DOI 10.31718/2077-1096.22.1.117
УДК 619.9(COVID-19):615.281

Соловйов В.В[1]., Кузнецова Т.Ю[2]., Ілляш О.Е[1]., Соловйова Н.В[3]., Іванченко А.В[1]., Ярмола Т.І[3].

МОДЕЛЮВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ МЕЛАТОНІНУ В АСПЕКТІ ЙОГО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ COVID-19

[1] Національний університет «Полтавська політехніка імені Юрія Кондратюка»
[2] Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка
[3] Полтавський державний медичний університет

Найважливіша функція мелатоніну за результатами медичних клінічних досліджень – це антиоксидантна активність (поряд із геронтопротекторною, антистресовою, імуномоделюючою, протизапальною та ін.), яка виявлена в організмі людини повсюди, так як мелатонін проникає в усі органи і тканини. Тому представляється актуальним вивчення ефективності дії ендогенних антиоксидантів шляхом моделювання механізму їх взаємодії із вільними радикалами методами квантової хімії в поєднанні з експериментальними методами, зокрема електрохімічним, що дає можливість не тільки отримати обґрунтування позитивного ефекту використання антиоксидантів, але й встановити потенційну значущість цих речовин як лікарських засобів. Проведені електрохімічні дослідження підтвердили антиоксидантні властивості мелатоніну, завдяки чому на макроскопічному рівні підтверджена принципова відмінність механізмів інгібування молекулами антиоксидантів гідроксил-радикалів та супероксид-аніон-радикалів на фоні превалюючої антиоксидантної активності з мелатоніном. Проведено моделювання антиоксидантної активності мелатоніну в аспекті його клінічного застосування при COVID-19, шляхом порівняння отриманих на нанорівні результатів квантово-хімічних досліджень (перерозподіл електронної густини, порядок зв'язків між атомами, енергетичні характеристики) зі змінами макроскопічних параметрів процесу електровідновлення активних форм кисню в присутності мелатоніну. Доведена перспективність використання результатів квантово-хімічних розрахунків в поєднанні з електрохімічними дослідженнями для обґрунтування та встановлення особливостей та відмінностей антиоксидантної активності мелатоніну при взаємодії з супероксид-аніон-радикалом і гідроксил-радикалом з метою прогнозування шляхів створення нових лікарських препаратів на основі фармакологічної активності мелатоніну в умовах коронавірусної інфекції для його клінічного застосування при COVID-19.

Ключові слова: антиоксиданти, мелатонін, гідроксил-радикал, супероксид-аніон-радикал.

Для оптимізації негативного впливу вільних радикалів на організм людини останнім часом у практичній медицині широко застосовуються антиоксиданти (бета-каротин, вітаміни С і Е, селен та ін.) [1]. Особливе місце в ряду антиоксидантів займає гормон епіфізу – мелатонін (МЛТ) – N-ацетил-5-метокситриптамін ($C_{13}H_{16}N_2O_2$), який на думку авторів (1-3) більш ефективний антиоксидант порівняно з іншими.

На теперішній час підтверджена фармакологічна активність мелатоніну (МЛТ) в аспекті його клінічного застосування при COVID-19. Найважливіша функція мелатоніну за результатами медичних клінічних досліджень – це антиоксидантна активність (поряд із геронтопротекторною, антистресовою, імуномоделюючою, протизапальною та ін.), яка виявлена в організмі людини повсюди, так як МЛТ проникає в усі органи і тканини [1,2,3].

Антиоксидантний ефект МЛТ був встановлений Раселом Петером в 1983 році і підтверджений у багаточисельних джерелах, наприклад [1,2,3,4,5]. Головна направленість антиоксидантної дії МЛТ – захист ядерної ДНК, протеїнів та ліпідів клітин. Захисна дія цього гормону може виявлятися у будь-якій клітині живого організму відносно усіх клітинних структур. Слід відзначити, що механізм антиоксидантної дії МЛТ пов'язаний із його здатністю нейтралізувати вільні радикали (ВР), а також із активації у присутності глутатіон-перокиданту – суттєвого ендогенного фактору ферментативного захисту від радикального окиснення [1,3]. Також слід відзначити, що МЛТ, на підставі експериментальних досліджень, є ефективним антиоксидантом порівняно із іншими [1,3].

Водночас позитивні результати застосування цього гормону для лікування різних захворювань, у тому числі COVID-19, отримані лише при аналізі медичних клінічних даних [6,7,8,9,10,11,12,13,14], не дозволяють пояснити і зрозуміти природу біохімічних процесів, що призводять до такого результату, та мають чисто феноменологічний характер. Тому представляється актуальним вивчення механізму взаємодії МЛТ із вільними радикалами методами квантової хімії, що, на наш погляд, дасть можливість на електронному рівні як отримати обґрунтування позитивного ефекту застосування МЛТ, так і встановити потенційну значущість в управлінні процесами застосування цього гормону як лікарського засобу.

