

УДК 612.397.23

Коррекция уровня пептидолейкотриенов — медиаторов ишемии и шока

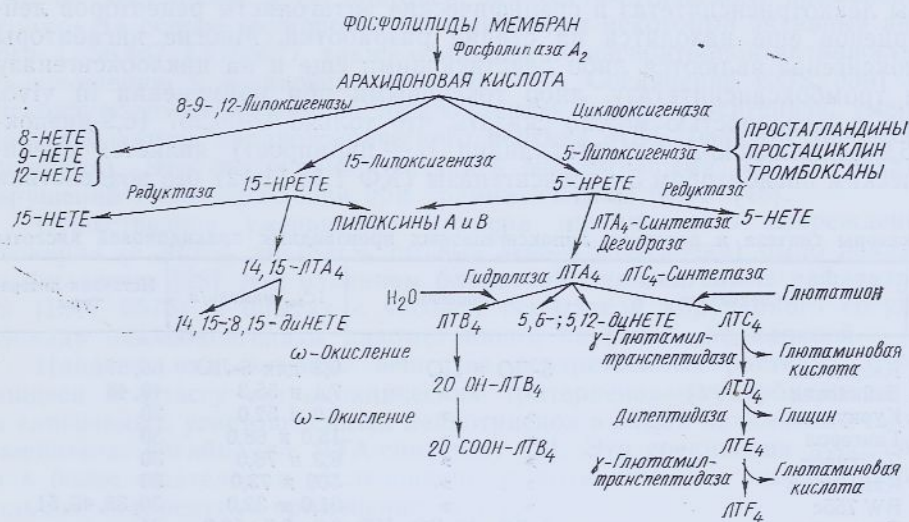
В. Н. Коцюрuba, А. А. Мойбенко

Последнее десятилетие [14, 45, 46] ознаменовалось определенными достижениями в исследовании механизмов развития и методов коррекции таких широко распространенных и тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы как ишемическая болезнь сердца и шок. В немалой степени эти достижения связаны с открытием и детальным исследованием высокоактивных эндогенных биорегуляторов — продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, в частности лейкотриенов [3, 14, 59], тромбоксана A_2 [35], простаглицлина [37] — веществ, которые, с одной стороны, участвуют в регуляции тонуса сосудов (в том числе коронарных), а с другой, — активно влияют на процессы свертывания крови и тромбообразования.

Внутриклеточные и внутриорганные регуляторы — лейкотриены (ЛТ) образуются в результате липоксигеназного превращения арахидоновой (эйкоза-5,8,11,14-тетраеновой) кислоты в нестабильный эпоксидный интермедиат LTA_4 , который в свою очередь превращается в LTB_4 , а после присоединения глутатиона — в LTC_4 . LTC_4 метаболизируется до LTD_4 и LTE_4 в результате отщепления γ -глутамила и глицина под действием γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП; КФ 2.3.2.2) и дипептидазы (ДП; КФ 3.4.13.11) соответственно [53, 60] (рисунок).

Показано, что пептидолейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) являются активными соединениями так называемой медленно реагирующей субстанции анафилаксии, оказывающей выраженное спазмогенное влияние на гладкую мускулатуру кишечника и бронхов [36, 59]. По мнению Лефера [43], лейкотриены отвечают всем критериям медиаторов ишемии и шока: во-первых, наблюдается увеличение их концентрации в жидкостях тела во время шокового состояния, во-вторых, развитие шокового состояния может быть в значительной мере купировано ингибиторами синтеза лейкотриенов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов, в-третьих, ишемия миокарда и шокотипное состояние могут быть вызваны введением экзогенных лейкотриенов. Эти свойства определяют возможное участие лейкотриенов в развитии шока различного происхождения: посттравматического [9, 24, 46], анафилактического [60, 67], эндотоксического [15, 23, 33], иммуногенного [6, 12], а также в развитии острой ишемии [45] и инфаркта миокарда [27, 28, 45, 51]. Спектр миотропного действия лейкотриенов весьма широк; они влияют на гладкомышечные клетки различных органов. В частности, лейкотриены существенно изменяют тонус бронхов, а также крупных и мелких кровеносных сосудов. LTC_4 и LTD_4 вызывают значительные изменения артериального давления у крыс и морских свинок; при введении внутривенно они вызывают бифазную реакцию, характеризующуюся короткой гипертензией, сменяющейся затем длительной гипотензией. Одновременно нарушается ритм деятельности сердца [49, 61]. Однократное внутрикоронарное введение этих лейкотриенов вызывает интенсивное сужение коронарных сосудов и уменьшение сократительной функции миокарда у наркотизированных животных [2, 26, 49, 55, 58, 64]. Дозозависимое понижение коронарного кровотока и силы сокращений мио-

карда показано также в опытах *in vitro* на изолированном сердце [17, 61]. Предполагают, что ухудшение сократительной функции миокарда, вызываемое ЛТС_4 и ЛТД_4 , скорее всего вторичный эффект, опосредуемый коронарострикцией, а не результат прямого действия вещества на мышцу сердца [45]. Вазомоторные эффекты лейкотриенов, по-видимому, обуславливают нарушение коронарного кровообращения при анафилактических реакциях, например, «сердечная» анафилаксия [46]. Имеются данные о том, что ингибирование липоксигеназного пути



Превращение арахидоновой кислоты по липоксигеназным путям.

