



УДК 547.992:547.392.52:547.475.53:577.171.5

ВЛИЯНИЕ КУКУРБИТАЦИНОВ БРИОНИИ НА БИОСИНТЕЗ ЭЙКОЗАНОИДОВ В ЛЕЙКОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

Паноян А. Г.

*Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
Академии наук АрмССР, Ереван*

Опытами *in vitro* показано, что 2 β , 25-ди-(β -D-глюкопиранозил)-16 α , 20-дигидрокси-3,11,22-триоксокукурбит-5-ен и 2 β -(β -D-глюкопиранозил)-16 α , 20, 25-тригидрокси-3,11,22-триоксокукурбит-5-ен, полученные из корней *Bryonia alba* L. (Cucurbitaceae), ингибируют высвобождение [3 H]арахидоновой кислоты в нейтрофилах человека, тогда как агликон, 2 β , 16 α , 20, 25-тетрагидрокси-3,11,22-триоксокукурбит-5-ен, мало активен. При стимулировании клеток ионофором кальция А-23187 агликон увеличивает высвобождение арахидоновой кислоты, а глюкозиды кукурбитацинов в этих условиях почти не активны. При этом все они полностью подавляют биосинтез (5S, 12R)-5,12-дигидрокси-(Z,E,E,Z)-6,8,10,14-эйкозатетраеновой кислоты (LTB $_4$) и (5S, 12S)-5,12-дигидрокси-(E,Z,E,Z)-6,8,10,14-эйкозатетраеновой кислоты (5S, 12S-DHETE). Ингибирование биосинтеза LTB $_4$ и 5S, 12S-DHETE 2 β , 16 α , 20, 25-тетрагидрокси-3,11,22-триоксокукурбит-5-еном происходит также при инкубировании нейтрофилов человека с экзогенной арахидоновой кислотой. Существенных изменений в образовании других продуктов циклооксигеназного и липоксигеназных путей окисления при этом не наблюдается.

Корни *Bryonia alba* L. (Cucurbitaceae) широко используются в народной медицине для лечения различных заболеваний, в том числе при воспалении и аллергии [1-9]. Ранее было показано, что основными компонентами экстрактов корней являются кукурбитацины Dh-D, Glc-Dh-D и DGlc-Dh-D [10].

Кукурбитацины цитотоксичны и тормозят рост опухолевых клеток [11-14], а также проявляют другие виды биологической активности [15-20], в частности стимулирующее и тонизирующее действие [21]. При этом, по нашим данным, глюкозиды Glc-Dh-D и DGlc-Dh-D практически нетоксичны. Механизмы биологического действия кукурбитацинов мало изучены. Известно лишь, что кукурбитацины брионии, будучи структурно близкими к кортикостероидам, проявляют сродство к рецепторам глюкокортикоидов в опухолевых клетках [22]. Противовоспалительное и антиаллергическое действие глюкокортикоидов в настоящее время объясняют их ингибирующим действием на реакции высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов [23, 24]. Далее арахидоновая кислота окисляется лейкоцитами до лейкотриенов, в частности до LTB $_4$, играющего важную роль при воспалении и аллергии, хемотаксисе и агрегации лейкоцитов, увеличении проницаемости капилляров, адгезии лейкоцитов к эндотелиям сосудов и т. п. [25, 26].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния кукурбитацинов брионии на высвобождение арахидоновой кислоты и биосинтез LTB $_4$ и других эйкозаноидов в полиморфоядерных лейкоцитах (нейтрофилах) че-

