

თამარ კორინთელი<sup>1</sup>, ნანა გორგასლიძე<sup>2</sup>, ლია ნადირაშვილი<sup>1</sup>,  
გიორგი ერქომაიშვილი<sup>1</sup>, მალხაზ გეთია<sup>1</sup>

### მცენარეული პროტეაზები, მათი თვისებები და თერაპიული გამოყენება

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სოციალური და კლინიკური ფარმაცის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

TAMAR KORINTELI<sup>1</sup>, NANA GORGASLIDZE<sup>2</sup>, LIA NADIRASHVILI<sup>1</sup>,  
GIORGI ERKOMASHVILI<sup>1</sup>, MALKHAZ GETIA<sup>1</sup>

### PLANT PROTEASES, THEIR PROPERTIES AND THERAPEUTIC USE

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, department of Phytochemistry; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy

### SUMMARY

*Plant enzymes have a wide range of therapeutic activity and are characterized by minor side effects. Especially important are proteases that are actively used in medicine. They accumulate in a plant's latex and are characterized by stability and high proteolytic activity. Among them, the most widely studied are the enzyme papain, which is obtained from the fruit of the unripe Papaya plant (*Carica papaya*) and bromelain from the stem and fruit of pineapple (*Ananas comosus*). There are different ways of isolating and purifying these enzymes, as well as various methods of chemical modification for their quality improvement. The present review article describes the characterization of plant proteases, various methods of their obtaining and modification, their therapeutic significance and the existing literature on the given topic.*

**Keywords:** Papain, bromelain, plant enzymes, proteases.

მცენარეებში პროტეოლიზური ფერმენტები ჩართული არიან მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ პროცესებში, როგორცაა, ფოტოინჰიბირება, ფოტომორფოგენები თესვებში, მეიოზი, ემბროგენები, კუტიკულის დეპოზიცია, ქლოროპლასტის ბიოგენები და ა.შ. მცენარეებში პროტეაზები ცილების ამინომჟავებად დაშლის პროცესში მონაწილეობენ [1].

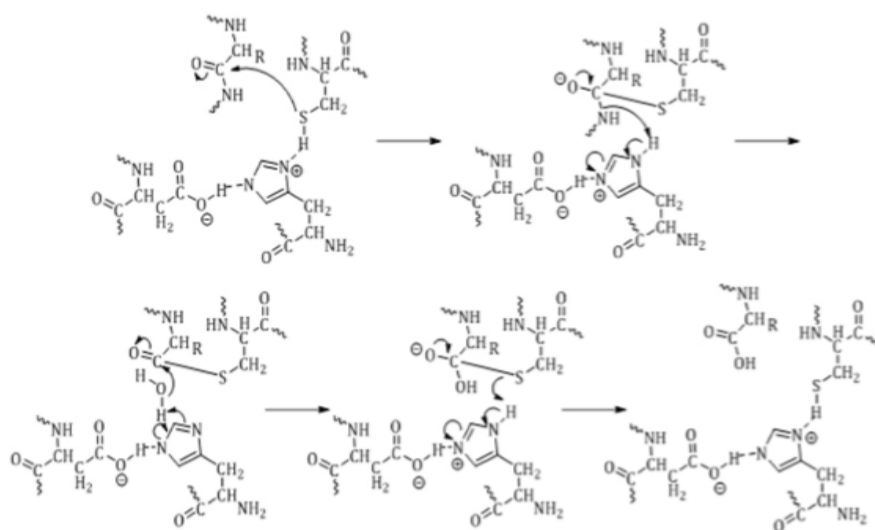
ქიმიური რეაქციების სხვადასხვა სიჩქარეებით ერთდროული ურთიერთშეთანხმებული მიმდინარეობა განაპირობებს უჯრედის სასიცოცხლო პროცესებს. ქიმიური პროცესების სიჩქარე სხვადასხვანაირად იცვლება და შესაბამისად, უჯრედი ერთი მდგომარეობიდან მეორეში გადადის, რაც შეიძლება იყოს გამონეწეული მასში მიმდინარე პათოლოგიური ცვლილებით.