НРЕТЕ — гидропероксизетраеновая кислота; НЕТЕ — гидроэкетраеновая кислота; ЛТ — лейкотриен.

метаболизма арахидоновой кислоты уменьшает размеры инфаркта миокарда [28, 38, 51], вероятно, в результате блокады образования лейкотриенов в лейкоцитах и других форменных элементах крови, локализующихся в перинекротической зоне. В перфузируемой почке крысы ЛТС_4 и ЛТД_4 вызывают интенсивную вазоконстрикцию, дозозависимо блокируемую FPL-55712 [61] — блокатором рецепторов лейкотриенов.

Возможное участие лейкотриенов в развитии целого ряда патологических состояний обуславливает необходимость поиска блокаторов их синтеза и действия на эффекторные органы.

Направленную регуляцию образования лейкотриенов можно осуществлять изменением активности фосфолипазы A_2 (КФ 3.1.1.4), ответственной за высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов, 5-липоксигеназы или лейкотриенмодифицирующих ферментов, в частности ГГТП и ДП (см. рисунок). Содержание субстрата арахидоновой кислоты, судя по данным литературы [19, 20], можно также контролировать, изменяя активность арахидоноил-СоА-синтетазы, играющей роль в накоплении арахидоновой кислоты, например, при ишемии миокарда.

Сейчас уже известны такие фармакологические агенты, как кортикостероиды, квинакрип, дибукаи, трифтазин, дилтиазем, верапамил, которые ингибируют активность фосфолипады A_2 . Сильным ингибитором этого фермента является тетрабензолимидазолсодержащее соединение — R24571 [13], но оно разрушает мембраны митохондрий, что ограничивает его применение *in vivo*. Широко применяемые при регуляции содержания производных арахидоновой кислоты кортикостероиды, как предполагают некоторые исследователи [61], вызывают синтез ряда промежуточных веществ (макрокортина, липомодулина, ренокортина), сильно ингибирующих фосфолипазу A_2 . Следует также учесть, что регуляция фосфолипазной активности в разных типах клеток может происходить различными путями.

Регуляция синтеза лейкотриенов на этапе изменения содержания арахидоновой кислоты не является специфической коррекцией, так как неизбежно приводит к изменению синтеза других ее биологически активных производных: простагландинов, тромбоксанов, простациклина. Более селективной и эффективной коррекцией синтеза пептидных лейкотриенов следует считать торможение образования специфическими ингибиторами, а также блокирование их рецепторов (таблица). Следует, однако, отметить, что в настоящее время строгоизбирательные ингибиторы лейкотриенсинтеза и специфические антагонисты рецепторов лейкотриенов еще находятся на стадии разработки. Многие ингибиторы липоксигеназы являются либо действующими еще и на циклооксигеназу или тромбоксансинтетазу, либо токсичными при применении *in vivo*. Пока с уверенностью можно сказать, что только U-60,257 (6,9-диэпоксис-6,9-фенилимино- $\Delta^{6,8}$ -простагландин I₁ — пирипрост) является специфическим ингибитором 5-липоксигеназы (КФ 1.13.11.12) без воздействия

Блокаторы синтеза и рецепции липоксигеназных производных арахидоновой кислоты

№	Соединение	Мишень	IC ₅₀ , мкмоль/л	Источник литературы
1.	Кверцетин	5-ЛО и ЦО	0,3 для 5-ЛО	66, 67
2.	Бейкаленин	» »	7,1 и 55,3	40, 48
3.	Куркумин	» »	8,0 и 52,0	30
4.	Гингерол	» »	15,0 и 68,0	30
5.	Якухинон	» »	8,3 и 78,0	30
6.	Капсаицин	» »	100 и 73,0	30
7.	BW 755c	» »	21,0 и 32,0	30, 38, 49, 51
8.	Госсипол	5-ЛО, 12-ЛО, ЦО	0,3; 0,7; 50,0	34
9.	Цирсилнол, педалитин	5-ЛО и 12-ЛО	0,1 и 1,0	30
10.	U-60,257 (пирипрост)	5-ЛО	4,6—37,0	9, 10, 16, 45
11.	U-56,467; CGS-5677	»	0,31	10, 45
12.	Веделолактон	»	2,5	63
13.	Акуминатин	»	5,5	63
14.	Нордигидрогваяретовая кислота	»	0,4	16, 31, 48
15.	AA-861	»	0,8	66
16.	Фенидон	»	2,1; 24,0	62, 30
17.	Витамин E (d- α -токоферол)	»	5,0	56
18.	Субстратные аналоги АК: метилпроизводные при C-7, -10	»		21
	7-тиоАК	»		18, 22
	циклопропановые производные	»		50
	5,6-ДГА	5-ЛО и 15-ЛО	55,0 для 5-ЛО	22
	гидроксамат АК	5-ЛО	2,2	62
	5-гидроксамил-6,8,11,14-эйкозатетраеновая кислота	»	1,4	39
	5-гидроксамилметил-6,8,11,14-эйкозатетраеновая кислота	»	0,19	39
19.	Гидроксаматы			
	фенилбензогидроксамовая кислота	5-ЛО	4,1	62
	биарилгидроксамат-51	»		
	нафталенкарбоксигидроксамат-26	»	1,3	62
20.	Кофейная кислота	»		
21.	15-НЕТЕ	»	7,3	43
22.	FPL-55712	рецепторы LTC ₄ /LTD ₄		16, 29, 45, 49
23.	LY-171883	рецепторы LTD ₄		23, 29
24.	2-нор-LTD ₄	рецепторы пептидолейкотриенов		32
25.	Ротенон	»		5

