

**Р. М. Катаева¹, Э. Ф. Аглетдинов², Г. М. Латыпова¹,
В. А. Катаев¹, А. Р. Халимов³, Т. Р. Гизатуллин⁴**

¹ Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО,
кафедра фармации ИДПО;

² АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск;

³ ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней» Академии Наук республики Башкортостан,
научно-инновационное отделение;

⁴ Башкирский государственный университет,
кафедра общей психологии

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА

УДК 678.048:577.33:616-007.29

Изучена и охарактеризована прямая антирадикальная активность этилового эфира (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E1 (11-дезоксимизопростол) при проведении квантово-химических расчётов. Проведены квантово-химические расчеты структуры 11-дезоксимизопростол (11-ДМП) и его радикальных производных с неспаренным электроном у атомов углерода в 12 и 15 положениях. При сравнении $E_{св}$ частиц установлено, что более устойчивой структурой является радикал R'DOMP12*. Исходя из полученных данных, представляется вполне вероятным, что 11-дезоксимизопростол может потенциально служить антиоксидантом прямого действия, способным образовывать более устойчивые и менее реакционноспособные радикалы, чем радикалы – производные полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), участвующие в цепных процессах свободнорадикального окисления в живых системах.

Ключевые слова: 11-дезоксимизопростол, квантово-химическое прогнозирование, антирадикальная активность, процессы свободнорадикального окисления.

**R. M. Kataeva, E. F. Agletdinov, G. M. Latypova,
V. A. Kataev, A. R. Khalimov, T. R. Gizatullin**

QUANTUM-CHEMICAL PREDICTION OF THE ANTIRADICAL ACTIVITY OF 11-DEOXYMISOPROSTOL

The direct antiradical activity of ethyl ether (\pm)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E1 (11-deoxyimisoprostol) was studied and characterized in the course of quantum-chemical calculations. Quantum-chemical calculations of the structure of 11-deoxyimisoprostol (11-DMP) and its radical derivatives with an unpaired electron at carbon atoms in 12 and 15 positions have been performed. When comparing E_b particles, it was found that the more stable structure is the R'DOMP12* radical. Based on the data obtained, it seems quite probable that 11-deoxyimisoprostol can potentially serve as a direct antioxidant capable of forming more stable and less reactive radicals than radicals-derivatives of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) involved in free radical oxidation chain processes in the living systems.

Key words: 11-deoxyimisoprostol, quantum-chemical prediction, antiradical activity, free radical oxidation processes.

В патогенезе подавляющего большинства известных на сегодняшний день заболеваний важнейшее значение имеют неспецифические патохимические процессы, определяющие реактивность организма, его адаптивный потенциал при действии эндогенных и экзогенных факторов. Одним из наиболее значимых метаболических процессов такого рода является свободнорадикальное окисление [1]. Поэтому поиск и разработка новых эффективных антиоксидантных средств, обладающих комплексным действием, а также выявление и конкретизация свойств антиоксидантов у лекарственных

веществ других фармакологических групп сохраняет актуальность [4, 5].

Исследуемое в рамках настоящей работы вещество, 11-дезоксимизопростол – этиловый эфир (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E1 (11-дезоксимизопростол, 11-ДМП) рассматривается как перспективное лекарственное средство с широким спектром фармакологической активности, обладающее свойствами антиоксиданта [2, 3]. Скрининг биологически активных веществ, согласно современным представлениям, является обязательным этапом при изучении антиоксидантной

активности веществ. Механизм про- или антиоксидантного действия, реализуемый (или доминирующий) в конкретной ситуации, зависит от условий реакции и определяет суммарную выраженность про- и антиоксидантной активности *in vivo*. Поэтому для адекватного планирования эксперимента по изучению про- и антиоксидантной активности вещества *in vivo* и *in vitro* и трактовки его результатов необходимо располагать данными по квантово-химическому прогнозированию антирадикальной активности [5, 8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка возможности проявления антиоксидантных свойств 11-дезоксимизопроста путем квантово-химических расчетов структуры вещества и его радикальных производных.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведены квантово-химические расчеты структуры 11-ДМП и его радикальных производных с неспаренным электроном у атомов углерода в 12 и 15 положениях. В качестве структуры сравнения был выбран метиловый эфир линолевой кислоты (МЛ). Для структуры сравнения и её радикального производного с неспаренным электроном в 11-м положении углеродного скелета были проведены такие же квантово-химические расчеты с использованием программного обеспечения HyperChem Pro 6 (Hypercube Inc., США) [9]. Величины энергии

связывания, значения порядков связей и зарядов на атомах рассчитывались как для изолированной частицы, находящейся в вакууме полуэмпирическим методом AM1 (Austin Model 1) в модификации PM3. Этот же метод был использован для «оптимизации геометрии» структуры по алгоритму Полака-Рибера [4].