ასეთი ცვლილებების პროცესი ზედმინევიან შეთანხმებულია ერთმანეთთან. მკვლევარები აღნიშნავენ, რომ რეაქციების სიჩქარეთა ცვლილებები ხორციელდება ე.წ. მარეგულირებელი ფერმენტების საშუალებით. ფერმენტები, როგორც ბიოლოგიური კატალიზატორები, მონაწილეობენ ცოცხალ ორგანიზმში მიმდინარე ბიოქიმიურ რეაქციებში. განსაკუთრებული ადგილი უკავიათ პროტეოლიზურ ფერმენტებს. ცნობილია, რომ პროტეაზა ამინომჟავების პეპტიდური ბმების გამო წარმოადგენს მაღალმოლეკულური წონის შენაერთს [2].

მცენარეების 20 სხვადასხვა ოჯახის 15-დან 20-მდე სახეობა წარმოქმნის პროტეოლიზურ ფერმენტს რძენვენის სახით, რომელთაც მაღალი სტაბილურობა და პროტეოლიზური აქტივობა აქვთ [3].

მცენარეული პროტეაზების უმეტესობა მიეკუთვნება ჰიდროლაზების კლასს. ჰიდროლაზები მონაწილეობენ სხვადასხვა ნაერთის ჰიდროლიზის პროცესში, რის გამოც ბევრი მათგანი მონაწილეობს საკვებში შემავალი პოლისაქარიდების, ცხიმების, ცილებისა და ნუკლეინმჟავების დეგრადაციის პროცესში. ჰიდროლიზის შედეგად წარმოქმნილი ნივთიერების ერთი ნაწილი წყლის მოლეკულის წყალბადს უერთდება, მეორე ნაწილი კი ჰიდროქსილს [2]. შიდა (ენდოპეპტიდაზებისთვის), N-ტერმინალური (ამინოპეპტიდაზებისთვის), ან C-ტერმინალური (კარბოქსიპეპტიდაზებისთვის) პროტეაზები პეპტიდური ბმების გახლეჩვის შემდეგ ახდენენ სუბსტრატის პეპტიდური ბმის კარბონილურ ჯგუფის პოლარიზაციას ჟანგბადის ან მთლიანი ოქსიანიონის სტაბილიზაციის მეშვეობით.

პროცესის შედეგად ნახშირბადატომი მზადაა გააქტიურებულ ნუკლეოფილთან ერთიერთქმედებისთვის. სამკურნალო მცენარეების პროტეაზები ამას ახორციელებენ ცისტეინ პროტეაზას ჰიდროლიზის მოქმედების მექანიზმით. პროცესის დროს კარბონილ ჯგუფის პეპტიდურ ბმაზე მოქმედებს ცის თიოლი. კარბონილის ჯგუფის უანგზადის ელექტრონების პეპტიდური ბმის განწყვეტით და წყლის აქტიური ჩართულობით პროტეაზასაგან ცილა გამონთავისუფლდება [4,5].



სურ. 1. ცისტეინ პროტეაზას ჰიდროლიზის მოქმედების მექანიზმი [6,7].

პროტეაზა	წყარო
აქტინილინი	კივი ( <i>Actinidia deliciosa</i> )
ბრომელაინი	ანანასი ( <i>Ananas comosus</i> )
კარდოზინი	არტიშოკი ( <i>Cynara cardunculus</i> )
კურკუმიზინი	ნესვი ( <i>Cucumis melo</i> )
ფიციკინი	ლეღვი ( <i>Ficus carica</i> )
ორიზასინი	ბრინჯი ( <i>Oryza sativa</i> )
პაპაინი	პაპაია ( <i>Carica papaya</i> )
ფიტეისინი	ქერი ( <i>Hordeum vulgare</i> )
ზინგიპაინი	ჯინჯერი ( <i>Zingiber officinale</i> )

ცხრილი N1: ზოგიერთი მცენარეული პროტეაზა და მათი წყარო [8,9].

მცენარეულ ცისტეინ პროტეაზებს, კონკრეტულად, ფერმენტებს რომლებიც მიიღება *Carica papaya*-დან (პაპაინი, ქიმოპაპაინი, კარიკაინი, გლიცილ ენდოპეპტიდაზა) და *Ananas comosus*-დან (ნაყოფის ბრომელაინი, ღეროს ბრომელაინი, ანანაინი, კომოსაინი) გააჩნიათ თერაპიული აქტივობა, რომელიც განპირობებულია ფართო სპექტრის ცილების სუბსტრატების, pH-ის და ტემპერატურის მიმართ ძლიერი პროტეოლიზური აქტივობით.