Примечание. ЛО — липоксигеназа, ЦО — циклооксигеназа, АК — арахидоновая кислота.

на циклооксигеназу (КФ 1.14.99.1) и 12-липоксигеназу [9, 10, 45], хотя есть данные, свидетельствующие, что при высокой концентрации (до 300 моль/л) появляется дополнительный эффект: уменьшается выход тромбоксана и увеличивается образование простагландина D₂ [57]. Это соединение также ингибирует ЛТА: глутатион-S-трансферазу (КФ 2.5.1.18) в некоторых клетках и тканях [9]. Предполагают, что препарат может быть применен с целью предотвращения коронароспазма, хотя он нестабилен и не пригоден для систематического применения *in vivo*. На основе пирипроста синтезированы некоторые активные аналоги: U-56,467; CGS5677, также обладающие ингибиторной активностью по отношению к 5-липоксигеназе [10, 45]. Соединение CGS 5391 В, ингибирующее одновременно липоксигеназу и циклооксигеназу, уменьшает продукцию кардиотоксического пептида MDF (фактор депрессии миокарда). Эти соединения оказались эффективными для коррекции нарушений кровообращения при травматическом шоке [45].

Существенное уменьшение размера ишемического повреждения миокарда (с 30,7 % до 18,0 % объема левого желудочка) было показано Фидлером [28] под влиянием блокатора липоксигеназы нафазатрома (BAУ 6575) в опытах с часовой перевязкой коронарного сосуда. Блокада циклооксигеназы индометацином не была эффективной.

Найдено, что активные вещества лекарственных растений, относящиеся к классу тетрациклических тритерпенов (кукурбитацины и их гликозиды), угнетают синтез лейкотриенов в самой начальной стадии биосинтеза: ингибируют ЛТА-синтетазу [5]. Эти соединения нуждаются в более тщательном исследовании и, возможно, для них откроется большая перспектива применения *in vivo*.

Такие ингибиторы липоксигеназы как нордигидрогваяретовая кислота [16, 31, 48], пропилгаллат, диэтилкарбамазин и нафазатром (см. таблицу), предотвращающие образование гидроперекисей арахидоновой кислоты и лейкотриенов, также имеют ограничения при применении *in vivo* из-за нежелательных побочных эффектов [45]. Известно, что нафазатром, кверцетин и бейкалеин избирательно ингибируют 5-липоксигеназу, оказывая одновременно слабое угнетающее действие на циклооксигеназу [48]. Соединения, имеющие катехольные структуры, также являются ингибиторами 5-липоксигеназы. Пока не ясно, каким образом действуют катехолсодержащие ингибиторы: либо связыванием простетического железа, либо по-другому. Так, есть предположение, что некоторые катехолингибиторы могут быть отнесены к антиоксидантам, так как для них наблюдается неконкурентная кинетика ингибирования [18]. Кофейная кислота и ее метиловый эфир избирательно ингибируют 5-липоксигеназу в клонированных клетках мастоцитомы мышей Р-185, не ингибируя простагландинсинтетазу. В то же время в тромбоцитах крыс эти соединения, взятые в меньшей концентрации, ингибируют биосинтез тромбоксана [43]. Таким образом, нельзя говорить о строгой селективности и этих ингибиторов.

К группе катехолсодержащих ингибиторов относятся многие флавоноиды. Yoshimoto и соавт. среди девяти производных флавонона обнаружили три сильных ингибитора 5-липоксигеназы: цирсилиол, педальтин и препарат F-2 и три несколько более слабых, чем вышеуказанные, по ингибированию: кверцетин, препараты F-28 и F-81 [65, 66]. На модели локального иммунного повреждения сердца у собак, воспроизводимого введением в коронарный сосуд антикардиальной цитотоксической сыворотки, было показано [6], что блокада липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты с помощью кверцетина существенно уменьшает увеличение коронарного сосудистого сопротивления и депонирование крови на периферии сосудистого русла. Трудности растворения кверцетина в водных средах несколько ограничивают его возможное использование в реанимационной практике.

