

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: КВЕРЦИТИН, ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН-
3-ГАЛЛАТ, РЕСВЕРАТРОЛ, БЕТА-КАРОТИН, ЛИКОПИН, АСТАКСАНТИН**

**COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF ANTIOXIDANT PROPERTIES
OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES: QUERTITIN, EPIGALLOCATEKHIN-
3-GALLATE, RESVERATROL, BETA-CAROTINE, LICOPIN, ASTAXANTHIN**

К. С. Ракова^{1,3}, Е. В. Гавриленко^{2,3}
K. Rakova^{1,3}, E. Gavrilenko^{2,3}

¹Могилевский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья
г. Могилев, Республика Беларусь

²Круглянский районный центр гигиены и эпидемиологии
г. Круглое, Республика Беларусь
gavrilenkoevbsmu@gmail.com

³Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь

¹Mogilev Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health
Mogilev, Republic of Belarus

²Kruglyanskiy District Center for Hygiene and Epidemiology
Krugloye, Republic of Belarus

³Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Проведена теоретическая оценка антиоксидантных свойств неферментативных антиоксидантов (биофлавоноиды и каротиноиды) с заявленной антиоксидантной активностью. Использована технология компьютерного моделирования с применением программного пакета ChemOfficeBio, получены значения энергии высшей занятой и низшей свободной молекулярной орбитали в молекулах веществ, рассчитаны значения энергии ширины запрещенной зоны E_{gap}, проведен ее анализ. В ходе исследования максимальная антиоксидантная активность обнаружена у соединений Астаксантина (каротиноиды), высокая у Бета-каротина и Ликопина (каротиноиды), средняя и низкая у соединений группы биофлавоноидов -Кверцитина, Эпигаллокатехин-3-галлата и Ресвератрола.

A theoretical assessment of the antioxidant properties of non-enzymatic antioxidants (bioflavonoids and carotenoids) with the declared antioxidant activity was carried out. Using computer modeling software package ChemOfficeBio, the energy values of the highest occupied and lowest free molecular orbital in the molecule of the substance were obtained, the E_{gap} index was calculated. In the course of the study, the maximum activity was found in Astaxanthin compounds (carotenoids), high in Beta-carotene and Lycopene (carotenoids), medium and low activity of compounds of the bioflavonoid group (Quercitin, Epigallocatechin-3-gallate and Resveratrol).

Ключевые слова: антиоксидантные свойства, биофлавоноиды, каротиноиды, компьютерное моделирование, биологически активные вещества.

Keywords: antioxidant properties, bioflavonoids, carotenoids, computer modeling, biologically active substances.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-239-241>

Химические соединения, обладающие антиоксидантными свойствами, находят широкое применение в медицине в качестве лекарственных препаратов, корректирующих интенсивность свободнорадикального окисления при различных заболеваниях, а также в качестве биологически активных добавок к пище, таких как витамины, минеральные вещества и др.[1]. Ежегодно ученые-химики синтезируют и выделяют тысячи новых веществ, обладающих таковыми свойствами, но лишь немногие проходят предварительные отбор на предмет обнаружения биологической активности. Лишь те вещества, которые были отобраны, как наиболее активные, подвергаются более детальному исследованию, в том числе *in vivo*.

На сегодняшний день ученым известно порядка 3 000 антиоксидантов, число таких соединений ежегодно растет[2]. Наиболее часто в повседневной жизни население принимает в качестве биологической добавки неферментативные антиоксиданты – нутриенты (витамины, каротиноиды, биофлавоноиды и минеральные вещества) [3]. Фармацевтический рынок способен предложить потребителю широчайший выбор биологически активных веществ различных групп и остановиться на выборе препарата бывает затруднительно. Оценка анти-

окислительных свойств веществ с помощью компьютерного моделирования, позволяет без дополнительных затрат на лабораторные исследования определить интенсивность антиоксидантной активности, полученные результаты являются эффективным критерием выбора биологически активных веществ на рынке [4].

В настоящее время арсенал прикладных химиков позволяет определить потенциал развития и перспективы исследования той или иной молекулы на раннем этапе, путем компьютерного моделирования, с целью получения данных о свойствах вещества и его аналогах. Данные расчеты позволяют экономить время, ресурсы при аналоговом поиске лекарственных веществ. Современные компьютерные технологии позволяют применять метод квантовой механики – молекулярной механики в варианте конформационно-подвижных эффективных фрагментов для моделирования структур на пути реакций ферментативного катализа.