პაპაია (*Carica papaya*) გავრცელებულია ტროპიკულ და სუბტროპიკულ ზონებში (ინდოეთი, ცენტრალური ამერიკა, ჩინეთი, ვიეტნამი). შესაბამისად, რძენვენის შემადგენლობაც განსხვავებულია. მიღებული რძენვენის მშრალი მასის 40%-ს წარმოადგენენ ფერმენტები, ცისტეინ პროტეაზები, პაპაინი, ქიმოპაპაინი, კარიკაინი და გლიცილ ენდოპეპტიდაზა. ფერმენტები გროვდებიან და აქტიურდებიან, როდესაც რძენვენი გამოიყოფა მცენარიდან. რძენვენი მიიღება უმნიშვარი, მაგრამ თითქმის მომწიფებული პაპაიდან (15%), მისი კანის დაჭრის შედეგად გადმოსული რძენვენის შეგროვებით. რძენვენის შეგროვება ხდება დილით ადრე. ფოლადის საჭრელით კეთდება 2 ან 3 ვერტიკალური ჭრილი, 1-2 მმ სიღრმეზე [10].

ATPS-სა და Sephadex G-75-ზე დამყარებული მეთოდები, რომლებიც მოიცავენ რამდენიმე პრობის პროცედურას, ფართოდ გამოიყენება პაპაინის იზოლაციისა და გასუფთავებისთვის.

ფერმენტული აქტივობის ოპტიმიზაციისთვის, ხშირად, მიმართავენ ტიროზინის და Z-Gly-pNP მეთოდებს [11].

ავტორები თავიანთ კვლევებში პაპაინის კეთილხარისხოვნების გასაუმჯობესებლად ჩატარებული ქიმიური მოდიფიკაციის რეაქციების უპირატესობის შესახებ აღნიშნავენ. პაპაინის ქიმიური მოდიფიკაცია ხორციელდება წყალში ხსნად, ბიოშეთავსებად და ბიოდეგრადირებად პოლიმერთან – დაჟანგულ დექსტრანთან (ალდეჰიდდექსტრანთან) და L-ლიზინის ფუძეზე შექმნილ სინთეზურ ბიოდეგრადირებად პოლიმერებთან (პოლი-ამიდ 4-lys და პოლიურეთანი) კონიუგაციით. ამ პოლიმერებით მოდიფიცირებულ პრეპარატებს, აღმოაჩნდათ მაღალი სტაბილურობა ნატიურ პაპაინთან შედარებით და შენარჩუნებული ჰქონდათ საკმაოდ მაღალი პროტეოლიზური აქტივობა [12].

პაპაინს ნაყოფიდან მიღებული პაპაინის ქარვის მუჟავას ანჰიდრიდით მოდიფიცირება ზრდის პაპაინის პროტეოლიზურ აქტივობას და სტაბილურობას. სუქცინირებული პაპაინი აქტიურია სხვადასხვა ორგანულ გამხსნელებში [13].

ქიტოზანით იმობილიზაცირებული და გლუტარალდეჰიდით გააქტივებული პაპაინის თერმული სტაბილურობა საწყისთან შედარებით საგრძობლად იზრდება [14].

პაპაინის ორი ხვადასხვა ანჰიდრიდით, ვაშლის მუჟავას და პოლი-ვაშლის მუჟავას რეაგენტით ქიმიურად მოდიფიცირებული პაპაინის pH 6.0-ნიშნულიდან გადადის 9.0-მდე. ამ დროს თერმული სტაბილურობა და ტუტე გარემოსადმი რეზისტენტობა, შედარებით, გაუმჯობესებულია [15].

პაპაინის ძლიერი ანტი ანგიოგენური ეფექტის [16] გამო შესწავლილია პაპაინისა და ბრომელაინის სიმსივნის საწინააღმდეგო კომპლექსური მოქმედება [17]. პაპაინი ხელს უწყობს ჭრილობიდან დაზიანებული ქსოვილის მოცილებას, ასტიმულირებს ჭრილობის შეხორცებისა და ქსოვილის რეგენერაციის პროცესებს. ჭრილობის pH-ის შემცირების გზით ხელს უშლის მიკროორგანიზმების გამრავლებასა და შედეგად ანთების განვითარებას [18].