В качестве ингибиторов метаболизма арахидоновой кислоты исследованы бейкалеин, эскулетин, антрамин, гваякол [18]. Из корня имбиря и перца выделено семь активных ингибиторов синтеза производных

арахидоновой кислоты: капсаицин, гингерол, куркумин, якухинон, которые ингибируют 5-НЕТЕ биосинтез, и гингердион, ингибирующий биосинтез простагландинов [30].

Значительная часть исследований выполнена с использованием в качестве блокатора синтеза производных арахидоновой кислоты препарата BW755с [3-амино-1-(3-трифторметилфенил)-2-пиразолин]. Соединение BW775с является комбинированным ингибитором циклооксигеназы и липоксигеназы, ингибирующим синтез лейкотриенов, тромбоксанов и простагландинов. Препарат ингибирует активность соевой липоксигеназы по отношению к арахидоновой кислоте в концентрациях 10—60 мкмоль/л [47, 48, 51, 30]. По данным Mullane и Moncada [51], под влиянием BW755с существенно уменьшаются размеры экспериментального инфаркта миокарда, воспроизводимого остановкой кровотока в коронарной артерии на 1 ч и последующей 5-часовой реперфузией. Интересно отметить, что препарат был эффективен и в том случае, если он использовался после наступления острой ишемии миокарда. Поскольку ингибитор циклооксигеназы — индометацин был неэффективен в данных условиях, следует полагать, что корректорный эффект BW755с обусловлен его способностью блокировать липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты. К комбинированным ингибиторам можно также отнести флавоноиды и кумарины лекарственных растений [5, 40, 63].

Многие противовоспалительные лекарства блокируют синтез производных арахидоновой кислоты в циклооксигеназном пути превращения. С целью выяснения их влияния на липоксигеназный путь были проверены многие нестероидные противовоспалительные лекарства. Оказалось, что лишь BW775с ингибирует липоксигеназу, а напроксен, сализолсульфопиридин, мефенаминовая кислота, напроксен, парацетамол, индометацин, ибупрофен, аспирин, фенилбутазон не угнетают активность фермента или даже немного повышают ее [47].

Химической модификацией арахидоновой кислоты можно получить новый класс необратимых ингибиторов 5-липоксигеназы на основе 7-тиоарахидоновой кислоты и ее производных. Показано, что сульфоксиды этих тиолов являются также слабыми, обратимыми, конкурентными ингибиторами простагландинсинтазы [22]. Описан синтез циклопропановых аналогов арахидоновой кислоты. Эти соединения необратимо инактивируют липоксигеназу ковалентным связыванием с ее нуклеофильным центром [50]. Метилированные аналоги арахидоновой кислоты в положениях C-7 и C-10 ингибируют 5-липоксигеназу только в опытах *in vitro* [21]. Этот ряд соединений угнетает образование лейкотриенов в перитонеальных клетках крыс при стимуляции ионофором A 23187; слабо угнетает 5-липоксигеназу базофильных клеток лейкоцитарных крыс и не влияет на 12-липоксигеназу тромбоцитов человека [21].

На основе арахидоновой кислоты проведен синтез дегидроарахиidonовых кислот (ДГА) с модификациями в следующих положениях: 4,5-; 5,6-; 8,9-; 11,12-; 14,15- [22]. В зависимости от места модификации в молекуле арахидоновой кислоты проявляется различная ингибирующая активность. Так, 4,5-; 5,6- и 14,15-ДГА подавляют только 5- и 15-липоксигеназу, а 11,12-ДГА угнетает синтез простагландинов [22].

Синтезированная Евстигнеевой и соавт. [4] 5,8,11,14-эйкозатетраиновая кислота блокирует 5- и 12-липоксигеназу и циклооксигеназу [1, 4]. Другие ненасыщенные жирные кислоты с тройными связями являются субстратами для 12-липоксигеназы и могут быть использованы как ее конкурентные ингибиторы, в частности, 5,8,11-эйкозатрииновая, 4,7,10,13-эйкозатетраиновая и 5,8,11,14-геникозатетраиновая кислоты [18].

Существует целая серия производных гидроксамовых кислот — эффективных ингибиторов 5-липоксигеназы, действующих по пути образования сильных комплексов с металлами активного центра фермента [39, 62]. Гидроксамовая кислота арахидоната, 5-гидроксамил-6,8,11,14-эйкозатетраиновая и 5-гидроксамилметил-6,8,11,14-эйкозатетраиновая

кислоты являются сильными ингибиторами липоксигеназы, но мало пригодны для терапевтических целей, так как они быстро окисляются *in vivo*.

С целью создания стабильных специфических ингибиторов был проведен синтез различных гидроксаматов [62], среди которых обнаружена серия биарилгидроксамовых кислот, IC_{50} которых составляет 6,0—0,022 мкмоль/л (таблица). Один из описанных биарилгидроксаматов (№ 51) на два-три порядка сильнее всех существующих ингибиторов липоксигеназы. Как показали наши исследования, гидроксамат линолевой кислоты, синтезированный в Институте биоорганической химии, обладает выраженным протекторным действием при нарушениях коронарного и системного кровообращения. Предварительное введение гидроксамата линолевой кислоты (3 мг/кг) уменьшало фазу ранней иммунотенной коронарострикции в два раза, резко снижало гипотензию и нарушение сократительной активности миокарда при иммунном воздействии на сердце.

