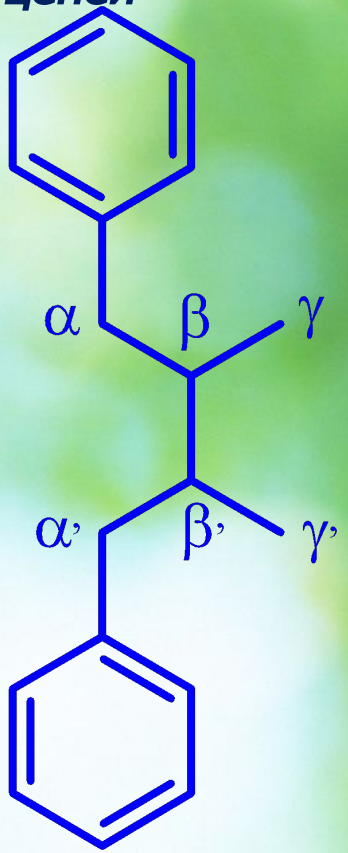
ИННОВАЦИОННАЯ ИДЕЯ:

НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА ЛИГНАНОВ – ПРИРОДНЫХ ФИТОЭСТРОГЕНОВ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ГОРМОНОПОДОБНЫХ И АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЯГКОГО ДЕЙСТВИЯ

Болезни излечивает природа, врач только помогает ей

Гиппократ

ЛИГНАНЫ
природные фенольные вещества, производные димеров фенилпропанового ряда (C_6 — C_3), соединенных между собой С — С-связями между средними атомами углерода боковых цепей



Разнообразие лигнанов обусловлено:

- **расположением фенильных ядер и степенью их насыщенности**
- **степенью насыщенности боковых цепей**
- **степенью окисленности γ-углеродных атомов.**

Лигнаны довольно широко распространены в растительном мире, особенно часто встречаются в семействе сосновых, барбарисовых, сложноцветных, аралиевых и др. В растениях лигнаны находятся в растворенном виде в жирном и эфирном маслах, смолах. Многие из них обладают ценными фармакологическими свойствами: противоопухолевыми (подофиллотоксин из подофилла щитовидного), противомикробными (арктиин из лопуха обыкновенного), стимулирующими и адаптогенными (схизандрин из лимонника китайского и сирингарезинол из элеутерококка колючего) и др.

ФИТОЭСТРОГЕНЫ ЛИГНАНОВОГО РЯДА В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Около 300 пищевых продуктов в том или ином количестве содержат фитоэстрогены лигнанового ряда.

Наиболее изученные лигнаны *энтеродиол* и *энтеролактон* являются продуктами осуществляющегося под воздействием микробов кишечника метаболизма их предшественников – *секоизоларицирезинола* и *метайрезинола*, находящихся преимущественно в наружном слое зерен, особенно пшеницы, ржи и риса, пищевых растительных волокнах, семенах льна, орехах, в некоторых ягодах, фруктах (вишне, яблоках) и овощах (чесноке, петрушке, моркови и др.)

ФИТОЭСТРОГЕНЫ

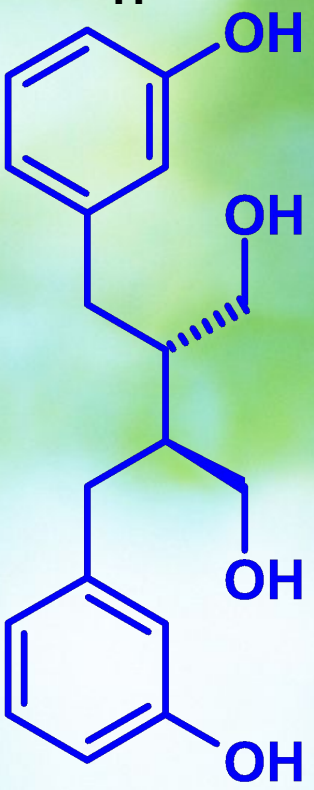
являются перспективными для изучения их свойств и внедрения в клиническую практику по следующим причинам:

- доказана их слабовыраженная, но достаточная эстрогенная активность, что позволяет включать фитоэстрогены в схемы заместительной гормональной терапии у пациенток со сниженным эстрогенным фоном в результате возрастных процессов
- фитоэстрогены дают противоопухолевый эффект в отношении гормонозависимых новообразований органов женской репродуктивной системы за счет их способности ингибировать активность ряда ферментов (тирозинкиназы и других протеинкиназ, ароматазы)
- действие фитоэстрогенов на организм человека не ограничивается влиянием на репродуктивную систему. Почти все они являются сильными антиоксидантами, обладают бактерицидными и фунгицидными свойствами