ახალი პაპაინის შემცველი ელასტიური ლიპოსომა გამოიყენება ჰიპერტროფული შრამების სამკურნალოდ [19]. იგი გამოიყენება სტომატოლოგიაში, ხელს უწყობს კარიესული კბილის ქსოვილების განახლებას, ასევე, ინფიცირებული ქსოვილის მოცილებას. აგრეთვე, მუცის კარიესის სამკურნალო გელებში, როგორც ანტიბაქტერიული და ანთების საწინააღმდეგო ნივთიერება [20]. შესწავლილია პაპაინის და ბრომელაინის ეფექტი ოსტეოართრიტის მქონე პაციენტებში. კვლევამ აჩვენა, რომ ეს ფერმენტები მნიშვნელოვნად ამცირებენ ტკივილს და მათი ხანგრძლივი გამოყენება არ ახდენს დამაზიანებელ გეგავლენას ღვიძლზე და თირკმლებზე [21]. *In vitro* ექსპერიმენტმა აჩვენა, რომ პაპაინს აქვს ნაწილობრივი გავლენა კუჭის მუჟავიანობასა (pH 1.8) და პეპსინის დეგრადაციაზე [22].

ანანასის (*Ananas comosus*), როგორც სამკურნალო მცენარის გამოყენება რამდენიმე ქვეყანაში უძველესი დროიდან ხდება, ხოლო, ბრომელაინი, როგორც ნივთიერება, 1876 წლიდანაა ცნობილი [23].

ბრომელაინის ექსტრაქტის გამოყოფა ხდება ნაყოფის რბილობიდან და კანიდან და მისი გასუფთავება სხვადასხვა საფეხურზე. შესწავლილია ბრომელაინის გასუფთავების სხვადასხვა სახის ტექნიკა: სითხე-სითხე ექსტრაქცია, ორფაზიანი წყლიანი სისტემის გამოყენებით; ულტრაფილტრაცია; დალექვა და ქრომატოგრაფია [24].

ბრომელაინის ფიზიკური, ქიმიური და ფარმაკოლოგიური თვისებების გასაუმჯობესებლად მასზე ჩატარებულია ქიმიური მოდიფიკაციების რეაქციები.

ჩატარდა ანანასიდან ბრომელაინის იზოლაცია იმობილიზაციის პროცესთან ერთად. ფერმენტის მოდიფიკაცია წარმართა ტრისილ-აგაროზის რეაგენტით. აღმოჩნდა, რომ იმობილიზებულ ფერმენტებს, თავისუფალ ფერმენტებთან შედარებით, დაბალი აქტივობა გააჩნია. მაგრამ, შეუძლია მრავალჯერადი მოქმედება და პრე ინკუბაციურ პირობებში გაცხელებისას, უფრო სტაბილურია [25].

ვაშლისმუჟავას და პოლი-ვაშლმუჟავას ანჰიდრიდით ღეროს ბრომელაინის ქიმიური მოდიფიკაციის შემდეგ, გაიზარდა თერმული სტაბილურობა და ტუტე გარემოს მიმართ რეზისტენტობა [26]. ბიფუნქციონალური ნაერთი გლუტარალდეჰიდით მოდიფიცირებული ბრომელაინი გაცხელების შემდეგ უფრო მდგრადია [6].

ბრომელაინს გააჩნია ანტითრომბული და ფიბრინოგენული მოქმედება [27], ასევე, იგი ხელს უწყობს ანტიბიოტიკების შეწოვას [28]. ექსპერიმენტით დადგენილია ანტაციდური მოქმედება

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში [29]. კვლევებში აღნიშნულია, რომ ბრომელაინის როგორც ორალური ფერმენტის გამოყენება ონკოლოგიურ პაციენტებში [30]. ბრომელაინის, ტრიფსინის, რუტინის კომბინაციის დიკლოფენაკთან შედარებითი ექსპერიმენტით, 103 პაციენტზე, მუხლის ოსტეოართროზის სამკურნალოდ, მკურნალობის 6 კვირის შემდეგ, შედეგი დაახლოებით თანაბარი იყო [31]. ოსტეოართროზის პათოგენეზზე მნიშვნელოვანი ეფექტი გააჩნია ბრომელაინს [32]. როგორც ანთების საწინააღმდეგო საშუალებას ბრომელაინს გააჩნია ორმაგი პირდაპირი და არაპირდაპირი მოქმედება. არაპირდაპირი - ფერმენტებზე მოქმედებით გამოიხატება. ცნობილია, რომ ბრომელაინი მოქმედებს კინინების სისტემაზე, როგორც შერჩევითი მედიატორი და იწვევს ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს. მნიშვნელოვანია ბრომელაინის ანთების საწინააღმდეგო, ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტი, რომელიც განპირობებულია თრომბოქსანების და პროსტაგლინინების ბიოსინთეზზე შერჩევითი მოქმედებით [27]. ბრომელაინის დამწვრობის საწინააღმდეგო მოქმედება ასახულია მეცნიერების შრომებში [33].