Следующим звеном в модуляции синтеза лейкотриенов может быть модификация активности все еще малоизученного фермента ЛТА-синтетазы. На этом этапе можно достигнуть ингибирования синтеза всех лейкотриенов. Есть предположение, что диэтилкарбамазин является специфическим ингибитором этого фермента, хотя это соединение также ингибирует и другой этап на пути превращения лейкотриенов [9]. На современном уровне исследований фермент ЛТВ-синтетаза недостаточно изучен и даже существует предположение о пептидастативном пути образования ЛТВ₄ [9].

Следующим этапом в регуляции уровня лейкотриенов может быть модификация активности ЛТС-синтетазы. Реакция ЛТА₄ с глутатионом, приводящая к образованию ЛТС₄, катализируется также глутатион-S-трансферазами в некоторых тканях, хотя эти ферменты не обладают ЛТС₄-генерирующей активностью. Обнаружено, что чувствительность к ингибированию ЛТС-синтетаз и глутатион-S-трансфераз различна [9], поэтому появляется возможность влиять на синтез лейкотриенов избирательно, при условии обнаружения подходящих ингибиторов.

Направленная регуляция содержания лейкотриенов может осуществляться модификацией ЛТС₄- и LTD₄-метаболизирующих ферментов. LTD₄ и LTE₄ образуются из ЛТС₄ под действием локализованных в плазматических мембранах ГГТП и ДП [44]. В плазме человека обнаружены две ГГТП разной активности [42]. По данным гельфильтрации, эти ферменты имеют молекулярную массу 150 000 и 55 000—100 000. Показано, что серинборатный комплекс блокирует активность ГГТП (метаболизм ЛТС₄), а L-цистеин и ЭДТА блокируют активность ДП (метаболизм LTD₄) в легких человека, морской свинки и хомяка, лейкоцитах базофилах и плазме крови человека [7, 42]. Циластатин (МК 0791) ингибирует дипептидазу в тканях различных органов (почки, печень, легкие, сыворотке крови и полиморфоядерных лейкоцитах), обнаружена высокая специфичность препарата к почечному ферменту, который ассоциируется с микросомальной фракцией [41].

Эффект лейкотриенов может быть существенным образом уменьшен при применении антагонистов их рецепторов (см. таблицу). В этой области исследования практических рекомендаций еще меньше. Наиболее изученный в этом отношении препарат FPL-55712 {7-[3-(4-ацетил-3-гидро-2-пропилфенилокси)-2-гидропропилокси]4-оксо-8-пропил-4-н-1-бензопира-2-карбоксилатная кислота} — антагонист действия лейкотриенов на сосуды и бронхи, недостаточно специфичен, быстро разрушается при внутривенном введении и слабо всасывается при пероральном применении [29, 45]. Введение этого антагониста каждые 30 мин (из-за быстрого его разрушения) в течение 6 ч резко уменьшает летальность при эндотоксиновом шоке [45]. При внутрикоронарном введении FPL-55712 значительно уменьшается сужение коронарных сосудов, вызванное LTD₄ [49]. Совсем недавно синтезирован антагонист рецепторов LTD₄ — LY171883 (1-2-гидрокси-3-пропил-4-[4-(1Н-тетра-

зол-5-ил)-бутоксифенилэтанон), обладающий значительной активностью *in vitro* и *in vivo* и относительно длительным биологическим периодом полужизни после перорального применения [29]. Этот антагонист имеет значительный защитный эффект при эндотоксическом шоке [23]. Применяется как антагонист рецепторов пептидолейкотриенов и активное вещество растительного происхождения — ротенон [5].

Помимо сложных взаимосвязей, происходящих внутри семейства различных эйкозаноидов (простаглин, например, уменьшает сосудосуживающий эффект пептидолейкотриенов [2]), существуют взаимовлияния и внутри семейства лейкотриенов (ЛТА₃ и ЛТА₅, например, предотвращают образование ковалентного комплекса ЛТА₄ с ЛТА₄-гидролазой, препятствуя таким образом образованию ЛТВ₄ и его дальнейшим превращениям [25, 53]). Синтезирован структурный аналог LTD₄ — 4R, 5S, 6Z-2-нор-LTD, который в значительной мере блокирует влияние пептидолейкотриенов на гладкие мышцы бронхов: *in vitro* он снимает эффекты LTD₄ на гладкомышечные клетки легочной артерии морской свинки [32]. Химическая модификация синтетических лейкотриенов пока трудная в практическом отношении задача при синтезе антагонистов рецепторов, но осуществимая с появлением экономически удобных источников выделения достаточного количества лейкотриенов.