ЭНТЕРОДИОЛ

перспективный представитель фитоэстрогенов:

Фармакологическое действие: блокировка эндогенных эстрогенов, антиоксидант

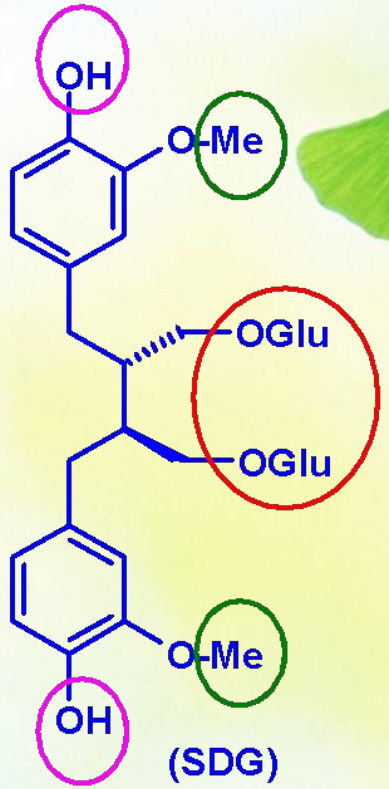


Название ИЮПАК: ***(2R,3R)-2,3-бис[(3-гидроксифенил)метил]бутан-1,4-диол***
Регистрационный номер CAS: ***80226-00-2***

Синонимы: ***энтеродиол, (-)-энтеродиол, Арбо 9, CCRIS 8460, CHEBI: 544560, CID115089, LS-188 784, C18166, 1,4-бутандиол, 2,3-бис((3-гидроксифенил) метил), (2R,3R)-1,4-бутандиол, 2,3-бис((3-гидроксифенил)метил)-(R-(R*,R*)), 80226-00-2, 81495-77-4***

Молекулярная формула: ***C18H22O4***
Молекулярный вес: ***302,364880 [г / моль]***

ОБРАЗОВАНИЕ ЭНТЕРОДИОЛА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА



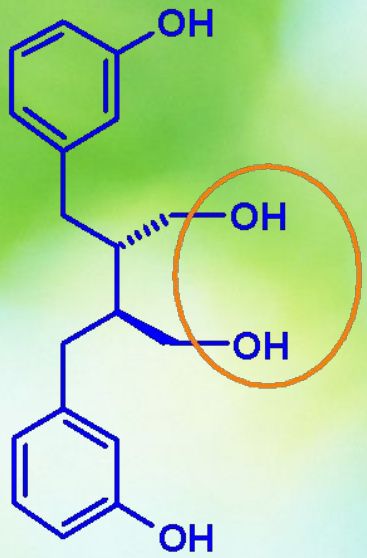
(SDG)

секоизоларицирезинол

B. methylotrophicum DSM 3468
E. callanderi DSM 3662
E. limosum DSM 20543
P. productus DSM 2950
P. productus DSM 3507
P. productus SECO-Mt75m3

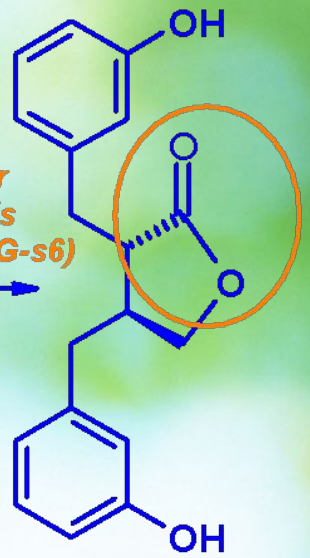
C. scindens DSM 5676
Eggerthella lenta DSM 2243
Eggerthella lenta SECO-Mt75m2

C. ramosum DSM 1402
C. cocleatum DSM 1551
C. saccharogumia SDG-Mt85-3Db
Bacteroides ovatus SDG-Mt-85 3Cy
Bacteroides fragilis SDG-Mt-85 4C
Bacteroides fragilis SDG-MT-85 5B
Bacteroides disteroides DSM 20701



энтеродиол

Lactonifactor longoviformis (ED-Mt61/PYG-s6)



энтеролактон

ПРИМЕНЕНИЕ:
На сегодняшний день в продаже существует значительное количество БАДов на основе растительного сырья, содержащего фитоэстрогены

Терапевическое воздействие фитоэстрогенов, обладающих широким спектром фармакологического действия на организм человека контролируется в основном с помощью специально подобранной диеты

Что сдерживает разработку лекарственных препаратов на основе фитоэстрогенов?