სხვა სამკურნალო ნივთიერებებთან შედარებით, მცენარეული პროტეაზები გამოირჩევიან ნაკლები გვერდითი ეფექტებით. შესაბამისად შექმნილია სხვადასხვა დაავადებაზე მოქმედი პროტეოლიზური პრეპარატები, რომლებიც გამოიყენება კომპლექსური თერაპიის დროს ქირურგიაში. ოპერაციის შემდგომი მდგომარეობის მკურნალობაში (ანთება, თრომბოზი და შეშუპება), მებორცებითი დაავადების პროფილაქტიკა, ოპერაციის შემდგომი ლიმფური შეშუპებების მკურნალობისათვის და პროფილაქტიკისათვის ტრავმატოლოგიაში: სშირად გამოიყენება მოტეხილობის, ამოვარდნილობის, დაჟეჟილობის, მყესების დაჭიმვის და განწყვეტის, დამწვრობის დროს. ანგიოლოგიაში: ზედაპირული ვენების მწვავე თრომბოზების და თრომბოფლებიტების, პოსტთრომბოფლებიტური დაავადების მკურნალობაში, ენდარტერიტის და ქვედა კიდურების არტერიების მალბლიტირებელი ათეროსკლეროზის, რეციდიული ფლებიტის პროფილაქტიკასა და მკურნალობაში. უროლოგიაში შარდ-სასქესო ტრაქტის მწვავე და გამწვავებული ანთებების ცისტიტის, ურეთრიტის, ცისტოპიელიტის, პროსტატიტის სამკურნალოდ. გინეკოლოგიაში მწვავე და ქრონიკული ანთებითი დაავადებების (ადნექსიტი, სალპინგოოფორიტი); მასტოპათიის, კლიმაქტერიული პერიოდის გამწვავების სამკურნალოდ. გამოიყენება, ასევე, ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპიის გართულებების გამოხატულებისა და სიხშირის შემცირებისათვის. კარდიოლოგიაში, როგორც მიოკარდის ინფარქტის შემდგომი მდგომარეობის (სისხლის რეოლოგიური თვისებების გაუმჯობესება), გულის იშემიური დაავადების დროს. გასტროენტეროლოგიაში: მწვავე ჰეპატიტი, ქრონიკული ჰეპატიტის გამწვავების შემთხვევებში. რევმატოლოგიაში რევმატოიდული ართრიტის გამწვავების, ბეხტერევის დაავადების დროს, რეაქტიული ართრიტის, ოსტეოართროზის გამწვავების პერიოდში, რბილი ქსოვილების რევმატიზმის დროს, ნევროლოგიაში კი გაფანტული სკლეროზის სამკურნალოდ [34].

თსსუ იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტის ფიტოქიმიის დეპარტამენტის ფერმენტოლოგიის მიმართულებაში, პაპაიას მშრალი რძენეგნიდან შემუშავებულია პრეპარატი კარიპაზიმი, რომელიც გამოიყენება ქირურგიაში - III ხარისხის დამწვრობების დროს ფუფხის მოცილების დასაჩქარებლად და ჭრილობებში გრანულაციური ქსოვილის ჩირქოვან-ნეკროზული ნარჩენებისაგან მოსაშორებლად; ნევროლოგიაში - ხერხემლის ოსტეოქონდროზი, როგორცაა მალთაშუა ხრტილების (დისკოების) თიაქრები და დისკოგენური რადიკულიტები, შმორლის თიაქარი, აგრეთვე თითების პოსტტრავმატული კონტრაქტურები, სხვადასხვა წარმოშობის კელოიდური ნაწიბურები, მსხვილი სახსრების ართროზო-ართრიტები, მხრისა და ბეჭის პერიართრიტი, ცერებრული (მათ შორის ოპტოხიაზმური) და სპინალური არაქნოიდიტები, სახის ნერვის ნევრიტი; სტომატოლოგიაში - ქრონიკული პერიოდონტიტები, პულპიტები, გინგივიტები, პაროდონტოზები, აფთოზური და წყლულოვან-ნეკროზული სტომატიტები [35]. ამავე ინსტიტუტის მეცნიერების მიერ პაპაიას პროტეოლიზური აქტივობის საფუძველზე პაპაიასაგან შემუშავდა ორი ახალი წამლის ფორმა, კარიპაზიმის მალამო - GE 400 და კარიპაზიმის გელი - GE400, რომლებიც გარეგანი გამოყენების პროტეოლიზური საშუალება, არღვევს ნეკროზულ ქსოვილს, ათხელებს ბლანტ ექსუდატებს და თრომბებს. გამოიყენება სხვადასხვა ნევროლოგიური დაავადების თავიდან ასაცილებლად და ფიზიოლოგიური მდგომარეობის გასაუმჯობესებლად: სხვადასხვა წარმოშობის კელოიდური ნაწიბურების; სხვადასხვა სახის დეგენერაციული - დისტროფიული დაავადებების, ოსტეოართროზის, ართროზის, სპონდილოზის სამკურნალოდ შემანარჩუნებელი თერაპიისათვის [36].