Рассматривая фармакологическую коррекцию уровня пептидных лейкотриенов *in vivo*, необходимо помнить о взаимосвязи и взаимозависимости сложных метаболических преобразований в организме. Так, при исследовании действия разобщителей окислительного фосфорилирования (валиномицина, карбанилцианид-4-трифторметоксифенилгидразона и 2,4-динитрофенола), гликолитического фосфорилирования (2-дезоксид-Д-глюкозы) и ингибитора реакций дыхательной цепи (антимицина А) на синтез лейкотриенов в перитонеальных лейкоцитах крысы оказалось, что все ингибиторы в концентрациях, блокирующих продукцию АТФ, ингибируют и синтез лейкотриенов, не влияя на другие ферменты метаболизма арахидоновой кислоты [8]. Большую роль в регуляции синтеза лейкотриена играет и нейроэндокринная система. Появились первые данные о регуляции секреции пептидолейкотриенов нейроэндокринными пептидами: вазоактивный пептид кишечника подавляет их синтез [11].

Фармакологическая коррекция содержания лейкотриенов находится на ранней стадии развития, однако уже полученные данные на пути решения этого вопроса, на наш взгляд, должны привести к созданию мощных и высокоэффективных лекарственных препаратов.

CORRECTION OF THE LEVEL OF PEPTIDE LEUCOTRIENES, ISCHEMIA AND SHOCK MEDIATORS

V. N. Kotsyuruba, A. A. Moibenko

The review generalyzies certain data on application of inhibitors and antagonists of biochemical ways for arachidonic acid conversion.

A. A. Bogomolets Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

1. Белослудцев Ю. Ю., Мякова Г. И., Демин П. М. и др. Новый синтез 5, 8, 11, 14-эйкозатетраеновой кислоты // Биоорг. химия. — 1986. — 12, № 10. — С. 1425—1427.
2. Габриелян Э. С., Акопов С. Э., Мелик-Исразян Ш. С. и др. Влияние лейкотриена E₄ на центральную гемодинамику и сократительную активность сосудов // Бюл. экперим. биологии и медицины. — 1986. — № 4. — С. 438—440.
3. Добросоцкая Л. В., Щербак Н. Г. Лейкотриены // Укр. биохим. журн. — 1984. — 56, № 4. — С. 452—459.
4. Евстигнеева Р. П., Мякова Г. И. Лейкотриены — природные биологические активные метаболиты полиненасыщенных кислот // Успехи химии. — 1986. — 55, вып. 5. — С. 843—878.
5. Паносян А. Г. Каскад арахидоновой кислоты как модулирующая система в механизме действия активных веществ лекарственных растений // Тез. докл. V Всесоюз. биохим. съезда, Киев, 1986, янв. 27—31. М., 1986. — Т. 1. — С. 228.

