

Л. Г. Домрачева¹, Н. Б. Мельникова², И. А. Пегова², А. А. Волков²,
Г. А. Домрачев³, О. В. Кольчик⁴

КОМПЛЕКСЫ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С АСПАРАГИНАТАМИ ХРОМА(III) И ЦИНКА(II) В ВОДЕ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЛЕЦИТИНОВОЙ МЕМБРАНЫ

¹ Universidad Michoacana de san Nicolas de Hidalgo, Morelia, Mich., Mexico;

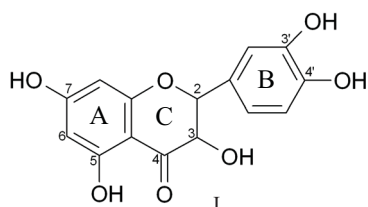
² ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Россия, E-mail: melnikow@rol.ru;

³ Институт металлорганической химии им. Г. А. Разуваева Российской академии наук, Нижний Новгород, Россия;

⁴ ГУЗ НОКБ им. Семашко, Нижний Новгород, Россия

Установлено образование комплексов дигидрокверцетина с аспарагинатами хрома и цинка в воде и их воздействие на лецитиновый монослой. На основании анализа изотерм сжатия увеличение молекулярной площади свидетельствует об иммобилизации комплексных соединений лецитиновым монослоем. Показано снижение концентрации первичных продуктов пероксидного окисления липидов — диеновых и триеновых конъюгатов и конечных продуктов — оснований Шиффа в крови больных, принимающих препарат “Офтальвит” (включающий дигидрокверцетин и аспарагинаты металлов), по сравнению с контрольной группой.

Диабетическая ретинопатия, а также некоторые другие заболевания зрительного аппарата, определяются в значительной степени концентрацией ферментобразующих микроэлементов таких как цинк и хром [1]. Наиболее благоприятным является введение этих микроэлементов “на векторе”, т. е. в комплексе с веществами, обеспечивающими более высокую проницаемость через биомембрану и доставку к необходимому органу. К лекарственным веществам такого рода относится дигидрокверцетин (I) — природный флавоноидный антиоксидант Р-витаминного действия, способствующий укреплению стенок кровеносных сосудов, улучшающий их тонус, повышающий чувствительность и проводимость зрительного нерва [2, 3].



Одним из факторов, определяющих антиоксидантную активность флавоноидов, является присутствие ионов переходных металлов, способных выполнять как положительную, так и отрицательную роль, промотируя проантиоксидантное действие [4, 5].

На примере кверцетина (II), наиболее близкого по структуре фенилпропаноида, в модельной реакции в атмосфере аргона было надежно доказано образование флавонолятов меди $\text{Cu}(\text{fla})_2$ (III) при взаимодействии II с $\text{Cu}(\text{OMe})_2$ (схема) [6].

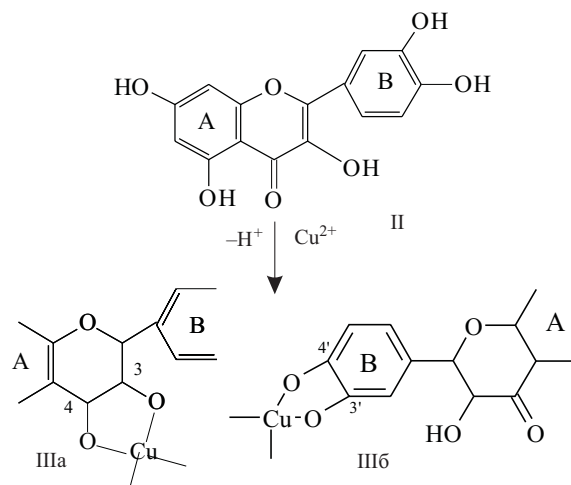
Предполагается, что II связывает медь в положении 3-гидроксигруппы и 4-кетогруппы γ -пиранового кольца. Учитывая распределение спиновой плотности неспаренного электрона в присутствии кислорода воздуха (рис. 1) [7], возможно комплексообразование и по положению 3', 4' флавоноидов.