ინსტიტუტში მიმდინარეობს პაპაინისა და ბრომელაინის ფიზიკო-ქიმიური თვისებების შესწავლა და მათი შემცველი გელების შემუშავება [37,38]. სადოქტორო პროგრამით, „ფერმენტების შემცველი სუბსტანციებიდან ძვალ-სახსროვანი პათოლოგიების სამკურნალო მოქმედების გელების შემუშავება და სტანდარტიზაცია.“

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Estelle M. Proteases and cellular regulation in plants. *Curr Opin Plant Biol.* 2001 Jun;4(3):254–60.
2. ახვლედიანი. ფერმენტოლოგიის მოკლე კურსი. თბილისის უნივერსიტეტის გამოცემა; 1980.
3. Leme FM, Bento JPSP, Fabiano VS, González JDV, Pott VJ, Arruda R do C de O. New Aspects of Secretory Structures in Five Alismataceae Species: Laticifers or Ducts? *Plants.* 2021 Dec 8;10(12):2694.
4. Barrett A, Rawlings N. Families and clans of cysteine peptidases. *Perspect Drug Discov Des.* 1996 Jan 12; 6:1–11.
5. Veltri CA. Proteases: Nature’s Destroyers and the Drugs that Stop Them. *Pharm Pharmacol Int J* [Internet]. 2015 Nov 30 [cited 2021 Dec 16]; 2(6). Available from: <https://medcraveonline.com/PPIJ/proteases-naturesquos-destroyers-and-the-drugs-that-stop-them.html>
6. Anwar T, Ahmad B, Younus H. Cross-linked stem bromelain: A more stabilized active preparation. *Biocatal Biotransformation.* 2007 Jan 1; 25(6):453–8.
7. Bencharitiwong R, van der Kleij HPM, Koppelman SJ, Nowak-Węgrzyn A. Effect of chemical modifications on allergenic potency of peanut proteins. *Allergy Asthma Proc.* 2015 Jun; 36(3):185–91.
8. Salas CE, Dittz D, Torres M-J. Plant Proteolytic Enzymes: Their Role as Natural Pharmacophores. In: Guevara MG, Daleo GR, editors. *Biotechnological Applications of Plant Proteolytic Enzymes* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2021 Dec 16]. p. 107–27. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-97132-2\\_5](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-97132-2_5)
9. Silva-López RE, Gonçalves RN. Therapeutic proteases from plants: biopharmaceuticals with multiple applications. *J Appl Biotechnol Bioeng.* 2019 Mar 28; 6(2):101–9.
10. Monti R, A B, C T, Contiero J. Purification of papain from fresh latex of *Carica papaya*. *Braz Arch Biol Technol.* 2000 Jan 1; 43.
11. Paul B, Nasreen M, Sarker A, Islam R. ISOLATION, PURIFICATION AND MODIFICATION OF PAPAINE ENZYME TO ASCERTAIN INDUSTRIALLY VALUABLE NATURE. :12.
12. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ПАПАЙИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ - Научное обозрение. *Медицинские науки (научный журнал)* [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=960>
13. Roy J, Sumi S, Kunju kunju S, Abraham T. Chemical modification and immobilization of papain. *J Chem Technol Biotechnol.* 2005 Feb 1; 80:184–8.
14. Lin K-P, Feng G-J, Pu F-L, Hou X-D, Cao S-L. Enhancing the Thermostability of Papain by Immobilizing on Deep Eutectic Solvents-Treated Chitosan with Optimal Microporous Structure and Catalytic Microenvironment. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8:1177.
15. Xue Y, Li S-B, Zhang H-T, Nie H-L, Zhu L-M, Branford-White C. Enzyme Design by Chemical Modification of Papain Lysine. In: 2009 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering. 2009.1–4.
16. Mohr T, Desser L. Plant proteolytic enzyme papain abrogates angiogenic activation of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2013 Sep; 13:231.
17. Müller A, Barat S, Chen X, Bui KC, Bozko P. et al. Comparative study of antitumor effects of bromelain and papain in human cholangiocarcinoma cell lines. *Int J Oncol.* 2016 May;48(5):2025–34.
18. Leite AP, de Oliveira BGRB, Soares MF, Barrocas DLR. [Use and effectiveness of papain in the wound healing process: a systematic review]. *Rev Gaucha Enferm.* 2012 Sep; 33(3):198–207.
19. Chen Y-Y, Lu Y-H, Ma C-H, Tao W-W, Zhu J-J, Zhang X. A novel elastic liposome for skin delivery of papain and its application on hypertrophic scar. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2017 Mar; 87:82–91.
20. Tripathi RS, Pathak K. Optimization studies on development and evaluation of papain-based in situ gelling system for chemomechanical caries removal. *Pharm Dev Technol.* 2015 Nov; 20(7):801–11.