В самых сильных болезнях нужны и средства самые сильные, точно применяемые

Гиппократ

ВЫДЕЛЕНИЕ фитоэстрогенов из природных источников затруднительно и малоэффективно: содержание лигнанов в растительном сырье составляет 300 мг/100 г.

Последовательное выделение фитоэстрогенов из растительного сырья

Сбор и обработка растительного сырья

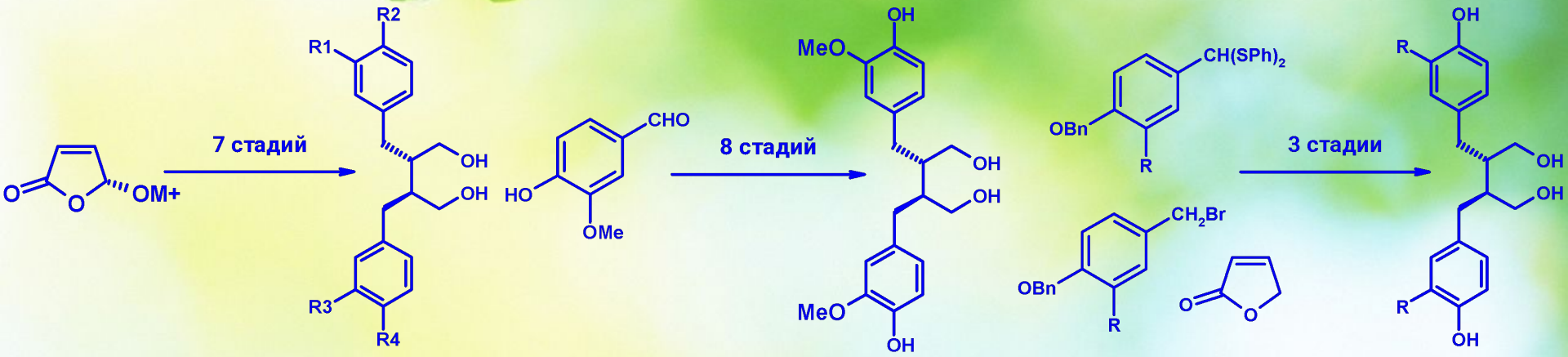
экстракция

Многократная очистка от близких по химическому составу соединений

СУЩЕСТВУЮЩИЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА ФИТОЭСТРОГЕНОВ:

в настоящее время являются сложными, многостадийными и дорогостоящими процессами

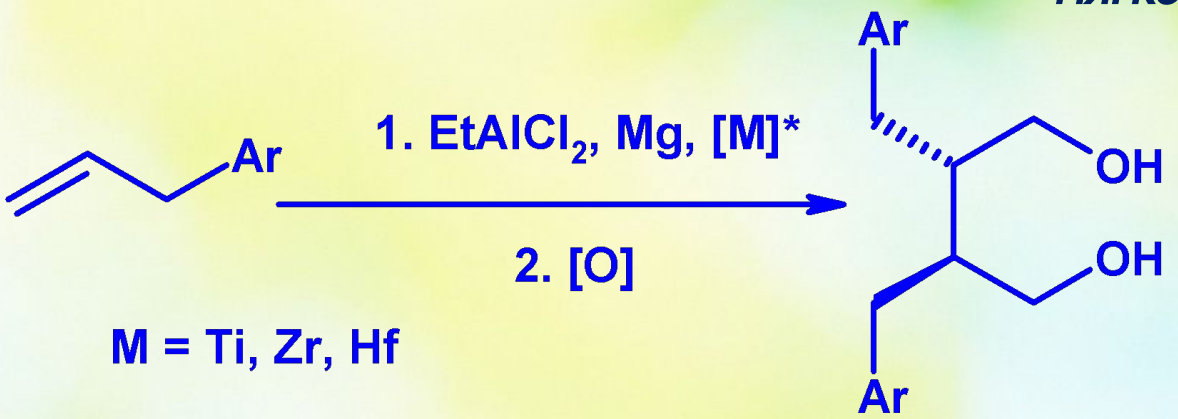
Taru H. Makela, Kristiina T. Wahala, Tapio A. Hase // Steroids 65 (2000) 437–441].