Важлива також перспективність квантово-хімічних розрахунків для виявлення особливостей взаємодії деяких класів біологічних молекул з метою науково обґрунтованого синтезу нових

хіміко-фармацевтичних препаратів [15,16,17,18].

Тому представляється актуальним вивчення ефективності дії ендогенних антиоксидантів шляхом моделювання механізму їх взаємодії із вільними радикалами методами квантової хімії в поєднанні з експериментальними методами, зокрема електрохімічним, що дає можливість не тільки отримати обґрунтування позитивного ефекту використання антиоксидантів, але й встановити потенційну значущість цих речовин як лікарських засобів [19,20,21].

Метою роботи було дослідження реакцій каталітичного окислення мелатоніну із супероксид-аніон-радикалом (•OO^-) і гідроксил-радикалом (•OH) в однакових умовах на макрорівні на основі результатів квантово-хімічних розрахунків із послідуючим їх порівняльним аналізом з макрохарактеристиками електрохімічних досліджень.

Матеріали і методи

Теоретичне вивчення механізму взаємодії MLT з •OO^- і •OH виконувалося за допомогою програмного модуля GAMESS (версія від 27 березня 2007 року) та програмного модуля Firefly 8 найсучаснішим неемпіричним квантово-хімічним методом в базисі 6-31G** [17]. Для розрахунку впливу розчинника на властивості досліджуваних систем була застосована модель поляризаційного континууму PCM і задіяна програма CAUSSIAN 09 (D.01), доступ до якої люб'язно наданий д.х.н., проф. Гуньком В.М. (Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України).

Результати дослідження та їх обговорення

Для аналізу антиоксидантної активності молекули MLT принципово важливе значення має встановлення найбільш активних центрів взаємодії цих молекул із вільними радикалами кисню. Для пошуку «напрямків атаки» молекули мелатоніну вільними радикалами кисню були виконані розрахунки розподілу молекулярного електростатичного потенціалу (МЕСПу) в радикалах •OH і •OO^- та молекулі MLT, за результатами яких встановлено, що для •OH існує мінімум МЕСПу, локалізований біля атома кисню, а для •OO^-, навпаки, спостерігається його ізотропний розподіл. Отримана відмінність такого розподілу МЕСПу обов'язково повинна бути одним із визначальних чинників у встановленні механізму взаємодії MLT із радикалами , так як вони, маючи в своєму складі один неспарений електрон, будуть «атакувати» молекулу MLT у напрямках з позитивними значеннями МЕСПу.

Для пошуку мінімумів повної енергії, які відповідають максимумам взаємодії •OH та •OO^- з молекулою MLT, було проведено детальне сканування поверхні повної енергії взаємодії в околі «місць атаки» молекули MLT шляхом розрахунку перехідного стану реакції взаємодії, із визначенням енергії активації, для кожного з «напрямків атаки» при зміні кута між відповідними міжатомними зв'язками молекул антиоксидантів і радикалами та відповідних відстаней між атомами реагентів, яке засвідчило наявність для молекули MLT - 16 мінімумів повної енергії, включаючи глобальний (рис.1).