21. Naeem H, Naqvi SN-U-H, Perveen R, Ishaque F, Bano R, Abrar H, et al. Efficiency of proteolytic enzymes in treating lumbar spine osteoarthritis (low back pain) patients and its effects on liver and kidney enzymes. *Pak J Pharm Sci.* 2020 Jan; 33(1(Supplementary)):371–8.
22. Amri E, Mamboya F. Papain, a plant enzyme of biological importance: A review. *Am J Biochem Biotechnol.* 2012 Feb 1; 8:99–104.
23. Rani K, Rana R, Datt S. Review on latest overview of proteases. *Int J Curr Life Sci.* 2012 Jan 1; 2:12-8.
24. de Lencastre Novaes LC, Jozala AF, Lopes AM, de Carvalho Santos-Ebinuma V, Mazzola PG, Pessoa Junior A. Stability, purification, and applications of bromelain: A review. *Biotechnol Prog.* 2016 Feb; 32(1):5–13.
25. Ngadiah L, Ferdinal F. Isolation and covalent immobilization of bromelain (EC 3.4.22.31) on tressyl-agarose and its effects on the activity and stability of the enzymes. 2019 Jan.
26. Xue Y, Wu C-Y, Branford-White CJ, Ning X, Nie H-L, Zhu L-M. Chemical modification of stem bromelain with anhydride groups to enhance its stability and catalytic activity. *J Mol Catal B Enzym.* 2010; 3–4(63):188–93.
27. Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. *Biotechnol Res Int.* 2012 Dec 10:e976203.
28. Chakraborty AJ, Mitra S, Tallei TE, Tareq AM, Nainu F, Cicia D, et al. Bromelain a Potential Bioactive Compound: A Comprehensive Overview from a Pharmacological Perspective. *Life.* 2021 Apr; 11(4):317.
29. Hale LP. Proteolytic activity and immunogenicity of oral bromelain within the gastrointestinal tract of mice. *Int Immunopharmacol.* 2004 Feb; 4(2):255–64.
30. Chobotova K, Vernallis AB, Majid FAA. Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives. *Cancer Lett.* 2010 Apr 28; 290(2):148–56.
31. Akhtar NM, Naseer R, Farooqi AZ, Aziz W, Nazir M. Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee--a double-blind prospective randomized study. *Clin Rheumatol.* 2004 Oct; 23(5):410–5.
32. Brien S, Lewith G, Walker A, Hicks SM, Middleton D. Bromelain as a Treatment for Osteoarthritis: a Review of Clinical Studies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004 Dec; 1(3):251–7.
33. Rosenberg L, Shoham Y, Krieger Y, Rubin G, Sander F, Koller J, et al. Minimally invasive burn care: a review of seven clinical studies of rapid and selective debridement using a bromelain-based debriding enzyme (Nexobrid®). *Ann Burns Fire Disasters.* 2015 Dec 31; 28(4):264–74.
34. Schibli S, Durie PR, Tullis ED. Proper usage of pancreatic enzymes. *Curr Opin Pulm Med.* 2002 Nov; 8(6):542–6.
35. Г.Еркомаишвили, Г. Абуладзе, Б. Иашвили, Д. Чантурия, Е. Имнадзе, Ж. Новикова, Э. Сацерадзе, А. Гоциридзе, В. Россинский. Способ получения средства, обладающего некролитической активностью. Изобретение СССР, Авт. свид. №1251379, 15.04.1986г.
36. N. Gorgaslidze, G. Erkomaishvili, N. Nizharadze, L. Nadirashvili. The study of some properties of papain containing gels. –Proceeding of the Georgian National Academy of sciences, Chemical series 2016, 42(4): 550-552.
37. N. Gorgaslidze, L. Nadirashvili, G. Erkomaishvili, N. Nizharadze. Comparative study of some physico-chemical properties of fruit bromelain and stem bromelain from ananas comosus for development of the methods of standartization. – Proceeding of the Georgian National Academy of sciences, Chemical series 2016, 42(4) 546-549.
38. N. Gorgaslidze, L. Nadirashvili, G. Erkomaishvili. T. Korinteli. Comparative analysis of protein determination methods in bromelain. International Scientific Conference “GREEN MEDICATIONS - BY GREEN TECHNOLOGIES - FOR HEALTHY LIFE”, 27-28 September, 2019 Tbilisi, Georgia.