Сокращения: Dh-D - 2 β ,16 α ,20,25-тетрагидрокси-3,11,22-триоксокукурбит-5-ен (23,24-дигидрокукурбитацин D); Glc-Dh-D - 2 β -(β -D-глюкопиранозил)-16 α ,20,25-тригидрокси-3,11,22-триоксокукурбит-5-ен; DGlc-Dh-D - 2 β ,25-ди-(β -D-глюкопиранозил)-16 α ,20-дигидрокси-3,11,22-триоксокукурбит-5-ен; LTB $_4$ - (5S,12R)-5,12-дигидрокси-(Z,E,E,Z)-6,8,10,14-эйкозатетраеновая кислота (лейкотриен B $_4$); 5S,1 SDHETE - (5S,12S)-5,12-дигидрокси-(E,Z,E,Z)-6,8,10,14-эйкозатетраеновая кислота; 5-HETE - (5S)-5-гидрокси-(E,Z,Z,Z)-6,8,11,14-эйкозатетраеновая кислота; 12-HETE - (12S)-12-гидрокси-(Z,Z,E,Z)-5,8,10,14-эйкозатетраеновая кислота; 15-HETE - (15S)-15-гидрокси-(Z,Z,Z,E)-5,8,11,13-эйкозатетраеновая кислота; 12-HHT - (12S)-12-гидрокси-(Z,Z,E)-5,8,10-гептадекатриеновая кислота; 6E-LTB $_4$ - (5S,12R)-5,12-дигидрокси-(E,E,E,Z)-6,8,10,14-эйкозатетраеновая кислота; 12-эпи-6E-LTB $_4$ - (5S,12R)-5,12-дигидрокси-(E,E,E,Z)-6,8,10,14-эйкозатетраеновая кислота; PGB $_2$ - простагландин B $_2$; TXB $_2$ - тромбксан B $_2$; EY $_4$ - 5,8,11,14-эйкозатетраеновая кислота.

Относительное количество (%), в скобках приведено значение $P <$
 [1-¹⁴C]арахионовой кислоты, образующейся при 20-минутной инкубации нейтрофилов
 человека в отсутствие и в присутствии ЕТГА (прединкубация в течение 2 мин)
 с кукурбитацитами Dh-D, Glc-Dh-D и DGlc-Dh-D при стимулировании клеток
 ионофором А-23187 за 5 мин до окончания инкубации и без него.
 Общая продолжительность опыта 22 мин

Серия	Опыт	Биорегулятор			[1- ¹⁴ C] Арахидоновая кислота, % ($P <$)
		ЕТГА	Кукурбитацитами	А-23187	
1	1	—	—	—	100
	2	—	Dh-D	—	92±3 (0,05)
	3	—	Glc-Dh-D	—	56±8 (0,001)
	4	—	DGlc-Dh-D	—	38±16 (0,025)
2	1	+	—	—	100
	2	+	—	+	164±11 (0,001)
	3	+	Dh-D	—	95±10 (0,5)
	4	+	Glc-Dh-D	—	72±10 (0,05)
	5	+	DGlc-Dh-D	—	51±18 (0,05)
	6	+	Dh-D	+	266±22 (0,001)
	7	+	Glc-Dh-D	+	211±42 (0,05)
	8	+	DGlc-Dh-D	+	187±24 (0,01)

Таблица 2

Влияние кукурбитацинов брионии на образование эйкозаноидов (%), в скобках
 приведено значение $P <$ в нейтрофилах человека при инкубировании
 с экзогенной арахидоновой кислотой (1-я серия опытов, 60 мин)
 и в присутствии ионофора А-23187 (2-я серия опытов, 120 мин)

Образовавшееся соединение	Биорегулятор					
	контроль	Dh-D	А-23187 (контроль)	Dh-D+А-23187	Glc-Dh-D+ +А-23187	DGlc-Dh-D+ +А-23187
LTV ₄	100	40±5 (0,001)	100	—	—	—
5S, 12S-DHETE	100	37±6 (0,001)	100	—	—	—
5-HETE	100	146±10 (0,01)	100	66±6 (0,001)	50±8 (0,001)	37±18 (0,025)
12-HETE	100	76±8 (0,05)	100	103±4 (0,5)	37±10 (0,001)	126±13 (0,2)
15-HETE	100	237±7 (0,05)	—	—	—	—
12-HHT	100	101±3 (0,5)	100	90±10 (0,5)	45±11 (0,005)	170±25 (0,05)

Относительное содержание отдельных компонентов фракций моно- и дигидроксиэйкоза-
 тетраеновых кислот меняется в зависимости от доноров [33] и зависит также от количествен-
 ного соотношения тромбоцитов и лейкоцитов [30], однако приблизительное соотношение
 5-НЕТЕ — 12-НЕТЕ — 15-НЕТЕ — 12-ННТ = 1 : 30 : 1 : 10.

ловека. Для этого были получены нейтрофилы с липидами, содержащими
 [1-¹⁴C]арахионовую кислоту. После их инкубации в присутствии (или в
 отсутствие) кукурбитацинов и других биорегуляторов (см. серии 1 и 2
 опытов в табл. 1) реакцию останавливали метанолом, к инкубационной
 среде прибавляли известное количество [³H₈]арахионовой кислоты, вы-
 деляли в хроматографически индивидуальном состоянии арахидоновую
 кислоту (или фракцию свободных жирных кислот) и, измерив соотноше-
 ние ¹⁴C/³H, вычисляли количество высвобождающейся [1-¹⁴C]арахиноно-
 вой кислоты.