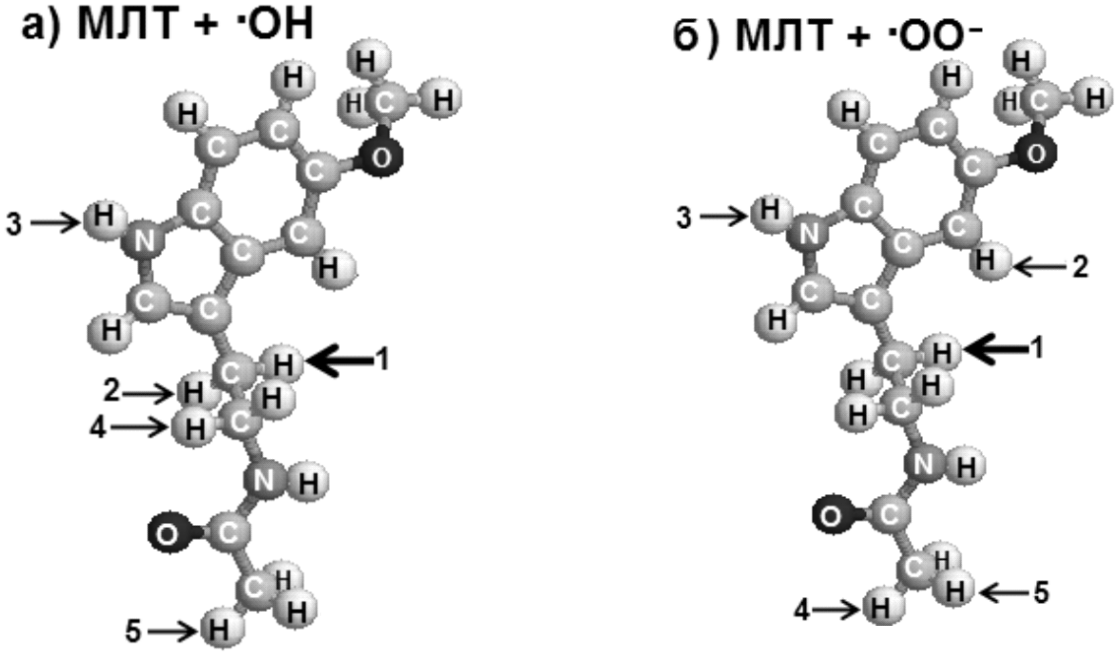


Рисунок 1 – Найбільш імовірні напрямки взаємодії, що відповідають абсолютному (1) і локальним (2-5) мінімумам енергії взаємодії молекули МЛТ із ВР: а) гідроксил-радикал (· OH), б) супероксид-аніон-радикал (·OO^-)

Аналогічно цей процес відбувається при взаємодії •OO– із молекулою мелатоніну (перенос заряду величиною в 0,664 із атомів кисню супероксид-аніон-радикала на молекулу MLT), внаслідок, чого змінюється довжина зв'язку як у вільному радикалі з 0,136 до 0,143 нм, так і в молекулі мелатоніну N(8)-H(14) з 0,0999 до 0,142 нм (рис.2).

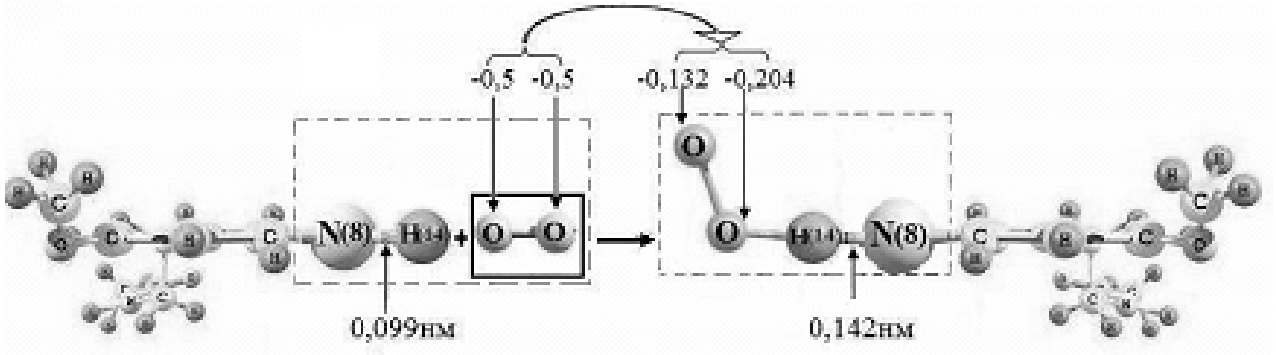


Рис.2. Схема взаємодії молекули MLT із •oO⁻ (стрілками вказані заряди на атомах по Льовдіну).

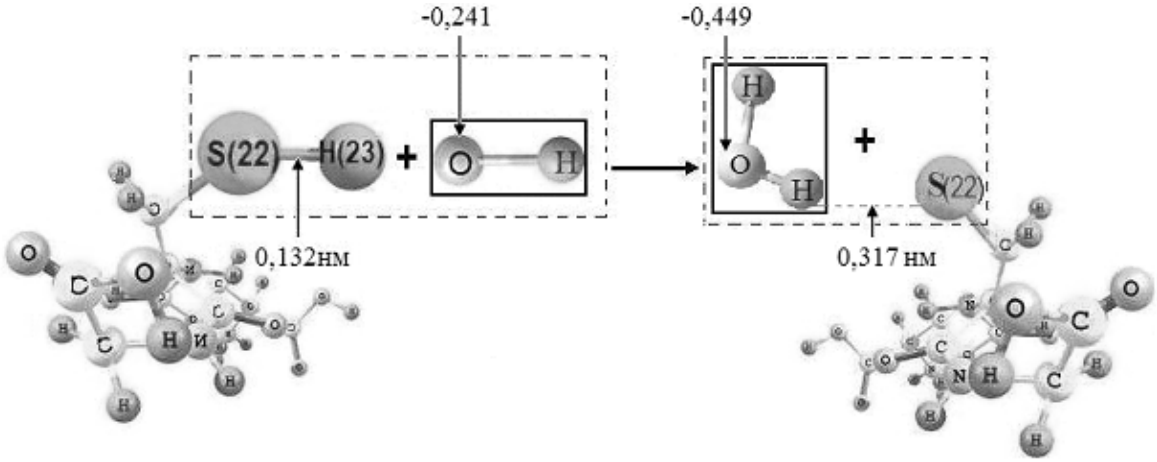


Рис.3. Схема взаємодії молекул MLT із •oH (стрілками вказані заряди на атомах по Льовдіну).