В последнее время возрос интерес к скринингу веществ природного происхождения, преимущества которых в том, что вещества-кандидаты уже обладают некоторыми свойствами, необходимыми для лекарств (например, абсорбцией в ЖКТ и метаболизмом), а также высоким химическим разнообразием, необходимым для изучения корреляции активности.

Таковыми веществами в своем большинстве обладают исследуемые молекулы. Они представляют собой органические соединения растительного происхождения, обладающие противоопухолевыми, антибактериальными, противовирусными свойствами. Дополнительно известно, что большинство флавоноидов обладают мощным антиоксидантным эффектом. Исследования на животных показали, что антиоксидантные свойства многих исследуемых веществ обеспечивают защиту мозга, сердца и других тканей от повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, токсинов и других факторов ведущих к оксидативному стрессу. Обладая способностью угнетать активность многих провоспалительных цитокинов, их можно отнести и к препаратам растительного происхождения, обладающими синергизмом с нестероидными противовоспалительными препаратами.

В силу актуальности проблемы распространения коронавирусной инфекции, данные препараты также рассматривались как дополнительный источник цинка (кверцетин – ионоформ цинка). В свое время высокие внутриклеточные концентрации цинка ингибируют репликацию вирусов РНК типа, таких как SARS-CoV-2. Цинк делает это путем блокирования РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), основного фермента их многопротеинового комплекса репликации и транскрипции, который имеет решающее значение для копирования вирусной РНК.

Целью данного исследования явилось изучение и оценка антиоксидантных свойств наиболее популярных неферментативных антиоксидантов: кверцетин, эпигаллокатехин-3-галлат, ресвератрол, бета-каротин, ликопин, астаксантин.

Задачами исследования были: постройка и оптимизация химических структур трехмерных моделей биологически активных веществ: кверцетин, эпигаллокатехин-3-галлат, ресвератрол, бета-каротин, ликопин, астаксантин – при помощи пакетов программ ChemBioOffice 2016, HyperChem 08, Gaussian 09W. Проведение расчетов геометрических характеристик соединений и энергии молекул методом молекулярной механики. Проведение расчетов энергии молекулярных орбиталей (E_{LUMO} и E_{HOMO}) при помощи расширенного метода Гюккеля, рассчитать значения энергии ширины запрещенной зоны (E_{gap}) для каждого соединения. Оценка полученных результатов, ранжирование биологически активных соединений по убыванию антиоксидантной активности.

При подготовке работы было произведено моделирование молекул полуэмпирическим методом (PM6) и неэмпирическим методом теории функционала плотности (DFT), используя программные пакеты ChemBioOffice 2016, HyperChem 08, Gaussian 09W. Для построения химических соединений использовалась открытая база данных химических соединений PubChem (National Institutes of Health, USA) [5]. Обработка данных проводилась при использовании пакета MS Excel. Стоит отметить программу HyperChem 08, которая позволяет моделировать поведение сложных атомных и молекулярных систем с использованием классических и квантовомеханических потенциалов межчастичного взаимодействия. Возможно использование следующих видов вычислений: оптимизация структуры при помощи минимизации потенциальной энергии взаимодействия, вычисление потенциальной энергии взаимодействия для заданной геометрии, расчет траекторий совокупности частиц методами молекулярной динамики, динамики Ланжевена, Монте-Карло. При использовании классического потенциала межчастичного взаимодействия программа вычисляет среднюю температуру, потенциальную, кинетическую и полную энергии системы. Использование квантовомеханического потенциала взаимодействия дополнительно позволяет рассчитывать энергию и конфигурацию молекулярных орбиталей, рассчитывать электростатический потенциал, спектры поглощения.

Для расчета стартовой геометрии исследуемых молекул выбран метод молекулярной механики (MM+) программного пакета HyperChem 08. HyperChem 08 – комплексный программный продукт, предназначенный для задач молекулярного моделирования. Он включает в себя программы, реализующие методы молекулярной механики, квантовой химии и молекулярной динамики. Силовые поля, которые могут использоваться в HyperChem – это MM+ (на базе MM2), Amber, OPLS и BIO+ (на базе CHARMM). Реализованы полуэмпирические методы: расширенный метод Гюккеля, CNDO, INDO, MINDO/3, MNDO, AM1, PM3, ZINDO/1, ZINDO/S, а также возможности проведения неэмпирических расчетов и по теории возмущений Меллера-Плессета второго порядка.