Результаты опытов серии 1 указывают на то, что кукурбитацитами брионии
 уменьшают количество арахидоновой кислоты, выделяющейся из ли-
 пидов нейтрофилов, по сравнению с контролем.

При ингибировании циклооксигеназы, С12- и С15-липоксигеназ (но
 не С5-липоксигеназы) эйкозатетраеновой кислотой (ЕТГА) кукурбита-

ципы брионии также уменьшают количество выделяющейся арахидоновой кислоты (табл. 1). Это, вероятно, свидетельствует о том, что они либо блокируют ее выделение, либо в еще большей степени стимулируют ее окисление по С5-липоксигеназному пути. Не исключено также, что уменьшение радиоактивного углерода во фракции арахидоновой кислоты связано с β -окислением.

При стимулировании же клеток ионофором А-23187, который неспецифически активирует как высвобождение арахидоновой кислоты (вероятно, путем активации Ca^{2+} -зависимой фосфолипазы A_2), так и С5-липоксигеназу и биосинтез лейкотриенов, наоборот, наблюдалось увеличение образования свободной арахидоновой кислоты по сравнению с контролем (вторая серия опытов, табл. 1).

Для изучения влияния кукурбитаценов брионии на метаболизм арахидоновой кислоты в нейтрофилах человека их инкубировали в отсутствие ЕТУА с арахидоновой кислотой или без нее, но в присутствии ионофора А-23187. Количества образовавшихся LTV_4 , $6E\text{-LTV}_4$, $12\text{-эпи-}6E\text{-LTV}_4$ и продукта двойного окисления арахидоновой кислоты, $5S,12S\text{-DHETE}$, оценивали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) их метиловых эфиров, используя в качестве внутреннего стандарта известное количество PGV_2 . Для определения содержания 5-HETE , 12-HETE , 15-HETE , а также продукта циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты — 12-HHT использовали обращенно-фазовую ВЭЖХ. Внутренним стандартом служила (13S)-13-гидрокси-(Z, Z, E)-6,9,11-октадекатриеновая кислота. По образованию 12-HHT судили об активности циклооксигеназы и биосинтезе TXV_2 , поскольку соотношение $12\text{-HHT}/\text{TXV}_2$ всегда постоянно и составляет 1,6 [27—29].

Результаты, приведенные в табл. 2, указывают на то, что кукурбитацены Dh-D ингибируют биосинтез LTV_4 и $5S,12S\text{-DHETE}$ приблизительно в 3 раза при 60-минутной инкубации. Одновременно наблюдается уменьшение образования 12-HETE и увеличение более чем в 2 раза 15-HETE .

При 2-часовой инкубации биосинтез LTV_4 и $5S,12S\text{-DHETE}$ подавляется кукурбитаценовыми брионии даже при стимулировании клеток ионофором А-23187. При этом наблюдаются также изменения в активности циклооксигеназы и липоксигеназ, однако интерпретация этих изменений осложнена целой системой взаимовлияний продуктов липоксигеназных окислений арахидоновой кислоты [30], взаимодействием лейкоцитов с тромбоцитами и противоположной направленностью действия на различные ткани, глюкокортикоидов, конкурентами и аналогами которых являются кукурбитацены [22]. Однако на основании полученных результатов следует заключить, что кукурбитацены брионии затрагивают каскад арахидоновой кислоты: они ингибируют выделение арахидоновой кислоты и биосинтез лейкотриенов в лейкоцитах человека, чем, вероятно, и объясняется лечебное действие корней брионии.

Экспериментальная часть

В работе были использованы: $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ арахидоновая (60 мКи/ммоль) и $[5,6,8,9,11,12,14,15\text{-}^3\text{H}]$ арахидоновая кислота (5 мКи/ммоль, Amersham), арахидоновая и γ -линоленовая кислоты (Sigma), ионофор А-23187 (Cal Biochem-Behring), простагландин E_2 (Upjohn), декстран Т-500 (Pharmacia Fine Chemicals) и фосфатный буфер физиологического раствора (PBS Dulbecco, Gibco Europe). 5,8,11,14-Эйкозатетраиновая кислота была любезно предоставлена доктором М. Хамбергом. Подсчет радиоактивности образцов ^3H и ^{14}C осуществляли с помощью сцинтилляционного счетчика Packard Tri Carb 3375, используя в качестве сцинтилляционной жидкости «Instagel». ВЭЖХ проводили на приборе фирмы LDC. Для идентификации выделенных эйкозаноидов использовали данные ВЭЖХ, УФ-спектроскопии и комбинированной ГЖХ-масс-спектрометрии О-триметилсилильных производных метиловых эфиров кислот (прибор LKB 9000, 3% SE-30/Gas Chrom Q).

