

## БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СПОЛУК РЯДУ КУМАРИНУ

Короткова І.В.

Полтавський державний аграрний університет

Речовини природного походження, у тому числі і представники ряду кумарину, останнім часом привертають увагу науковців в галузі біології, фармакології та токсикології у зв'язку з їх широким спектром біологічної активності, низькою токсичністю та відсутністю побічних ефектів [1, 2]. Природний кумарин міститься в коричній та лавандовій оліях, в ягодах (чорниці, моршці), зеленому чаї, цикорії, сої (соєвому білку), грибах (*Tricholoma matsutake*), ромашці, багаторічному деревію, гербері.

За хімічною будовою кумарини - кисневмісні гетероциклічні сполуки, що виявляють антикоагулянтну та фотосенсибілізуючу дію, ауксинову або антиауксинову активність. Відома кілька сотень речовин, що належать до класу кумаринів, і їх кількість неухильно зростає завдяки синтезу нових похідних із задалегідь заданими властивостями. Незважаючи на значну кількість експериментальних робіт, фізіологічна роль речовин цього класу остаточно не встановлена. Відомо, що вони беруть участь у регуляції росту рослин, будучи антагоністами ауксинів; поглинають ультрафіолетові промені, захищаючи молоді рослини від надмірного сонячного опромінення; оберігають рослини від вірусних захворювань [3, 4].

Серед похідних кумарину – скополетин, який є інгібітором росту коріння. Завдяки його яскравій флуоресценції було встановлено, що вміст скополетину в тканинах підвищується при різних захворюваннях рослин, у тому числі при вірусних інфекціях і недостатчі бору. Найбільш токсичним представником кумаринів рослинного походження є дикумарол, що міститься в загнилій зеленій масі буркуну, і зумовлює геморагічну хворобу великої рогатої худоби. В рослинах родини бобових виявлений куместрол, який, завдяки естрогенній активності, може сприятливо впливати на зростання рослин і несприятливо на процеси розмноження. Смуги поглинання куместролу мають максимуми при 303 і 343 нм, спектр флуоресценції розташований в синій області спектру.

Умбелліферон (7-гідроксикумарин) міститься в багатьох рослинах, переважно родини зонтичних *Umbelliferae* (звідки і отримав свою назву - умбелліферон), а також рутових і складно цвітних. У рослинному організмі умбелліферон є ключовим продуктом біосинтезу різних типів природних кумаринів (фурокумаринів, дигідропіранокумаринів і т.ін). Будова умбелліферону свідчить про те, що він, певною мірою, має хімічні властивості аналогічні фенолам і кумарину, флуоресціює в області 371 нм. Також, було зроблено припущення, що саме умбелліферон, будучи основним метаболітом кумарину, зумовлює протипухлинну активність останнього.

Наявність кількох характерних смуг високої інтенсивності області 220-350 нм дозволяє використовувати УФ-спектроскопію для кількісного визначення вмісту кумаринів у різних природних об'єктах. Експериментально встановлено, що основним органом-мішенню токсичного впливу кумарину при тривалому надходженні в організм є печінка. Протягом останніх двох десятиліть представлено низку досліджень, у яких було показано, що кумарину властиві значні видові відмінності, що зумовлено особливостями його метаболізму в організмі [5].

Збільшення кількості наукових публікацій в останнє десятиліття, в яких виявляються нові та досліджуються вже відомі аспекти біологічної активності кумаринів, свідчать про зростаючий інтерес вчених до даного класу сполук [6]. При цьому в численних літературних джерелах не виявлено систематизованих даних про наявність взаємозв'язку токсичних властивостей або фармакологічної активності похідних кумарину з особливостями їх структури, у той час як навіть незначні зміни в їх структурі, як відомо, призводять до істотної зміни їх активності, що є характерним і для інших гетероароматичних сполук [7].