Расчет значения энергии ширины запрещенной зоны проводился по формуле $E_{\text{gap}} = |E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}|$, где E_{LUMO} – энергия низшей свободной молекулярной орбитали; E_{HOMO} – энергия высшей занятой молекулярной орбитали. Ширина запрещенной зоны – разность энергий электронов между расстоянием с минимальной возможной энергией и состоянием максимальной возможной энергией, т.е. это та минимальная энергия, необходимая для перехода электрона из валентной зоны в зону проводимости.

Анализ проведенных расчетов показал, что наименьшей шириной запрещенной зоны (ΔE) характеризовалось соединение Астаксантина. В целом, исследуемые вещества из группы каротиноидов (Астаксантин, Бета-каротин и Ликопин) занимают три первых ранговых места по своим антиоксидантным свойствам (таблица 1, 2).

Энергия E_{gap} исследуемых соединений из группы биофлавоноидов (Кверцетин, Эпигаллокатехин-3-галлат, Ресвератрол), значительно больше, чем у исследуемых каротиноидов. Данные соединения обладают меньшими антиоксидантными свойствами. Самое низкоэффективное вещество из группы исследуемых – Ресвератрол – обладающий самой большой E_{gap} (таблица 1,2).

Таблица 1 – Результаты расчета энергии молекулярных орбиталей (E_{LUMO} и E_{HOMO}), свободной энергии Гиббса

Наименование вещества	E_{LUMO}	E_{HOMO}	E_{gap}	Ранг активности
Кверцетин	-3,900 эВ	-10,083 эВ	6,183 эВ	IV
Эпигаллокатехин-3-галлат	-3,278 эВ	-10,598 эВ	7,32 эВ	V
Ресвератрол	-4,132 эВ	-11,581 эВ	7,449 эВ	VI
Бета-каротин	-7,258 эВ	-9,541 эВ	2,283 эВ	III
Ликопин	-7,323 эВ	-9,589 эВ	2,266 эВ	II
Астаксантин	-8,413 эВ	-10,312 эВ	1,899 эВ	I

Таблица 2 – Результаты оценки активности антиоксидантных свойств биологически активных веществ

Наименование вещества	Группа веществ	Ранг активности
Астаксантин	каротиноиды	I
Ликопин	каротиноиды	II
Бета-каротин	каротиноиды	III
Кверцетин	биофлавоноиды	IV
Эпигаллокатехин-3-галлат	биофлавоноиды	V
Ресвератрол	биофлавоноиды	VI

Таким образом, наиболее активными антиоксидантными свойствами среди группы исследуемых препаратов обладает соединение Астаксантина. Среди всех трех веществ (Астаксантин, Бета-каротин и Ликопин) из группы каротиноидов обнаружена высокая антиоксидантная активность именно в нем.

Средним уровнем активности обладает соединение Кверцетин (биофлавоноид). Самая низкая антиоксидантная активность выявлена у соединений группы биофлавоноидов – Эпигаллокатехин-3-галлата и Ресвератрола.

В связи с вышеизложенным, полученные в результате исследования данные открывают широкие возможности по использованию веществ из группы каротиноидов, астаксантина, ликопина и иных в качестве растительного источника антиоксидантов в пищевых продуктах: мясных изделиях, в качестве антиокислителя в растительных и животных жирах, а также в качестве самостоятельного препарата из группы биологически активных добавок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антиоксиданты: клиничко-фармакологический аспект [Электронный ресурс] – Укр. Мед. Часопис. – №1 I/II, 2014. – Режим доступа: <https://www.umj.com.ua>. – Дата доступа : 05.02.2021.
2. Карбышев, М. С., Абдуллаев, Ш. П. Биохимия оксидативного стресса: учебно-методическое пособие / М.С. Карбышев, Ш.П. Абдуллаев. – Москва : ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2018. – 60 с.
3. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях [Электронный ресурс]: Социальная и клиническая психиатрия. – Том 26, № 3, 2016. – Режим доступа: <https://psychiatr.ru>. – Дата доступа: 10.02.2021.
4. Компьютерное моделирование как один из современных методов прогнозирования в фармацевтической технологии [Электронный ресурс]: Фармация и фармакология. – Том 2, № 6 (7), 2014. – Режим доступа: <https://www.pharmpharm.ru>. – Дата доступа : 05.02.2021.
5. PubChem resource of National Center for Biotechnology Information [Electronic resource] – Mode of access: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 18.02.2021.