6. Сагац В. Ф. О роли лейкотриенов при шоке иммунного генеза // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1986.— № 2.— С. 151—154.
7. Aharony D., Dobson P. T., Krell R. D. In vitro metabolism of [³H]-peptide leukotrienes in human and ferret lung: a comparison with the guinea pig // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1985.— 131, N 2.— P. 892—898.
8. Ahnfeldt-Ronne Ian, Olsen Uffe Bang. Leukotriene production in rat peritoneal leukocytes requires intact energy metabolism // Biochem. Pharmacol.— 1985.— 34, N 17.— P. 3095—4000.
9. Bach M. K. Prospects for the inhibition of leukotriene synthesis // Ibid.— 1984.— 33, N 4.— P. 515—521.
10. Bach M. H., Brashler J. R., Smith H. W. et al. 6,9-Deepoxy-6,9(phenylimino)— $\Delta^{6,8}$ -prostaglandin I₁(U-60, 257), a new inhibitor of leukotriene C and D synthesis: in vitro studies // Prostaglandins.— 1982.— 23, N 5.— P. 759—771.
11. Beaubien B. C., Tippins J. R., Morris H. R. Platelet-activating factor stimulation of peptidoleukotriene release inhibition by vasoactive polypeptide // Biochem. et Biophys. Res. Commun.— 1984.— 125, N 1.— P. 105—108.
12. Bisgaard H., Ford-Hutchinson A. W., Charleson S. Production of peptido-lipid leukotrienes in human tear fluid following antigen challenge // Prostaglandins.— 1984.— 28, N 5.— P. 620—622.
13. Broekemeier Kimberly M., Schmid Patricia C., Schmid Harald H. O., Pfeiffer Douglas R. Effects of phospholipase A₂ inhibitors on ruthenium red-induced Ca²⁺ release from mitochondria // J. Biol. Chem.— 1985.— 260, N 1.— P. 105—113.
14. Borgeat P., Samuelsson B. Transformations of arachidonic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Formation of novel dihydroxyeicosatetraenoic acid // J. Biol. Chem.— 1979.— 254, N 5.— P. 2643—2646.
15. Bottoms G., Johnson M., Turek J. et al. Endotoxin-induced eicosanoid production by equine vascular endothelial cells and neutrophils // Fed. Proc.— 1985.— 44, N 5.— P. 1354.
16. Burke J. F., Saad M. H. Metabolism of arachidonic acid by 5-lipoxygenase in guinea pig lung // Prostaglandins.— 1984.— 28, N 5.— P. 609—610.
17. Burke J. A., Levi R., Guo L., Corey E. J. Leukotrienes C₄, D₄ and E₄: Effects on human and guinea pig cardiac preparations in vitro // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1982.— 221, N 1.— P. 235—241.
18. Cashman J. R. Leukotriene biosynthesis inhibitors // Pharmac. Res.— 1985.— N 1.— P. 253—261.
19. Chien K. R., Buja L. M., Willerson J. T. Membrane phospholipid metabolism during myocardial ischemia // Myocardial Ischemia and Lipid Metab. Proc. Int. Soc. Heart Res., Rome, July 4—6, 1983.— New York; London, 1984.— P. 243—250.
20. Chien K. R., Willerson J. T., Buja L., Maximilian. Phospholipid alterations and membrane injury during myocardial ischemia // Adv. Myocardiol. Vol. 5.— New York; London.— 1985.— P. 347—353.
21. Cohen N., Weber G., Banner B. L. et al. Analogs of arachidonic acid methylated at C-7 and C-10 as inhibitors of leukotriene biosynthesis // Prostaglandins.— 1984.— 24, N 4.— P. 553—562.
22. Corey E. J., Cashman J. R., Eckrich T. M., Corey D. R. A new class of irreversible inhibitors of leukotriene biosynthesis // J. Amer. Chem. Soc.— 1985.— 107, N 3.— P. 713—715.
23. Cook J. A., Wise W. C., Halushka P. V. Protective effect of a selective leukotriene (LT) antagonist in endotoxic (LPS) shock // Fed. Soc.— 1985.— 44, N 5.— P. 1574.
24. Denzlinger C., Rapp S., Hagmann W., Keppler D. Leukotrienes as mediators in tissue trauma // Science.— 1985.— 230, N 4723.— P. 330—332.
25. Evans J. F., Nothaniel D. J., Zambori R. J. et al. A poor substrate but a potent inhibitor of rat and human neutrophil leukotriene A₄ hydrolase // J. Biol. Chem.— 1985.— 260, N 20.— P. 10966—10970.
26. Ezra D., Boyd L. M., Feuerstein G., Goldstein R. E. Coronary constriction by leukotriene C₄, D₄ and E₄ in the intact pig heart // Amer. J. Cardiol.— 1983.— 51, N 4.— P. 1451—1454.
27. Ezra D., Feuerstein G., Czaja J. F. et al. Unique coronary vasodilator induction by leukotriene D₄ // Amer. J. Physiol.— 1985.— 249, N 3, pt 2.— P. H698—H702.
28. Fiedler V. B. Reduction of acute myocardial ischemia in rabbits hearts by nafazatrom // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1984.— 6, N 2.— P. 318.
29. Fleisch J. H., Rinkema L. E., Haisch K. D. et al. LY 171883, 1-{2-hydroxy-3-propyl-4-[4-(1H-tetrazol-5-yl)butoxy]phenyl} ethanone, an orally active leukotriene D₄ antagonist // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1985.— 233, N 1.— P. 148—157.
30. Flynn D. L., Rafferty M. F., Boctor A. M. Inhibition of human neutrophil 5-lipoxygenase activity by gingerdione, shogaol, capsaicin and related pungent compounds // Prostagland. Leukotrien. and Med.— 1986.— 24, N 2/3.— P. 195—198.
31. Gillilan S. M., Rooney S. A. Arachidonic acid metabolites stimulate phosphatidylcholine secretion in primary cultures of type II pneumocytes // Biochem. et biophys. acta: Lipids and Lipid Metab.— 1985.— 833 (L 72), N 2.— P. 336—341.
32. Gleason J. G., Ku T. W., McCarthy M. E. et al. 2-Nor-leukotriene analogs: antagonists of airway and vascular smooth muscle effects of leukotriene C₄, D₄ and E₄ // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1983.— 117, N 3.— P. 732—739.
33. Hagmann W., Denzlinger C., Keppler D. Production of peptide leukotrienes in endotoxin shock // FEBS Lett.— 1985.— 180, N 2.— P. 310—313.