В даний час методи виділення похідних кумарину з рослинних об'єктів досить розвинені. Проте, вивчення певних закономірностей потребує залучення більш специфічних методів, які дозволяють ідентифікувати сполуки, проаналізувати зміни у їх структурі на молекулярному рівні. У ряді випадків вдаються до методу спектروفотометрії, використання якого засноване на здатності кумаринів поглинати УФ світло. Встановлено, що основні смуги поглинання у спектрах похідних кумаринів обумовлені переходами  $\pi$ -електронів і розташовані в області вище 200 нм: 210-270 та 290-350 нм. Даний спектр поглинання обумовлений присутністю хромофору, що включає зв'язані між собою  $\alpha$ -піронове і бензольне кільце. Таким чином, наявність вказаних характерних смуг високої інтенсивності у діапазоні 220-350 нм дозволяє використовувати УФ-спектروفотометрію для кількісного визначення вмісту кумаринів.

Незважаючи на те, що спектральні характеристики багатьох представників кумаринового ряду добре відомі, передбачити напрямок їх зміни під впливом зовнішніх факторів, таких як температура, полярність середовища, в якому знаходиться ця сполука, без залучення теоретичних методів неможливо. Нами складено модельний ряд сполук: кумарин – 3,4-бензокумарин – 4,9-діоксапірен-5,10-діон (ДПД) – кумарин 504 та виконані квантово-хімічні розрахунки енергетичних характеристик з використанням програмного пакету GAUSSIAN 03W у рамках теорії функціоналу (TD-DFT) методом B3LYP та базисному наборі 6-31G(d). Отримані результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Енергетичні характеристики модельних сполук за даними методу B3LYP.

Молекула	$E_{S_{\pi\pi}}$ $\text{cm}^{-1}$	$E_{T_{\pi\pi}}$ $\text{cm}^{-1}$	$\Delta E_{(S-T)}$ $\pi\pi$ $\text{cm}^{-1}$	$E_{S_{\pi\pi}}$ $\text{cm}^{-1}$	$E_{T_{\pi\pi}}$ $\text{cm}^{-1}$	$\Delta E_{(S-T)}$ $\pi\pi$ $\text{cm}^{-1}$
кумарин	33719	21697	12022	30959	27515	3444
3,4-бензокумарин	33089	23562	9527	34962	32060	2902
ДПД	30817	22833	7981	37486	35991	1495
кумарин 504	28022	18575	9447	28916	27331	1585

Як відомо, спектрально-люмінесцентні властивості молекул визначаються особливостями їхньої електронної структури, зокрема величиною енергетичного інтервалу між нижчими синглетними ( $S_{\pi\pi}$ ) та триплетними ( $T_{\pi\pi}$ ) рівнями різної орбітальної природи та мультиплетності. Саме величина  $\Delta E$  між цими рівнями для досліджуваних кумаринів дозволяє робити висновки про залежність їхньої флуоресценції від зовнішніх факторів. За результатами розрахунків було встановлено, що тільки для молекули ДПД можна констатувати відсутність такої залежності, в інших молекулах, внаслідок дії факторів навколишнього середовища, відносно розташування енергетичних рівнів змінюється внаслідок реалізації процесу інтеркомбінаційної конверсії, що призводить до гасіння флуоресценції.

На основі кореляційних залежностей також зроблено висновки про токсичну природу метаболітів кумарину. Отримані дані добре узгоджуються з результатами дослідження метаболітів бензпірену та методикою прогнозування їх канцерогенезу [8].

#### Список використаної літератури

1. Hussain, M.I., Syed, Q.A., Khattak, M.N.K. et al. (2019). Natural product coumarins: biological and pharmacological perspectives. *Biologia*, 74: 863–888.
2. Chattopadhyay S. K. (2018). Pharmacological Potentiality of Coumarins as Anti-Viral Agent. *International journal of research and analytical reviews*. 5: 281-291.