V. Oeveren A, Jansen JFGA, Feringa BL // J Org. Chem, 1994, 59(20) 5999-6007

Q. Wang, Y. Yang, Y. Li, W. Yu, Z.J. Hou // Tetrahedron 62 (2006) 6107–6112

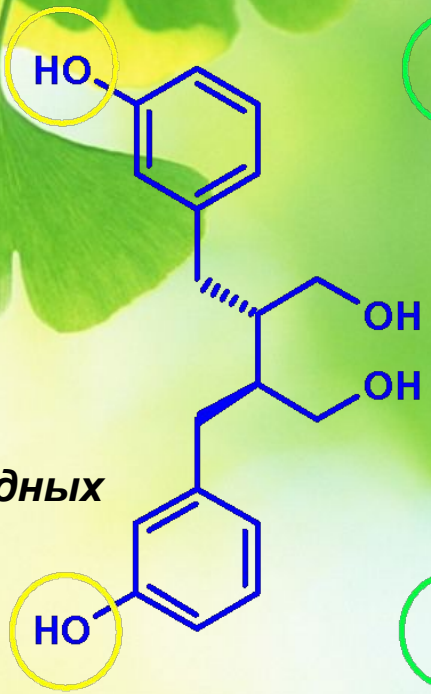
ЦЕЛЬ РАБОТЫ:
разработка однореакторного способа получения природного фитоэстрогена - энтеродиола и его аналогов в реакции каталитического циклометаллирования аллилбензолов для производства гормоноподобных и антиоксидантных препаратов мягкого действия



M = Ti, Zr, Hf

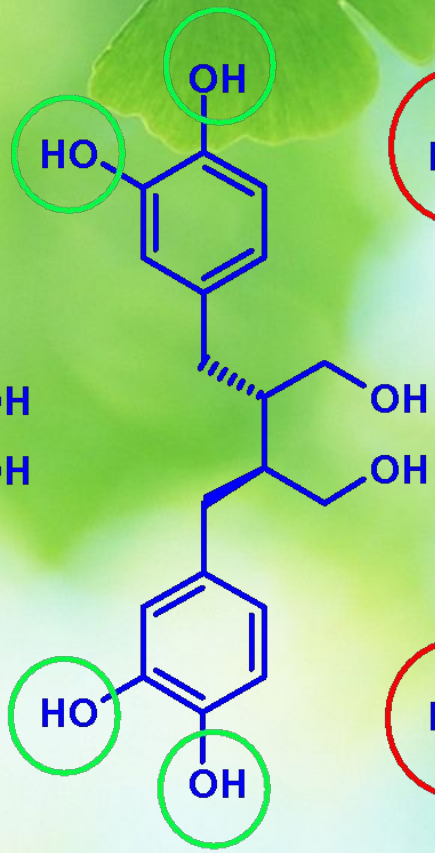
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ:

Будет разработан однореакторный способ синтеза природных фитоэстрогенов



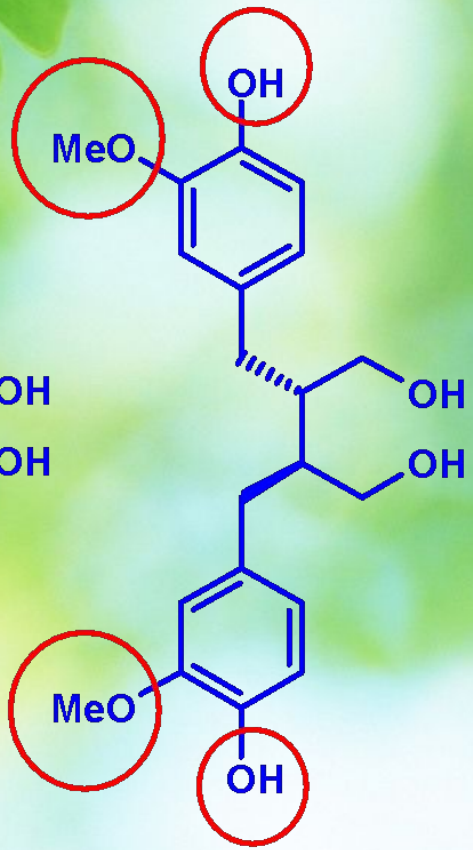
энтеродиол

(P. Eklund at al.
Org. Lett, 2003, 491)



дигидроксиэнтеродиол

(T.H.Makrla at al.
Steroids 2000, 437)