34. Hamasaki Y., Tai Hsin-Hsiung. Gossypol, a potent inhibitor of arachidonate 5- and 12-lipoxygenases // *Biochim. et biophys. acta: Lipids and Lipid Metab.*—1985.—834 (L 73), N 1.—P. 37—41.
35. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1975.—72, N 10.—P. 2994—2998.
36. Hammarstrom S., Murphy R. C., Samuelsson B. et al. Structure of leukotriene C. Identification of the amino acid part // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1979.—91, N 4.—P. 1266—1272.
37. Johnson R. A., Morton D. R., Kinner J. H. et al. The chemical structure of prostaglandin X (prostaglyclin) // *Prostaglandins.*—1976.—12.—P. 915—928.
38. Jolly S. R., Lucchesi B. R. Effect of BW 755c in an occlusion-reperfusion model of ischemic myocardial injury // *Amer. Heart J.*—1983.—106, N 1.—P. 8—13.
39. Kerdesky F. A. J., Holms J. H., Schmidt S. P. et al. Eicosatetraenhydroxamates: inhibitors of 5-lipoxygenase // *Tetrahedron Lett.*—1985.—26, N 18.—P. 2143—2146.
40. Kimura Y., Okuda H., Arichi S. Studies on *Scutellariae Radix*. XIII. Effects of various flavonoids on arachidonate metabolism in leukocytes // *Planta med.*—1985.—N 2.—P. 132—136.
41. Koller M., Brom J., Raulf M., Konig W. Cilastatin (MK 0791) is a potent and specific inhibitor of the renal leukotriene D₄-dipeptidase // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1985.—131, N 2.—P. 974—979.
42. Koller M., Konig W., Brom J. et al. Functional characteristics of leukotriene C₄- and D₄-metabolizing enzymes (γ-glutamyl transpeptidase, dipeptidase) within human plasma // *Biochim. et biophys. acta: Lipids and Lipid Metab.*—1985.—836 (L75), N 1.—P. 56—62.
43. Koshihara Y., Neichi T., Murota S. I. et al. Caffeic acid is a selective inhibitor for leukotriene // *Biochem. and Biophys. acta.*—1984.—792, N 1.—P. 92—97.
44. Kuo C. G., Lewis M. T., Jakschik B. A. Leukotriene D₄ and E₄ formation by plasma membrane bound enzymes // *Prostaglandins.*—1984.—28, N 6.—P. 929—938.
45. Lefer A. M. Eicosanoids as mediators of ischemia and shock // *Fed. Proc.*—1985.—44, N 2.—P. 275—280.
46. Lefer A. M. Leukotrienes as mediators of ischemia and shock // *Biochem. Pharmacol.*—1986.—35, N 2.—P. 123—127.
47. Marcinkiewicz E., Duniec Z., Robak J. Salasozulfarydine and non-steroidal antiinflammatory drugs do not inhibit soybean lipoxygenase // *Biochem. Pharmacol.*—1985.—35, N 1.—P. 148—149.
48. Masters D. J., Spruce K. E., Vickers V. C., McMillan R. M. Measurement of arachidonate metabolism using cyanopropyl minicolumns: effects of cyclo-oxygenase and lipoxygenase inhibitors // *Brit. J. Pharmacol.*—1985.—84, Suppl. 45.
49. Michelassi F., Landa L., Hill R. D. et al. Leukotriene D₄: A potent coronary artery constrictor associated with impaired ventricular contraction // *Science.*—1982.—217, N 4562.—P. 841—843.
50. Misra R. N. Synthesis of methylene cyclopropane analogs of arachidonic acid. Potential mechanism-based inhibitors of leukotriene biosynthesis // *Tetrahedron Lett.*—1985.—26, N 16.—P. 1973—1976.
51. Mullane K. M., Moncada S. The salvage of ischaemic myocardium by BW 755c in anaesthetized dogs // *Prostaglandins.*—1982.—24, N 2.—P. 255—266.
52. Murphy R. C., Hammarstrom S., Samuelsson B. Leukotriene C. A slow-reacting substance from murine mastocytoma cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1979.—76, N 9.—P. 4275—4279.
53. Nathaniel D. L., Evans J. F., Leblanc Y. et al. Leukotriene A₅ is a substrate and an inhibitor of rat and human neutrophil leukotriene A₄ hydrolase // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1985.—131.—P. 827—835.
54. Ohmori K., Ishii H., Kubota T. et al. Inhibitory effects of oxatomide on several activities of SRS-A and synthetic leukotrienes in guinea-pigs and rats // *Arch. Int. Pharmacodyn.*—1985.—275.—P. 139—150.
55. Panzenbeck M. J., Kaley G. Leukotriene D₄ reduces coronary blood flow in the anaesthetized dog // *Prostaglandins.*—1983.—25, N 5.—P. 661—669.
56. Reddanna P., Rao K., Reddy C. C. Inhibition of 5-lipoxygenase by vitamin E // *FEBS Lett.*—1985.—193, N 1.—P. 39—43.
57. Robinson C., Holgate S. T. Modulation of arachidonic acid metabolism in dispersed human lung cells by the inhibitor of leukotriene formation U-60, 257 (Piriprost) // *Prostaglandins.*—1984.—28, N 5.—P. 648—657.
58. Roth D. M., Lefer A. M. Studies of the mechanism of leukotriene induced coronary artery constriction // *Ibid.*—1983.—26, N 4.—P. 573—581.
59. Samuelsson B., Borgeat P., Hammarstrom S., Murphy R. C. Introduction of a nomenclature: leukotrienes // *Ibid.*—1979.—17, N 6.—P. 785—793.
60. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation // *Science.*—1983.—220, N 4597.—P. 568—575.
61. Sirois P. Pharmacology of the leukotrienes // *Adv. Lipid Res.*—1985.—21.—P. 79—101.
62. Summers J. B., Mazdiyashi H., Holms J. H. et al. Hydroxamic acid inhibitors of 5-lipoxygenase // *J. Med. Chem.*—1987.—30, N 3.—P. 574—580.
63. Wagner H., Fessler B., Geyer B. et al. 5-Lipoxygenase inhibitors from medicinal plants // *Planta med.*—1986.—N 6.—P. 549—550.