ТАМАР КОРИНТЕЛИ<sup>1</sup>, НАНА ГОРГАСЛИДZE<sup>2</sup>, ЛИЯ НАДИРАШВИЛИ<sup>1</sup>,  
 ГЕОРГИЙ ЭРКОМАИШВИЛИ<sup>1</sup>, МАЛХАЗ ГЕТИЯ<sup>1</sup>

## РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРОТЕАЗЫ, ИХ СВОЙСТВА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

Растительные ферменты обладают широким спектром терапевтической активности и характеризуются незначительными побочными эффектами. Особенно важны протеазы, которые активно используются в медицине. Они накапливаются в млечном соке растений, отличаются стабильностью и высокой протеолитической активностью. Среди них наиболее широко изучен фермент папаин, который получают из незрелых плодов растения папайя (*Carica papaya*) и бромелаин из стебля и плодов ананаса (*Ananas comosus*). Разработаны разные способы их получения и очистки, также для улучшения их качества используются многие методы химической модификации. В представленной обзорной статье представлена характеристика растительных протеаз, различные методы их получения, модификации, их терапевтическое значение и предоставляется литература по данной теме.

თამარ კორინთელი<sup>1</sup>, ნანა გორგასლიძე<sup>2</sup>, ლია ნადირაშვილი<sup>1</sup>,  
 გიორგი ერქომაიშვილი<sup>1</sup>, მალხაზ გეთია<sup>1</sup>

### მცენარეული პროტეაზები, მათი თვისებები და თერაპიული გამოყენება

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სოციალური და კლინიკური ფარმაცის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

მცენარეულ ფერმენტებს გააჩნიათ ფართო თერაპიული აქტივობა და გამოირჩევიან მცირე გვერდითი ეფექტებით. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პროტეაზები, რომლებიც აქტიურად გამოიყენება მედიცინაში. ისინი გროვდებიან მცენარის რძენვენში, გამოირჩევიან სტაბილურობითა და მაღალი პროტეოლიზური აქტივობით. მათ შორის, ყველაზე ფართოდ შესწავლილია ფერმენტი პაპაინი, რომელიც მიიღება მცენარე პაპაიას (*Carica papaya*) უმწიფარი ნაყოფისგან და ბრომელაინი - ანანასის (*Ananas comosus*) ღეროსგან და ნაყოფისგან.

შემუშავებულია მათი მიღებისა და გასუფთავების სხვადასხვა ხერხი, ასევე, კეთილხარისხოვნების გასაუმჯობესებლად გამოიყენება ქიმიური მოდიფიკაციის მრავალი მეთოდი. წარმოდგენილ მიმოხილვით სტატიაში აღწერილია მცენარეული პროტეაზების დახასიათება, მიღებისა და მოდიფიკაციის სხვადასხვა მეთოდი, თერაპიული მნიშვნელობა და მოყვანილია საკითხის ირგვლივ არსებული ლიტერატურა.