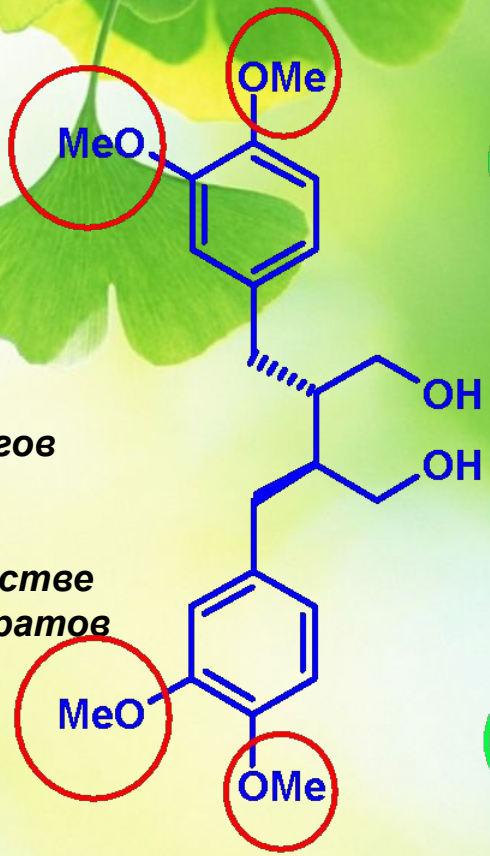


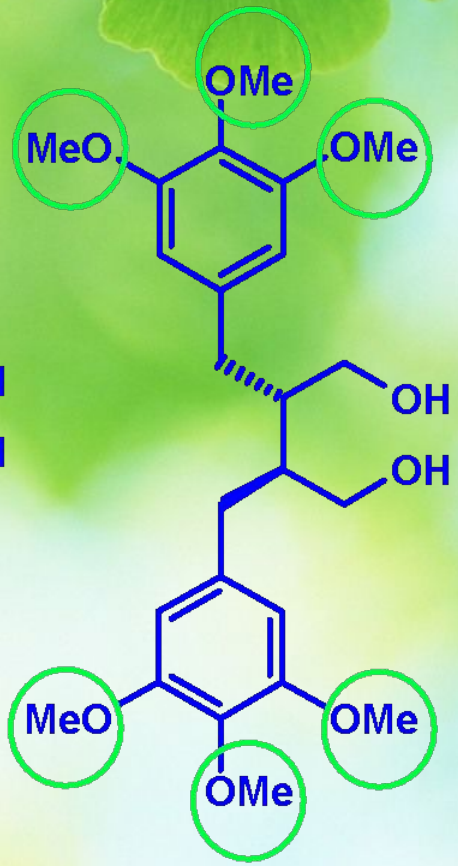
секоизоларицирезинол

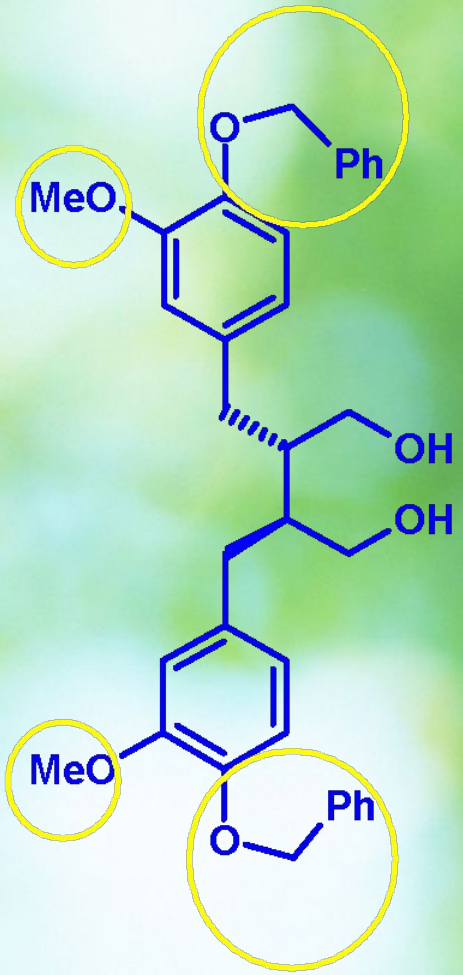
(Q.Wang at al.
Tetrahedron, 2006, 6107)

ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ:

Будет разработан однореакторный способ синтеза аналогов природных фитоэстрогенов, перспективных в качестве лекарственных препаратов







РЕАЛИЗАЦИЯ ИДЕИ позволит осуществить однореаторный синтез фитоэстрогенов , а прогнозируемое и грамотное применение их в медицине, позволит внедрить их в производство гормоноподобных и антиоксидантных препаратов мягкого действия, перспективных в лечении и профилактике опухолевых, сердечно-сосудистых и др. заболеваний

Будущее принадлежит медицине профилактической

Николай Пирогов

Благодарю за внимание!

Больного нельзя вылечить с помощью одного только здравого смысла

Эльза Триоле