3. Akkol E.K., Genç Y., Karpuz B. et al. (2020). Coumarins and Coumarin-Related Compounds in Pharmacotherapy of Cancer. *Cancers (Basel)*. 12(7): 1959.
4. Короткова І.В. Спектральні властивості та біологічна активність сполук ряду кумарину в об'єктах навколишнього середовища/Кол. монографія «Раціональне використання ресурсів в умовах екологічно стабільних територій»/ за ред. П.В. Писаренка, Т.О. Чайки, І.О. Яснолоб. П.: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2018. С. 242-247.
5. David F.V. Lewis, Yuko Ito, Brian G. Lake. (2006). Metabolism of coumarin by human P450s: A molecular modelling study. *Toxicology in Vitro*. 20(2): 256-264
6. Korotkova I. (2020). Biological activity of coumarine and its derivatives. Scientific achievements of modern society. Abstracts of the 6th International scientific and practical conference. Cognum Publishing House. Liverpool, United Kingdom. P. 193-199.
7. Korotkova I. (2020). Carcinogenic properties of benz[a]pyrene and products of its metabolism. Innovative development of science and education. Abstracts of the 1st International scientific and practical conference. ISGT Publishing House. Athens, Greece. P. 133-138.
8. Короткова І.В. Теоретична оцінка канцерогенної природи бензпірену та його метаболітів/ Кол. монографія / за ред. П.В. Писаренка, Т.О. Чайки, О.О. Ласло. Полтава: Видавництво «Сімон», 2016. С. 111-125.

## **ЕЛЕКТРОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИРАДИКАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕНДОГЕННИХ АНТИОКСИДАНТІВ**

**Кузнецова Т.Ю., Шинкаренко В.І.**

Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка

Для зменшення негативного впливу вільних радикалів на біологічні об'єкти живого організму останнім часом у практичній медицині широко застосовуються ендogenous антиоксиданти у зв'язку з їх участю в системі захисту організму людини від агресивної дії вільних радикалів. Відсутність систематичних досліджень, особливо на молекулярному рівні, антирадикальної активності різних антиоксидантів при їх взаємодії з вільними радикалами в біологічних системах зумовлює не тільки наявність суперечливих оцінок в інтерпретації експериментально одержаних закономірностей, але й створює труднощі у розвитку загальних уявлень відносно механізму взаємодії антиоксидантів із вільними радикалами та цілеспрямованого підходу до керування цими процесами, які мають практичне застосування у медицині. Це актуалізує вивчення антирадикальної активності різних антиоксидантів.

Взаємодія антиоксидантів із вільними радикалами обумовлена впливом великої кількості різноманітних взаємопов'язаних процесів, стабілізація яких навіть в умовах експерименту є досить проблематичною. Разом з тим на сьогодні широко почало застосовуватися моделювання різних фізико-хімічних процесів на молекулярному рівні методами квантової хімії з подальшим аналізом результатів виконаних розрахунків. Тому представляється актуальним вивчення ефективності дії ендogenous антиоксидантів мелатоніну і глутатіону шляхом моделювання механізму їх взаємодії із вільними радикалами (гідроксил-радикалом ( $\bullet\text{OH}$ ) і супероксид-аніон-радикалом ( $\bullet\text{OO}^-$ )) електрохімічними методами, що, дає можливість не тільки отримати обґрунтування позитивного ефекту використання антиоксидантів, але й встановити потенційну значущість цих речовин як лікарських засобів.

Електрохімічні дослідження моделювання взаємодії антиоксидантів із вільними радикалами кисню проводили в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України з використанням диференційної імпульсної вольтамперометрії за методикою запропонованою д.х.н., проф., Г.С. Шаповал; для дослідів використовували L-глутатіон фірми SERVA та мелатонін фірми Merck. Сполуки використовували без додаткового очищення. Розчини глутатіону та мелатоніну готували безпосередньо перед вимірами.

Раніше нами на основі моделювання взаємодії молекули мелатоніну (MLT) та глутатіону (GSH) з вільними радикалами  $\bullet\text{OH}$  та  $\bullet\text{OO}^-$  за результатами неемпіричних квантово-хімічних