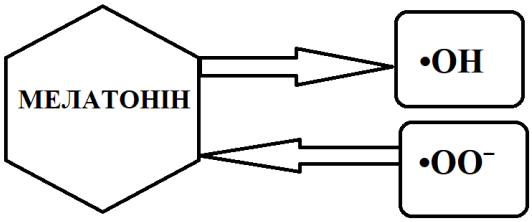


Рис. 4 Схема перерозподілу електронної густини при взаємодії молекули MLT із •OH та •OO⁻.

Для «ізольованого» гідроксил-радикала зростання електронної густини при взаємодії із атомом водню H(14) (у глобальному мінімумі повної енергії) молекули MLT становить близько 0,229, внаслідок чого збільшується довжина зв'язку між атомом азоту і атомом водню N(8)–H(14) у молекулі мелатоніну з 0,0999 до 0,311 нм (рис.3), указуючи тим самим на вірогідність відриву цього атома водню від молекули MLT і приєднання його до •OH з утворенням молекули води.

Моделювання зміни концентрації радикалів (•oO⁻ та •OH) відносно молекул антиоксидантів показало, що при взаємодії одночасно п'яти радикалів із молекулою MLT в цілому не змінює характер перерозподілу електронної густини для взаємодії із одним радикалом, але робить його більш «м'яким».

Отже, взаємодія молекули дослідженого антиоксиданту із вільними радикалами кисню ініціює різнонаправлений перерозподіл електронної густини в молекулах антиоксидантах (рис.4).

Для наближення результатів квантово-хімічного моделювання до реальних умов взаємодії молекули MLT із •OH та •OO⁻ в організмі людини було проведено моделювання впливу водного середовища на механізм взаємодії молекул антиоксидантів з вільними радикалами ки-

сню в рамках програми Firefly 8. Аналіз отриманих результатів показав, що механізм перерозподілу електронної густини при врахуванні впливу водного середовища з діелектричною проникністю ε = 78,355 при Т = 298 К в межах континуальної моделі розчинника PCM (модель поляризаційного континууму) для цих взаємодій залишається майже незмінним, що підтверджується порівнянням розподілу зарядів за Льовдіним, відповідних відстаней в MLT, •OH, $•OO^-$, а також величин енергій активації реакцій взаємодії молекул антиоксидантів із •OH та $•OO^-$ (табл.1, табл.2).

Таблиця 1
Порівняльний розподіл зарядів q за Льовдіним при взаємодії молекули MLT з вільними радикалами кисню в точці глобального мінімуму

Взаємодія		q			Ea, кДж/моль
		MLT			MLT
		N(8)	H(14)	O(34)	
•OH	Без PCM	-0,184	0,210	-0,470	106
	PCM	-0,178	0,215	-0,485	105
$•OO^-$	Без PCM	-0,342	0,220	-0,204	31
	PCM	-0,370	0,209	-0,200	30

Таблиця 2
Порівняльний розподіл порядків зв'язків Bij та відстаней R при взаємодії молекули MLT з вільними радикалами кисню в точці глобального мінімуму

Взаємодія		MLT			
		N(8)-H(14)		O(34)-H(14)	
		Bij	R, нм	Bij	R, нм
•OH	Без PCM	-	0,311	0,820	0,094
	PCM	-	0,314	0,816	0,095
$•OO^-$	Без PCM	0,149	0,142	0,671	0,098
	PCM	0,139	0,144	0,689	0,097

Отже, квантово-хімічне моделювання взаємодії молекули MLT з •OH і $•OO^-$, показало, що зміна концентрації радикалів відносно антиоксиданту та врахування впливу водного середовища принципово не впливають на перерозподіл електронної густини молекул антиоксидантів і дає можливість зробити висновок про те, що досліджені реакції відбуваються за кислотно-основним механізмом, причому молекула антиоксиданту по відношенню до •OH виступає як основа, а по відношенню до $•OO^-$– як кислота у відповідності із встановленою схемою (рис.4).

Для остаточного підтвердження висновків, отриманих за результатами квантово-хімічного моделювання, були проведені електрохімічні дослідження взаємодії MLT з вільними радикалами кисню у водному фізіологічному розчині шляхом електрохімічного генерування вільних радикалів кисню в присутності антиоксидантів [18,19].

В результаті спостерігали (рис. 5), появу трьох хвиль, дві з яких реєструються при потенціалах, що відповідають потенціалам відновлення кисню до пероксиду водню (II) та пероксиду до води (III),), і додаткова хвиля відновлення гідроксил-радикалу до гідроксил-іону (I), які характеризують реакції (1-3), аналогічні тим, що протікають в біосистемах в процесі дихання, обміну речовин, «кисневого стресу»:

I хвиля (E = - 0,2 В) $•OH + e^- \rightarrow OH^-$, (1)

II хвиля(E = - 0,7 В) $O_2 + 1e^- \rightarrow •oO^-$, (2)

$•oO^- + 1e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$, (2a)

III хвиля (E = - 1,1 В) $H_2O_2 + e^- \rightarrow {}^-OH + •OH$, (3)

Криві знімали на фоні 0,1М розчину NaCl у воді (фізіологічному розчині) з подальшим титруванням фонового електроліту добавками MLT різної концентрації (рис. 5).