Критерием оценки стабильности сравниваемых радикальных частиц являлась разность суммарной энергии связей частицы, образовавшейся при гомолитическом разрыве связи С-Н (в рассмотренных структурах тетраэдрический углерод) и суммарной энергии связей той же радикальной частицы в режиме «оптимизации геометрии» (тригональный углерод). Дополнительным критерием оценки стабильности радикальных частиц взяты значения «порядков связей», образованных атомом углерода с неспаренным электроном и соседними атомами, орбитали которых перекрываются с р-орбиталью данного атома углерода, что служит характеристикой делокализации электронной плотности [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура сравнения, метиловый эфир линолевой кислоты (МЛ) – соединение близкое по структуре исследуемому веществу (11-ДМП), липидные производные которой подвержены процессам свободнорадикального окисления [10] в живых системах (рис. 1).

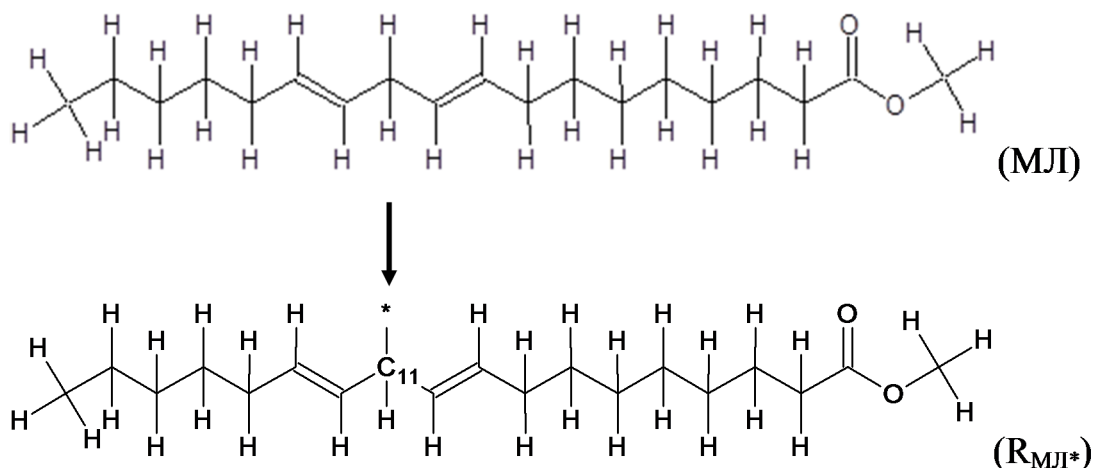


Рис. 1. Структура сравнения – метиловый эфир линолевой кислоты и его радикал

Для 11-дезоксимизопроста наиболее вероятными свободнорадикальными частицами представляются радикалы, образующиеся при гомолитическом разрыве связи С-Н у 12-го или

15-го атомов углеродного скелета, соседних кратной связи атомов 13 и 14, поскольку это даёт возможность делокализации электронной плотности в π-системе трёх атомов (12, 13, 14)

или, соответственно, (13, 14, 15) и повышению устойчивости такого радикала (рис. 2).

Расчетные данные энергии связывания $E_{св}$ для частиц $R_{МЛ}^*$, $R_{ДОМП12}^*$ и $R_{ДОМП15}^*$ составили соответственно: $-21688,47$ кДж/моль, $-$

$25617,35$ кДж/моль и $-25601,96$ кДж/моль. «Оптимизация геометрии» вышеприведённых радикальных частиц привела к изменению конфигурации атомов углерода с неспаренным электроном.

