

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С БИОГЕННЫМИ МЕТАЛЛАМИ

Е.В. Столповская, Н.Н. Трофимова, В.А. Бабкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, Россия, stel@irioch.irk.ru

Аннотация. На основе изучения биологической активности медь- и цинксодержащих комплексных соединений (КС) дигидрокверцетина (ДКВ) получены предварительные данные о перспективах их использования в разработках эффективных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, и в комбустиологии. В настоящее время продолжается исследование реакций комплексообразования ДКВ с ионами биогенных металлов для расширения ряда потенциальных кандидатов в лекарственные средства.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, флавоноиды, комплексные соединения

DOI: 10.31255/978-5-94797-319-8-1381-1384

Исследование биологических объектов и производство на их основе ценных для человека продуктов является важнейшей задачей биотехнологии. Одним из перспективных направлений фармацевтической промышленности является производство лекарственных и лечебно-профилактических средств, разработанных на основе растительного сырья. Известно, что использование лекарственных средств на основе продуктов растительного происхождения имеет ряд преимуществ перед их синтетическими аналогами, благодаря более мягкому, но достаточно выраженному лечебному эффекту комплекса биологически активных веществ лекарственных растений [Решетников, 2010].

Флавоноиды представляют собой полифенольные соединения, широко распространенные в растительном мире. Комплексные соединения ионов различных металлов с флавоноидами во многих случаях проявляют усиленную биологическую и фармакологическую активность по сравнению с активностью исходных соединений и заключают в себе огромный терапевтический потенциал для разработки новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов [Selvaraj et al., 2013].

Среди многообразия флавоноидов особый интерес исследователей привлекает дигидрокверцетин благодаря сочетанию высокой и разнообразной биологической активности и значительному содержанию в древесине лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) – основной лесообразующей породы Сибири (более 80% от суммарной флавоноидной фракции, которая составляет около 4,5% от массы абсолютно сухой древесины) [Бабкин и др., 2011]. Теоретический и практический интерес представляет получение и исследование комплексных производных на основе биогенных металлов с ДКВ.

Выбор металлов в качестве комплексообразователей в реакциях с флавоноидами, как правило, обусловлен их зачастую ключевой ролью в биологических процессах. Широко исследуются комплексные соединения флавоноидов, содержащие ионы Fe^{2+} и Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и др. Все эти металлы входят в состав многих ферментов, выполняющих важнейшие функции. Для железосодержащих ферментов это транспорт электронов, транспорт и депонирование кислорода и железа, участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов. Медьсодержащие ферменты играют важную роль в окислительно-восстановительных процессах, участвуют в реакциях окисления органических субстратов молекулярным кислородом. Медь обладает выраженным противовоспалительным свойством и смягчает проявление

аутоиммунных заболеваний. Цинк входит в состав более чем 200 металлоферментов, участвующих в различных метаболических процессах. Важную роль играет цинк в синтезе белка и нуклеиновых кислот, он необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК и рибосом, участвует в процессах клеточного дыхания, заживления ран, воспроизведения потомства и иммунного ответа, влияет на обмен железа, меди, магния и кальция и на активность более чем 300 ферментов.

Ранее в лаборатории химии древесины Иркутского института химии были разработаны методы синтеза и исследованы комплексные соединения ДКВ с ионами биогенных двухвалентных металлов – цинка, меди и кальция. В качестве исходных реагентов использовали ДКВ производства ООО ИНПФ «Химия древесины», выделенный из древесины лиственницы по технологии [Бабкин и др., 2000], предполагающей максимальное сохранение биологически активного *транс*-2*R*,3*R*-изомера флавоноида, и водорастворимые соли. С использованием комплекса физико-химических методов доказано, что в структурах комплексов сохранены фрагменты молекулы флавоноида, отвечающие за антиоксидантную активность, и *транс*-2*R*,3*R*-конфигурация асимметрических центров молекулы ДКВ [Трофимова и др., 2014].

Выявлена высокая антиоксидантная активность КС в экспериментах *in vitro* на сливной плазме крови здоровых доноров [Столповская и др., 2016], выраженная антирадикальная активность, превосходящая активность ДКВ, в реакции с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом [Столповская и др., 2017]. В ФГБУ «НИИ гриппа» Министерства здравоохранения РФ (Санкт-Петербург) на стандартной модели летальной гриппозной инфекции белых мышей установлена непосредственная активность КС цинка и меди (II) с ДКВ в отношении вирусов гриппа А/Аичи/2/68 (H3N2) и прямая вирулицидная активность медьсодержащего комплекса ДКВ по отношению к вирусу А/Duck/Potsdam (H5N2) [Трофимова и др., 2015]. В ФГБНУ Иркутском научном центре хирургии и травматологии на базе научного отдела экспериментальной хирургии исследована оригинальная фармацевтическая композиция, разработанная на основе КС цинка с ДКВ. В экспериментах *in vivo* на модели термического ожога 2 и 3А степени выявлены высокая ранозаживляющая активность, выраженная противовоспалительная активность и положительное влияние композиции на микрофлору ожоговой раны. Доказано, что по эффективности средство не уступает препарату сравнения Куриозину[®] (гиалуронат цинка, производство Gedeon Richter (Венгрия): гель 0,103 %) [Костыро и др., 2017].