Суспензию нейтрофилов готовили по несколько измененной методике [31]. К 520 мл венозной крови здоровых доноров прибавляли 80 мл 3% цитрата натрия, центрифугировали 15 мин при 200g, к нижнему слою добавляли равный объем 6% декстрана Т-500 в 0,9% NaCl и выдерживали 30–40 мин при 4° С, верхнюю фазу отделяли, переносили в центрифужные пробирки и центрифугировали 15 мин при 200g, осадок ресуспендировали в 10 мл 0,14 М хлорида аммония в трис-буфере (рН 7,4), выдерживали 7 мин при 37° С и центрифугировали 10 мин при 250g. Осадок ресуспендировали в соответствующем объеме фосфатного буфера «PBS Dulbессо» ($100 \cdot 10^6$ клеток/мл). Все операции проводили в пластиковых сосудах.

Включение радиоактивной метки в нейтрофилы. К 50 мл суспензии нейтрофилов человека ($40 \cdot 10^6$ клеток/мл), содержащей примесь тромбоцитов, прибавляли 5 мкКи [$1\text{-}^{14}\text{C}$]арахидоната натрия (конечная концентрация ~0,6 мкМ) в 100 мкл этанола при плавном встряхивании на водяном термостате (37° С). Суспензию инкубировали 60 мин в этих условиях, центрифугировали 5 мин при 250g, дважды промывали фосфатным буфером PBS (ресуспендирование и центрифугирование 5 мин при 250g) и ресуспендировали вновь в 25 мл раствора PBS. В результате получали ~50% включения радиоактивности в липиды нейтрофилов.

Высвобождение арахидоновой кислоты. В 1 мл суспензии меченых нейтрофилов, встряхиваемой при 37° С, прибавляли последовательно по 10 мкл этанольных растворов ЕТУА (в начале опыта), кукурбитацинов (через 2 мин) и ионофора А-23187 (через 17 мин) (конечные концентрации соответственно $3 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-5}$ М). В случае проведения опыта без какого-либо из биорегуляторов его продолжительность не меняли, а через 22 мин после начала опыта реакции останавливали прибавлением 1,5 мл метанола. Смесь центрифугировали, к супернатанту прибавляли по 5 мкл этанольных растворов арахидоновой кислоты (50 мкг) и [$^3\text{H}_s$]арахидоновой кислоты (0,5 нКи), 4 мл воды, подкисляли 2 н. HCl до рН 3 и экстрагировали 6 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт дважды промывали водой (2 и 0,5 мл), упаривали досуха, остаток растворяли в 100 мкл смеси гексан — эфир (9:1), наносили на колонку с 1 г силикагеля (СС-4, Mallinckrodt, без предварительного активирования, или КСК, 120–150 меш, активированный 6 ч при 180° С) и элюировали 50 мл той же системы растворителей. Выделенную таким способом арахидоновую кислоту далее очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ, на колонке (10×500 мм) Polyglosil С-18 (5 мкм), элюент — метанол — вода — уксусная кислота, 93:7:0,01 (7 мл/мин), детекция при 240 нм. В ряде опытов соотношение $^{14}\text{C}/^3\text{H}$ определяли во фракции свободных жирных кислот, которую выделяли из экстракта с помощью препаративной ТСХ на силикагеле в системе гексан — эфир — уксусная кислота, 80:20:1, при индикации 2',7'-дихлорфлуоресцином.