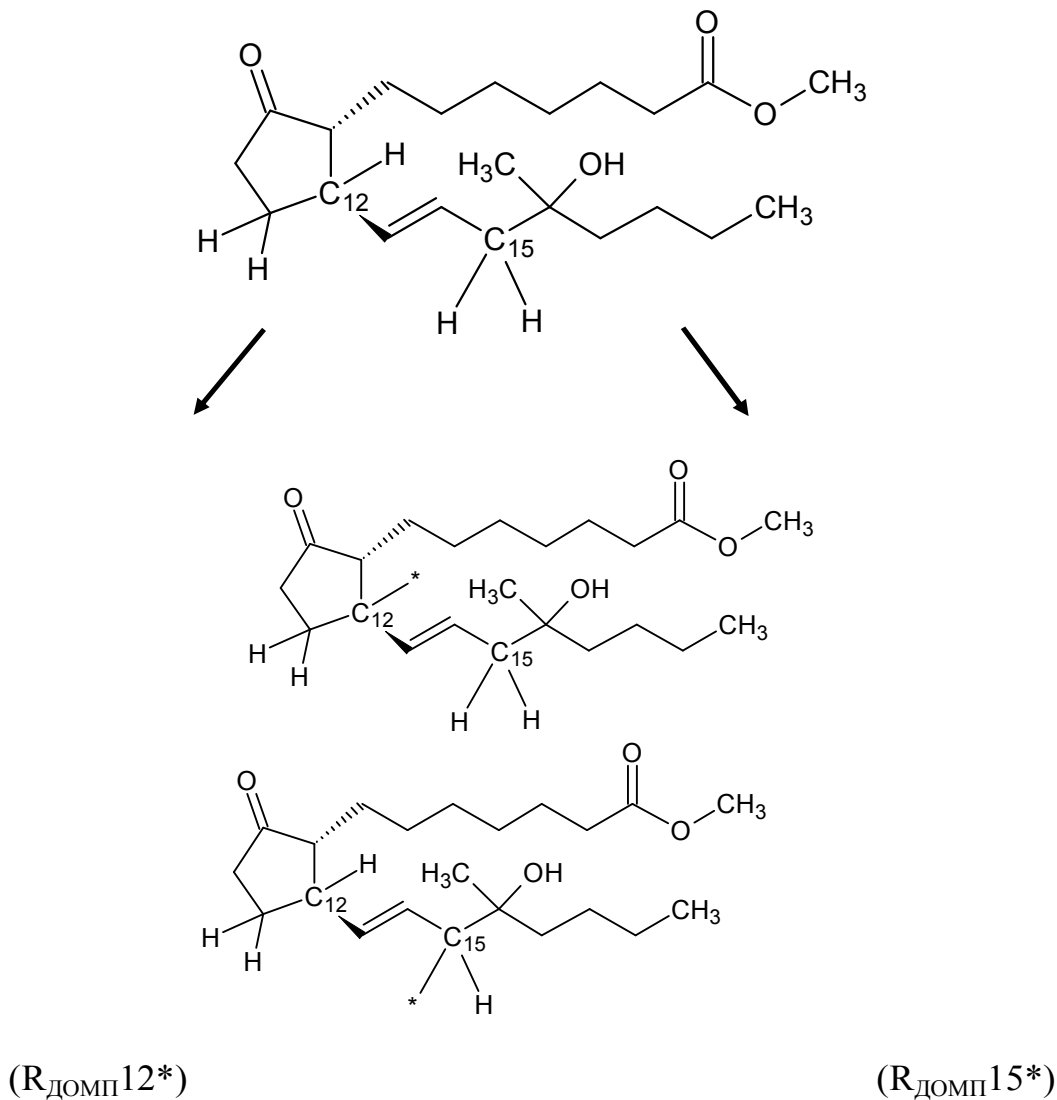


Рис. 2. Радикалы, образующиеся при гомолитическом разрыве связи С-Н у 12-го или 15-го атомов углеродного скелета 11-ДМП

Они приобрели тригональное строение и образовали планарные фрагменты:

- для $R_{МЛ}^*$ (атомы С9, С10, С11, С12, С13);
- для $R_{ДОМП12}^*$ (атомы С12, С13, С14);
- для $R_{ДОМП15}^*$ (атомы С13, С14, С15).

Соответственно, $E_{св}$ для этих радикальных частиц с планарными фрагментами $R_{МЛ}^*$, $R_{ДОМП12}^*$ и $R_{ДОМП15}^*$ составили: $-21776,69$ кДж/моль, $-25711,10$ кДж/моль и $-25691,46$ кДж/моль. «Выигрыш» энергии вследствие делокализации электронной плотности составил соответственно: $-88,22$ кДж/моль, $-93,75$ кДж/моль и $-89,50$ кДж/моль.