Результаты предварительных исследований биологической активности медь- и цинксодержащих комплексных соединений ДКВ свидетельствуют о перспективах их дальнейшего исследования с целью разработки эффективных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ. КС цинка с ДКВ хорошо зарекомендовало себя в составе фармацевтической композиции для лечения различных видов ран, в том числе ожоговых.

В лаборатории продолжается работа по созданию и исследованию новых производных дигидрохверцетина с биогенными металлами, перспективных для использования в медицине. В настоящее время проводится исследование реакции ДКВ с ионами кобальта. Являясь одним из важнейших микроэлементов, кобальт участвует в процессах белкового, углеводного, минерального и жирового обмена, кроветворения, стимулирует образование гемоглобина и эритроцитов, поддерживает тканевое дыхание. Кобальт входит в состав ряда ферментов и молекулы витамина В₁₂, обеспечивает метаболизм фолиевой кислоты, катехоламинов, активирует деятельность центральной нервной системы, регулирует функцию вегетативной нервной системы, щитовидной железы [Бахтина и др., 2007]. Для оптимизации реакции дигидрохверцетина с Со²⁺ в водной среде исследовали влияние на выход продукта и селективность реакции

следующих параметров: рН реакционного раствора, температуры раствора, продолжительности реакции, мольного соотношения исходных компонентов и их начальных концентраций, состава аниона кобальтовой соли. Полученные результаты позволят разработать условия для наработки экспериментальных партий для дальнейших исследований, в частности, для определения различных видов биологической активности нового соединения.

Таким образом, исследование химических превращений продуктов переработки биомассы растительного сырья представляет собой перспективное направление в области биотехнологии. Создание эффективных медицинских препаратов на основе производных ДКВ позволит более полно использовать экстрактивные вещества древесины лиственницы для расширения спектра импортозамещающих лекарственных средств и повысить эффективность химической переработки биомассы хвойных пород Сибири.

Основные результаты получены с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Литература

Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Бабкин Д.В., Малков Ю.А. Способ получения дигидрокверцетина. Патент 2158598 (РФ) // БИ. – 2000. – № 31.

Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Трофимова Н.Н. Биомасса лиственницы: от химического состава до инновационных продуктов. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – 236 с.

Бахтина Г.Г., Ленъко О.А., Суханова С.Е. Микроэлементозы человека и пути коррекции их дефицита // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № 4. – С. 82–89.

Костыро Я.А., Гоголь Е.С., Лепехова С.А. [и др.] Средство для лечения ран и ожогов. Патент 2637440 (РФ) // БИ. – 2017. – № 34.

Решетников В.Н. Производство фитопрепаратов – важная задача науки и производства // Труды БГУ. – 2010. – Т. 5, ч. 2. – С. 7–9.

Столповская Е.В., Трофимова Н.Н., Бабкин В.А. Оценка антирадикальной активности комплексов дигидрокверцетина с использованием ДФПГ // Тез. докл. X Всеросс. науч. конф. и школы молодых ученых «Химия и технология растительных веществ». – Казань, 2017. – С. 278–279.

Столповская Е.В., Трофимова Н.Н., Бабкин В.А. Оценка антиоксидантной активности комплексных соединений дигидрокверцетина с ионами биогенных металлов // Химия растительного сырья. – 2016. – № 4. – С. 65–70.

Трофимова Н.Н., Бабкин В.А., Киселев О.И. Комплексные соединения ионов цинка и меди (II) с дигидрокверцетином и их противовирусная активность // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – № 6. – С. 1430–1436.

Трофимова Н.Н., Столповская Е.В., Бабкин В.А. и др. Строение и электрохимические свойства комплексных соединений металлов с дигидрокверцетином // Химия растительного сырья. – 2014. – № 3. – С. 121–131.

Selvaraj S., Krishnaswamy S., Devashya V., Sethuraman S., Krishnan U.M. Flavonoid-Metal Ion Complexes: A Novel Class of Therapeutic Agents // Medicinal Research Reviews. – 2013. – V. 33 (5). – P. 1–26.

THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DIHYDROQUERCETIN COMPLEXES WITH BIOGENIC METALS

E.V. Stolpovskaya, N.N. Trofimova, V.A. Babkin

A.E. Favorsky Institute of Chemistry SB RAS, Irkutsk, Russia, *stel@irioch.irk.ru*

Abstract. Preliminary data on the prospects for the use of copper- and zinc-containing dihydroquercetin complexes in the development of effective drugs for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections, and in combustingology are obtained on the basis of a study of their biological activity. At present, we continue to investigate the reactions of dihydroquercetin complexation with biogenic metals for the expansion of a number of potential candidates for medicines.

Keywords: *dihydroquercetin, flavonoids, complexes*