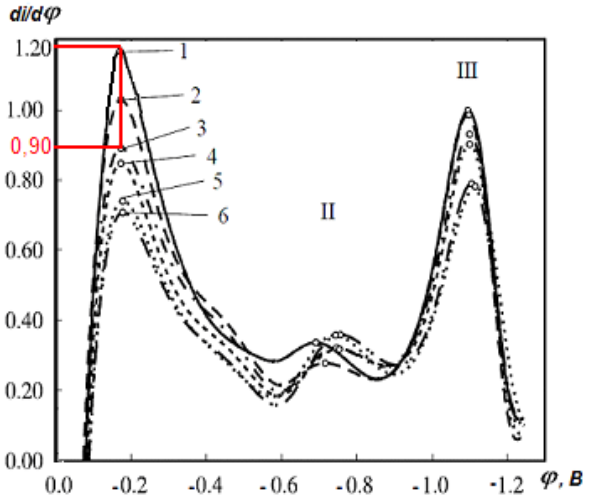


Рисунок 5. Диференціальні вольтамперограми відновлення АФК на мідному катоді на фоні 0,1М NaCl у воді (1) в присутності різних концентрацій антиоксидантів: MLT: 2 – 0,39; 3 – 0,74; 4 – 1,07; 5 – 1,67; 6 – 2,18·10^{-3} М/дм^3.

При введенні у фоновий розчин добавок MLT різної концентрації спостерігали появу трьох хвиль. При цьому потенціал відновлення (φ) першої хвилі не змінювався, що вказує на відновлення однакових за типом та формою ЕАЧ. Збільшення концентрацій добавок MLT призводить до істотного зниження граничного струму перших хвиль на вольтамперних кривих за рахунок чисто хімічної реакції інгібування в

об'ємній фазі розчину за схемою (4):

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ $[C_{10}H_{17}N_3O_6S]$ + •OH → $•C_{13}H_{15}N_2O_2$ $[•C_{10}H_{16}N_3O_6S]$ + H_2O, (4)

що вказує на зменшення кількості ЕАЧ типу •OH.

Подальше відновлення •OH, концентрація яких буде зменшуватися внаслідок реакції (4) при введенні добавок MLT[GSH] буде спостерігатися при незмінному потенціалі (0,2 В) на електроді за такою реакцією:

$$•OH + 1\bar{e} \longrightarrow OH^-. \quad (5)$$

Слід відмітити (рис.1), що в присутності добавок MLT з однаковою концентрацією 0,74·10-3 М/дм3 спостерігається значне зниження граничного струму перших хвиль відновлення, в порівнянні із фоном (відносна величина зміни піка струму в 1,2 разів більша у присутності MLT).

На відміну від першої хвилі спостерігається катодний зсув другої хвилі потенціалу відновлення, при введенні як добавок MLT. Так як результати квантово-хімічних досліджень взаємодії $•OO^-$ з MLT не вказують на розрив водневих зв'язків в молекулах MLT, а вказують на вірогідність утворення комплексів, то експериментально знайдений катодний зсув потенціалу 2 хвилі відновлення для обох випадків однозначно вказує на процес відновлення електроактивних комплексів, тип, форма і кількість яких буде визначатися концентрацією MLT відносно $•OO^-$.

Зсув хвилі відновлення $•OO^-$ в присутності MLT – в бік збільшення, що підтверджує також більш виражені антиоксидантні властивості MLT відносно $•OO^-$. Таке обґрунтування зсуву другої хвилі процесу одноелектронного відновлення ЕАЧ корелює із результатами квантово-хімічної оцінки значень енергії активації при одноелектронному переносі заряду (рис.6.), які різняться для «ізольованої» молекули $•OO^-$ та комплексу $\{MLT•OO^-\}$. Незмінність потенціалу відновлення та зменшення граничного струму (1 хвиля) та катодний зсув потенціалу (2 хвиля) зі збільшенням концентрації антиоксидантів при взаємодії із вільними радикалами для обох випадків є прямим підтвердженням на макрорівні результатів квантово-хімічних розрахунків на нанорівні.

Отже, отримані результати експерименту повністю підтвердили на макрорівні результати квантово-хімічних досліджень і показали, що MLT проявляє антирадикальну активність [20]. Цікаво відмітити, що отриманий результат (реакція 4) якісно співпадає з результатами клінічних медичних досліджень С.О. Бачуріна [21], представленими у вигляді феноменологічної схеми взаємодію MLT із вільними радикалами кисню в організмі людини.

