 software package.

Findings. The dependence of the stationary rate of substrate conversion by 15-lipoxygenase on substrate concentrations without an activator and in the presence of loratadine in different concentrations was investigated. It was established that loratadine dose-dependently accelerates the conversion of the substrate by the enzyme and, thus, exhibits potential pro-inflammatory properties ($K_a=29.60 \pm 8.28 \mu\text{M}$). It was shown that in the presence of desloratadine in concentrations of 25 μM , 50 μM , 100 μM in the 15-LOX linoleic acid oxidation system, a decrease in the steady-state rate of substrate conversion by the enzyme is observed. At the same time, the concentration of half-maximal inhibition of fever is $\text{IC}_{50}=287.91 \pm 29.02 \mu\text{M}$. The mechanism of inhibition of 15-lipoxygenase by desloratadine was established, which corresponds to the Mixed (Partial) model of inhibition ($R^2=0.9688$).

Originality. For the first time, it was established that loratadine, unlike desloratadine, activates 15-lipoxygenase, which indicates its potential pro-inflammatory properties.

Practical value. The conducted studies prove that desloratadine can potentially be used as an active pharmaceutical ingredient of drugs with anti-inflammatory properties, as it has a high efficiency as a 15-LOX inhibitor. The use of this API will avoid the phenomenon of polypharmacy and reduce the number of adverse reactions in the patient's body that occur during traditional therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. It was concluded that in geriatric practice for the treatment of allergic diseases it is advisable to give preference to drugs based on desloratadine. Long-term use of loratadine in the elderly can provoke an increase in the inflammatory process and acceleration of oxidative stress.

Keywords: loratadine; desloratadine; active pharmaceutical ingredient; 15-lipoxygenase; anti-inflammatory properties; kinetics.