Биосинтез эйкозаноидов в лейкоцитах. К 20 мл суспензии нейтрофилов ($50 \cdot 10^6$ клеток/мл, с примесью тромбоцитов), встряхиваемой на водяном термостате при 37° С, прибавляли 10 мкл этанольного раствора кукурбитацинов (конечная концентрация $5 \cdot 10^{-5}$ М) и инкубировали 60 мин. К инкубационной среде прибавляли 100 мкл этанольного раствора арахидоновой кислоты (конечная концентрация 0,2 мМ) и через 10 мин реакцию останавливали обработкой 30 мл метанола, содержащего внутренние стандарты — PGB_2 (0,5 мкг, получен щелочной дегидратацией простагландина E_2) и (13S)-13-гидрокси(Z, Z, E)-6,9,11-октадекатриеновую кислоту (10 мкг, получена окислением γ -линоленовой кислоты липоксигеназой соевых бобов по методике окисления арахидоновой кислоты [32]). Дальнейшую обработку проводили как описано выше. Эфирный экстракт хроматографировали на колонке с 1 г силикагеля, последовательно элюируя 50 мл смесей гексан — эфир (9:1), гексан — эфир (1:1) и этилацетатом. Анализ фракции моногидроксикислот, элюируемых с колонки смесью гексан — эфир (1:1), проводили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке с алкилированным силикагелем Nucleosil-C18 (5 мкм), элюент — метанол — вода — уксусная кислота, 85:15:0,01 (1 мл/мин), детекция при

235 нм. Лейкотриены, элюируемые этилацетатом вместе с PG₂, метилировали эфирным раствором диазометана и подвергали ВЭЖХ на колонке с силикагелем Nucleosil-sil (5 мкм), используя в качестве элюента смесь гексан — изопропанол — уксусная кислота, 95 : 5 : 0,01 (1,5 мл/мин), детекция при 280 нм.

Инкубирование 25 мл суспензии нейтрофилов ($100 \cdot 10^6$ клеток/мл) с кукурбитацинами ($5 \cdot 10^{-5}$ М) в отсутствие арахидоновой кислоты при 37° С в течение 2 ч, экстракцию липидов и выделение эйкозаноидов проводили аналогично. Клетки стимулировали 10 мин ионофором А-23187 ($5 \cdot 10^{-5}$ М).

Автор выражает благодарность доктору М. Хамбергу и доктору Ч. Серхану за советы и помощь в работе (Кафедра физиологической химии Каролинского медико-хирургического института, Стокгольм).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ибн Сина*. Канон врачебной науки. Кн. III, т. 2. Ташкент: Изд. АН УзССР, 1959, 731 с.
2. *Ибн Сина*. Канон врачебной науки. Кн. IV. Ташкент: Изд. АН УзССР, 1969, 767 с.
3. *Амирдовлат Амасиани*. Пенужное для неучей/Ред. Басмаджян К. Г. Вена: Мхитарян, 1926, с. 608–609.
4. *Габикян К.* Армянский растительный мир. Иерусалим: Типография св. Аконянц, 1968, с. 76–78.
5. *Хазер Г.* Руководство фармацевтической и медико-химической практики. С.-Петербург: Изд. К. Л. Риккера, 1889, т. I, с. 835–836.
6. *Галмерман А. Ф., Кадеев Г. Н., Шулгинская М. Д., Яценко-Хмельевский А. А.* Лекарственные растения. М.: Высшая школа, 1975, с. 248–250.
7. *Hahn G., Patt P., Uebel H., Vogel G.* Arzneimittel-Forsch., 1963, В. 13, № 12, S. 1043–1049.
8. *Jensen D.* Über zwei einheimische Giftpflanzen. Eine kritisch-literarische und experimentale Studie. Inaugural Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde. Rostock: Universität zu Rostock, 1914, S. 1–57.
9. *Osol A., Farrar G. E., Beyer K. H., Detweiler D. K., Brown J. H., Pratt R., Youngken H. W.* The Dispensatory of the United States of America. Philadelphia, Montreal: J. B. Lippincott Company, 1960, p. 1608.
10. *Паносян А. Г., Никищенко М. Н., Мнацаканян В. А., Садовская В. Л.* Биоорганическая химия, 1979, т. 5, № 5, с. 721–729.
11. *Suffness M., Douros J.* In: Methods in Cancer Res./Ed. Prescott D. M. N. Y.: Acad. Press, 1979, v. 16, p. 73–126.
12. *Tessier A. M., Paris R. R.* Toxicol. Eur. Res., 1978, v. 1, № 5, p. 329–336.
13. *Konopa J., Matuszkiewicz A., Hrabowska M., Onoszko K.* Arzneimittel – Forsch., 1974, В. 24, № 11, S. 1741–1743.
14. *Kupchan S. M., Sigel C. W., Guttman L. J., Restivo R. J., Bryan A. F. J.* Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, № 4, p. 1353–1354.
15. *Lavie D., Glotter E.* In: Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 1971, v. 29, p. 307–362.
16. *Ederly H., Schatzberg-Porath G., Gitter S.* Arch. Int. Pharmacodyn., 1961, v. 80, № 3–4, p. 315–335.
17. *Guha J., Sen S. P.* Nature, 1973, v. 224, № 137, p. 223.
18. *Whitchouse M. W., Doskotch R. W.* Biochem. Pharmacol., 1969, v. 18, № 7, p. 1790–1793.
19. *Chambliss O. L., Jones C. M.* Science, 1966, v. 153, № 3742, p. 1392–1393.
20. *Nielsen J. K., Larsen L. M., Sorensen H.* Phytochemistry, 1977, v. 16, № 7, p. 1519–1522.
21. *Пашинян С. А., Паносян А. Г., Гаспарян Г. В., Джагацянцян Н. Г., Никищенко М. Н., Аветисян Г. М., Мнацаканян В. А.* В кн.: Новые данные об эулеутерококке и других адаптогенах. Владивосток: Изд. ДВНЦ АН СССР, 1981, с. 149–154.
22. *Wilkowski A., Konopa J.* Biochim et biophys. acta, 1981, v. 674, № 2, p. 246–255.
23. *Russo-Marie F., Duval D.* Biochim. et biophys. acta, 1982, v. 712, № 1, p. 177–185.
24. *Russo-Marie F., Duval D. J.* Biol. Chem., 1979, v. 254, № 17, p. 8498–8507.
25. *Goetzl E. J.* Med. Clin. North Amer., 1981, v. 65, № 4, p. 809–828.
26. *Samuelsson B.* In: Advances in Prost., Thromb. and Leukotr. Res./Eds Samuels-B., Paoletty R. N. Y.: Raven Press, 1982, v. 9, p. 1–17.
27. *Hammarström S.* Arch. Biochem. and Biophys., 1982, v. 214, № 2, p. 431–445.
28. *Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1974, v. 71, № 10, p. 3824–3828.
29. *Ras A., Aharony D., Kenig-Wakshal B.* Eur. J. Biochem., 1978, v. 86, № 2, p. 447–454.
30. *Borgeat P., Fruteau de Lactos B., Maclouf J.* Biochem. Pharmacol., 1983, v. 32, № 3, p. 381–387.
31. *Boyum A.* Scand. J. Immunol., 1976, v. 5, № 1, p. 9–15.