Таким чином, на основі аналізу результатів квантово-хімічного моделювання встановлено найбільш ймовірні активні центри взаємодії молекули MLT з вільними радикалами кисню, які відповідають найглибшим мінімумам повної енергії взаємодії. Досліджено механізм взаємодії молекули MLT з •OH і $•OO^-$, який показав, що реакція між антиоксидантами і радикалами відбувається за кислотно-основним механізмом, причому антиоксиданти по відношенню до •OH виступають як основа, а по відношенню до $•OO^-$– як кислота. Проведені електрохімічні дослідження підтвердили антиоксидантні властивості мелатоніну, завдяки чому на макроскопічному рівні підтверджена принципова відмінність механізмів інгібування молекулами антиоксидантів гідроксил-радикалів та супероксид-аніон-радикалів на фоні превалюючої антиоксидантної активності з мелатоніном.

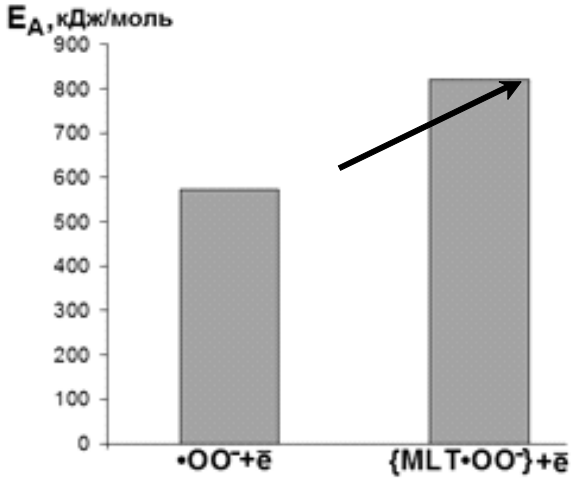


Рис.6. діаграма зміни величин активаційних бар'єрів для $•OO^-$ та його комплексів при одноелектронному відновленні.

Встановлена кореляція зміни макроскопічних параметрів процесу електровідновлення активних форм кисню в присутності мелатоніну (потенціал та граничний струм хвиль відновлення) з отриманими на нанорівні результатами квантово-хімічних досліджень (перерозподіл електронної густини, порядки зв'язків між атомами, енергетичних характеристик) при взаємодії молекул антиоксидантів із вільними радикалами.

Доведена перспективність використання результатів квантово-хімічних розрахунків в поєднанні з електрохімічними дослідженнями для обґрунтування та встановлення особливостей та відмінностей антиоксидантної активності мелатоніну при взаємодії з супероксид-аніон-радикалом і гідроксил-радикалом з метою прогнозування шляхів створення нових лікарських препаратів на основі фармакологічної активності MLT в умовах коронавірусної інфекції для його клінічного застосування при COVID-19.

Література

1. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans Neurochirurgie. 2015; 61, 2-3:77-84
2. Mendel VE, Mendel OI. Melatonin: rol v organizme i terapevticheskie vozmozhnosti. Opyit primeneniya preparata Melaksen v rossiyskoy meditsinskoy praktike. [Melatonin: role in the body and therapeutic possibilities. Experience with the use of Melaxen in Russian medical practice] RMZh. 2010; 6:336-345. (Russian).

3. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, et al. Melatonin as a Mitochondria-Targeted Antioxidant: One of Evolution's Best Ideas. Cell Mol Life Sci. 2017; 74, 21:3863-3881.
4. Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62, 4:472-479.
5. Cipolla-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a ormone: New Physiological and Clinical Insights. Endocrine Reviews. 2018; 39: 990-1028
6. Delagrange P, Guardiola-Lemaitre B. Melatonin, its receptors, and relationships with biological rhythm disorders. Clin. Neuropharmacol. 1997; 6:482-510.
7. Wetterberg L. Melatonin and clinical application. Reprod. Nutr. Dev. 1999; 9, 3:367-382.
8. Kvetnaia TV. Melatonin: Rol i znachenie v vozrastnoi patologii [Melatonin: A role and influence in the age-related pathology] RAMN; pod red. prof. VKh. Khavinsona. VMEDA. SPb.; 2003. 256 p. (Russian).
9. Tan D, Manchester L, Reiter R, et al. Significance of melatonin in anti oxidative defense system: reactions and products. Biol. Signals Recept. 2000; 9, 3 – 4: 137- 59.
10. Arushanian EB. Melatonin i bolezn Altsgeimera [Melatonin and diseases of Al'tsgeymera]. Nevrologiia i psikhiatriia. 2010, 1:100-106. (Russian).
11. Levin YaI. Melatonin i nevrologiia [Melatonin and neurology]. Russkii medicinskii zhurnal. 2007; 24:1851-1855. (Russian).
12. Belenichev IF, Gubskii YuI, Levickii EL i dr. Reguliaciia antioksidantnogo gomeostaza i sistemy detoksikatsii organizma gormonom melatoninom. Rol melatoninzavisimykh retseptorov v realizatsii etoi funktsii [Regulation of the antioxidant homeostasis and the detoxication system of organism by melatonin. A role of the melatonin-related receptors in this regulation]. Sovrem. problemy toksikologii. 2003; 2:2-16. (Russian).
13. Anisimov VN, Komarova FI, Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinskii MA. Vliianie melatonina na opuholevyi rost [An influence of melatonin on tumour growth] Melatonin v norme i patologii. Moskva: ID Medpraktika-M.; 2004. P.255-284. (Russian).
14. Sorochan PP, Gromakova IA. Rak molochnoi zhelezy i melatonin [Cancer of suckling gland and melatonin]. Onkologiia. 2007; 9, 1:11-15.
15. Tsendra O, Datsyuk A, Lobanov V, Grebenyuk A, Chuiko A. Interaction of some biomolecules with modified nanosilica surfaces studied by quantum chemistry. Surface Chemistry in Biomedical and Environmental Science NATO Science Series. Series II: Mathematics, Physics and Chemistry J.P.Blitz, V.M.Gunko. 2006; 228:315-324.
16. Tsendra O, Grebenyuk A, Lobanov V. Structure and properties of hydrated complexes of methylphosphonic acids. J. Mol. Struct.: THEOCHEM. 2008; 864:14-19.
17. Granovsky AA. Firefly and PC GAMESS Firefly version 8.0.1. [Internet]. Access mode http://classic.chem.msu.su/gran/games/forum/discussion.html
18. Solovyova NV, Kuznetsova TY. Quantum chemical modeling of antioxidant activity of glutathione interacting with hydroxyl- and superoxide anion radicals. Ukr. Biochem. J. 2015; 87, 2:156-162.
19. Kuznetsova TY, Solovyova NV, Solovyov VV, Kostenko VO. Antioxidant activity of melatonin and glutathione interacting with hydroxyl and superoxide anion radicals. Ukr. Biochem. J. 2017; 89, 6:22-30.
20. Shapoval GS, Kuznetsova TY, Solovyov VV, Kruglyak OS. Elektrohimicheskoe issledovanie antioksidantnyih svoystv melatonina [Electrochemical study of the antioxidant properties of melatonin]. Dopovidi NAN Ukrayini. 2009; 9:160–164. (Russian).
21. Russel J. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals J. Russel News Physiol. Sci. 2000; 15:246–250.
22. Bachurin SO. Mediko-himicheskie podhodyi k napravlennomu poisku preparatov dlya lecheniya i preduprezhdeniya bolezni Altsgeymera [Medico-chemical approaches to the targeted search for drugs for the treatment and prevention of Alzheimer's disease]. Voprosyi meditsinskoy himii. 2001; 2:11–25 (Russian)
23. Mamchur VI, Nosivets DS, Homyak EV. Melatonin kak vspomogatelnaya terapiya pro COVID-19 [Melatonin as an adjuvant therapy for COVID-19]. Naukovo-praktichniy zhurnal «Simeyna meditsina». 2020; 3(89):1-7 (Russian).

Реферат

МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ МЕЛАТОНИНА В АСПЕКТЕ ЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ COVID-19

Соловьев В.В., Кузнецова Т.Ю., Илляш О.Е., Соловьева Н.В., Иванченко А.В., Ярмола Т.И.

Ключевые слова: антиоксиданты, мелатонин, гидроксил-радикал, супероксид-анион-радикал.

Важнейшая функция мелатонина по результатам медицинских клинических исследований – это антиоксидантная активность (наряду с геронтопротекторной, антистрессовой, иммуномоделирующей, противовоспалительной и др.), которая обнаружена в организме человека повсюду, так как мелатонин проникает во все органы и ткани. Поэтому представляется актуальным изучение эффективности действия эндогенных антиоксидантов путем моделирования механизма их взаимодействия со свободными радикалами методами квантовой химии в сочетании с экспериментальными методами, в частности электрохимическим, что дает возможность получить не только обоснование положительного эффекта использования антиоксидантов, но и установить потенциальную значимость этих веществ как лекарственных средств. Проведенные электрохимические исследования подтвердили антиоксидантные свойства мелатонина, благодаря чему на макроскопическом уровне подтверждено принципиальное отличие механизмов ингибирования молекулами антиоксидантов гидроксил-радикалов и супероксид-анион-радикалов на фоне превалирующей антиоксидантной активности с мелатонином. Проведено моделирование антиоксидантной активности мелатонина в аспекте его клинического применения при COVID-19 путем сравнения полученных на наноуровне результатами квантовохимических исследований (перераспределение электронной плотности, порядок связей между атомами, энергетические характеристики) с изменениями макроскопических параметров процесса электровосстановления активных форм кислорода. Доказана перспективность использования результатов квантовохимических расчетов в сочетании с электрохимическими исследованиями для обоснования и установления особенностей и отличий антиоксидантной активности мелатонина при взаимодействии с супероксид-анион-радикалом и гидроксил-радикалом с целью прогнозирования путей создания новых лекарственных препаратов на основе фармакологической активности MLT. для его клинического использования при COVID-19.

Summary

MODELING OF MELATONIN ANTIOXIDANT ACTIVITY IN ASPECT OF CLINICAL APPLICATION IN COVID-19

Solovyov V.V., Kuznetsova T.Yu., Ilyash O.E., Solovyova N.V., Ivanchenko A.V., Yarmola T.I.