Порядки связи для $R_{ДОМП12}^*$ С12–С13 составили 1,34 и связи С13–С14 соответственно 1,41, а для $R_{ДОМП15}^*$ связь С13–С14 – 1,37 и С14–С15 – 1,40, что характеризует эти системы как достаточно высоко делокализованные. В радикале $R_{ДОМП12}^*$ частичные заряды на атомах составили: С12 $\delta = -0,145$, С13 $\delta = -0,100$ и С14 $\delta = -0,144$, в радикале $R_{ДОМП15}^*$ частичные заряды на атомах также имеют близкие значения: С13 $\delta = -0,145$, С14 $\delta = -0,112$ и С15 $\delta = -0,139$.

Сравнивая значения $E_{св}$ частиц $R_{МЛ}^*$, $R_{ДОМП12}^*$, $R_{ДОМП15}^*$ и $R_{МЛ}^*$, $R_{ДОМП12}^*$,

R'ДОМП15*, следует считать более предпочтительной, более устойчивой структурой радикал R'ДОМП12* и в сравнении с альтернативной структурой R'ДОМП15*, и в сравнении с типичными радикалами, такими как R'МЛ* – производными высших ненасыщенных жирных кислот (ВНЖК), входящих в состав липидов.

Исходя из полученных данных, представляется вполне вероятным, что 11-дезоксиминоппростол может потенциально служить антиоксидантом прямого действия, способным образовывать более устойчивые и менее реакционноспособные радикалы, чем радикалы – производные ВНЖК, участвующие в цепных процессах свободнорадикального окисления в живых системах.

Кроме того, структура 11-дезоксиминоппростол располагает двумя достаточно массивными углеродными цепочечными фрагментами, которые в реальных условиях могут создавать стерические препятствия для взаимодействия возможного радикала R'ДОМП12* и тем самым замедлять цепные процессы свободнорадикального окисления, а полярные группы –ОН и карбонильные группы могут образовывать дополнительные водородные связи с молекулами воды и другими полярными биогенными молекулами, что может дополнительно стабилизировать данную радикальную частицу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, квантово-механические расчёты подтверждают исходную гипотезу о возможности проявления у 11-ДМП свойств антиоксиданта прямого действия, что дает дополнительные основания для изучения и детализации антирадикальной и антиоксидантной активности 11-ДМП *in vitro* и *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубинина, Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е. Е. Дубинина – Санкт-Петербург : Медицинская пресса, 2006. – 397 с. – Текст : непосредственный.
2. Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксиминоппростол при внутрижелудочном введении – Текст : непосредственный / Р. М. Катаева, Э. Ф. Аглетдинов, К. В. Булыгин [и др.]. // Сеченовский вестник. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 22 – 28.
3. Катаева, Р. М. Влияние 11-дезоксиминоппростол на перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков плазмы крови – Текст : непосредственный / Р. М. Катаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 6. – С. 41 – 44.
4. Мартусевич, А. К. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы. – Текст : непосредственный / А. К. Мартусевич, К. А. Карузин, А. С. Самойлов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 5 – 23.
5. Минкин, В. И. Теория строения молекул / В. И. Минкин, Б. Я. Симкин, Р. М. Миняев. – Ростов-на-Дону : Феникс, 1997. – 560 с. – Текст : непосредственный.
6. Прайер У. Свободные радикалы. – М.: Атомиздат, 1970. – 335 с. Текст : непосредственный.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильев [и др.]. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с. – Текст : непосредственный.
8. Тринеева, О. В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации (Обзор) – Текст : непосредственный / О. В. Тринеева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 4. – С. 180 – 197.
9. Laxmi, D. HyperChem 6.03. – Direct text / D. Laxmi, S. Priyadarshy // Biotech. Software Internet Report: The Computer Software Journal for Scientists. – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 5 – 9.
10. Umeno, A. Involvement of free radical-mediated oxidation in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome detected based on specific hydroxylinoleate isomers. – Direct text / A. Umeno // Free Radic. Biol. Med. – 2020. – Vol. 147. – P. 61 – 68.