32. Hamberg M., Samuelsson B. J. Biol. Chem., 1967, v. 242, № 22, p. 5329-5335.
33. Borgeat P., Samuelsson B. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1979, v. 76, № 5, p. 2148-2152.

Поступила в редакцию

1.XII.1983

После доработки

20.VI.1984

INFLUENCE OF CUCURBITACINS OF *BRYONIA ALBA* L. ON THE BIOSYNTHESIS OF EICOSANOIDS IN HUMAN LEUKOCYTES

PANOSYAN A. G.

*A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Academy of
Sciences of the Armenian SSR, Yerevan*

2 β ,25-di(β -D-glucopyranosyl)-16 α ,20-dihydroxy-3,11,22-trioxocucurbit-5-en and 2 β -(β -D-glucopyranosyl)-16 α ,20,25-trihydroxy-3,11,22-trioxocucurbit-5-en isolated from bryonia (*Bryonia alba* L.) roots have been demonstrated to inhibit in vitro the [1 - 14 C]arachidonic acid release from neutrophils. Aglicon 2 β ,16 α ,20,25-tetrahydroxy-3,11,22-trioxocucurbit-5-en is much less active. When the cells are stimulated by calcium ionophore A23187, the aglycon potentiates the release of arachidonic acid. In these conditions the glucosides show little activity. Both the glucosides and their aglycon suppress the biosynthesis of 5S,12R-dihydroxy-6,8,10,14(Z, E, E, Z)-eicosatetraenoic acid (LTB $_4$) and 5S,12S-dihydroxy-6,8,10,14(E, Z, E, Z)-eicosatetraenoic acid (5S,12S-DHETE). Inhibition of the biosynthesis of these compounds by 2 β ,16 α ,20,25-tetrahydroxy-3,11,22-trioxocucurbit-5-en also takes place on incubation of human neutrophils with exogenous arachidonic acid. The formation of other products of cyclooxygenase and lipoxygenase oxidation pathways remains practically unchanged.