Key words: antioxidants, melatonin, the hydroxyl radical, superoxide- anion- radical.

The most important function of melatonin according to medical clinical trials is antioxidant activity (along with gerontoprotective, anti-stress, immunomodulatory, anti-inflammatory, etc.), which is found everywhere in the human body, as melatonin penetrates all organs and tissues. Therefore, it is important to study the effectiveness of endogenous antioxidants by modelling the mechanism of their interaction with free radicals by

quantum chemistry in combination with experimental methods, including electrochemical that enables not only to justify the positive effect of antioxidants, but also to establish the potential significance of these substances as medicines. Electrochemical studies have confirmed the antioxidant properties of melatonin and at the macroscopic level the fundamental difference in the mechanisms of inhibition of antioxidant molecules of hydroxyl radicals and superoxide anion radicals under predominant antioxidant activity with melatonin has been proven. The antioxidant activity of melatonin in the aspect of its clinical application in COVID-19 was supported by comparing the results of quantum chemical studies obtained at the nano-scale (redistribution of electron density, orders of relations between atoms, energy characteristics) with changes in the macroscopic parameters of the process of electroreduction of reactive oxygen species in the presence of melatonin. The potential of applying quantum chemical calculations in combination with electrochemical studies has been demonstrated to substantiate and establish the characteristics and differences of antioxidant activity of melatonin when interacting with a superoxide anion radical and a hydroxyl radical in order to predict ways to create new medicines based on the pharmacological activity of melatonin for its clinical use in COVID-19.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.123
УДК 616-001:599.323.4:612.08

Таран О.В., Костенко В.О.

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ І ЛІПІДНИЙ ОБМІН У ЩУРІВ ПІСЛЯ ЛАПАРАТОМІЇ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

Полтавський державний медичний університет

Вивчали вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 на маркери хірургічного стресу та гострофазової відповіді, вуглеводний і ліпідний обмін при нанесенні абдомінальної хірургічної травми (лапаротомії) за умов ліпополісахарид (ЛПС)-індукованої системної запальної відповіді (СЗВ). Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г, розподілених на 5 груп: 1-ша (контрольна) – «хибнооперовані» тварини; 2-га – щурам виконували лапаротомію після відтворення ЛПС-індукованої СЗВ; тваринам 3-ї, 4-ї та 5-ї груп після лапаротомії, змодельованої на тлі ЛПС-індукованої СЗВ, протягом 7-діб внутрішньоочеревинно вводили, відповідно, інгібітор активації NF-κB амонію піролідиндитіокарбамат (у дозі 76 мг/кг), індуктор Nrf2 диметилфумарат (у дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду) та водорозчинну форму кверцетину (у дозі 100 мг/кг, що становить 10 мг/кг у перерахунку на кверцетин). Дослідження проводили через 7 діб після «хибної» операції або лапаротомії. Виявлено, що застосування піролідиндитіокарбамату амонію, диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєднаного впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС S. typhi значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові та вміст церулоплазміну в сироватці крові, знижує рівень гіперглікемії та гіпертриацилгліцеролемії.

Ключові слова: транскрипційні фактори NF-κB і Nrf2, хірургічна травма, лапаротомія, ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь, вуглеводний і ліпідний обмін.

ВСТУП

Хірургічна операція є керованою ятрогенною механічною травмою та чинить комплексну дію на тканини або органи людини, зокрема, завжди супроводжується рановим процесом і стресовою реакцією. На загальні реакції організму впливає об'єм оперативного втручання, психоемоційне збудження, біль, патологічні рефлекси небольового характеру, крововтрата та вид анестезії [1, 2]. Кожний із зазначених факторів проявляється по-різному в залежності від загального стану хворого (включаючи попередню патологію), тривалості та травматичності оперативного втручання, а також адекватності анестезіологічного захисту.

Важливою ланкою патогенезу хірургічної травми, на думку дослідників, є системна запальна відповідь (СЗВ) [3]. У деяких сприйнятливих осіб СЗВ може викликати розвиток синдрому поліорганної недостатності та смерть.

Первинні прояви хірургічної травми пов'язані зі зниженням метаболічних процесів протягом 24 годин після хірургічного втручання. Надалі розвивається катаболічна фаза тривалістю до 2 тижнів, спрямована на досягнення корисного результату елімінації масиву чужорідних тканин. У крові підвищується рівень кортизолу, соматотропного гормону, глюкагону, антидіуретичного гормону, пролактину і катехоламінів, пригнічується секреція інсуліну [1].

Посилення секреції стрес-реалізуючих гормонів призводить до перерозподілу субстратів і джерел енергії, мобілізованих нейроендокринною катаболічною системою з депо жирових, м'язових клітин та інших джерел. Під час цієї фази пригнічується синтез білка, активується протеоліз (особливо у м'язах) та ліполіз, підви-