Флавонолятные комплексы $\text{Cu}(\text{fla})_2$ структуры IIIa, аналогично медьсодержащей кверцетин-2,3-диоксигеназе, в присутствии кислорода воздуха способны катализировать окислительную деструкцию и декарбоксилирование II до депсида (О-бензоилсалициловой кислоты) и СО [7]. Флавонолятные комплексы $\text{Cu}(\text{fla})_2$ структуры IIIб более склонны к образованию хиноидных соединений типа (IV) (рис. 2) [5].

Аналогичные эффекты наблюдаются при взаимодействии I и II с ионами других переходных металлов в частности цинка и хрома, входящих в состав ферментов.

В неферментативных реакциях активирующие и ингибирующие эффекты комплексных соединений металлов с флавоноидами вызваны также действием биогенных лигандов на ионы металлов.

В этом плане представляют интерес аспарагинаты переходных металлов, имеющих в качестве лиганда



$\text{Cu}(\text{fla})_2$ (флавонолят меди; fla — бидентантный флавоноидный лиганд)

Схема. Вероятные структуры флавонолятов меди

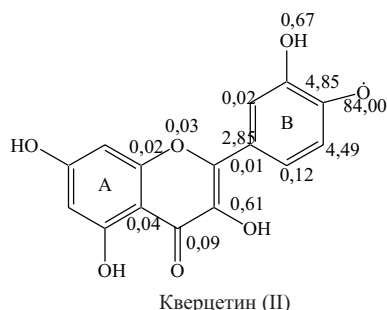
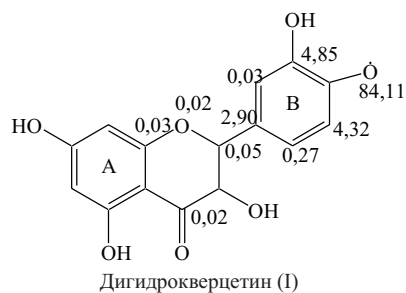


Рис. 1. Распределение спиновой плотности неспаренного электрона по структурам радикалов дигидрокверцетина (I) и кверцетина (II) [7].

аспарагиновую кислоту (L-аминоянтарную кислоту — $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$) и ее ионы.

Целью настоящей работы явилось изучение свойств реакционных смесей I и аспарагинатов хрома и цинка в водных растворах, а также исследование иммобилизации компонентов реакционной смеси фосфолипидными ленгмюровскими монослоями.

Фосфолипидные монослои представляют собой простейшую модель биомембраны, к которой флавоноиды с Р-витаминной активностью имеют высокое сродство. Связывание флавоноидами липидных радикалов и пероксидов стабилизирует фосфолипидную мембрану за счет хелатирования ионов металлов, уменьшая, вследствие этого, ее текучесть [8].

В связи с вышеизложенным, исследование взаимодействия I с аспарагинатами хрома и цинка в воде и их воздействие на лецитиновый монослой являются важными при разработке новых фитопрепаратов, корректирующих функции зрительного аппарата.

Экспериментальная часть

Материалы и реактивы. Аспарагинаты цинка $\text{Zn}(\text{C}_4\text{NO}_4\text{H}_6)_2 \cdot \text{Zn}(\text{OH})_2$ и хрома $\text{Cr}(\text{C}_4\text{NO}_4\text{H}_6)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ОАО “Кристалл”) содержали 28,5 % цинка и 13,1 % хрома соответственно.

Дигидрокверцетин (I) 98 % чистоты, полученный из измельченной древесины лиственницы (торговая марка “Биоскан”), был предоставлен ООО “Росбиопром” (г. Саров Нижегородской области).

Для исследования модельных биомембран был использован 1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицерофосфатидилхолин (лецитин) в виде хлороформного раствора (99 %, SIGMA Chemical Co).

Состояние монослоев лецитина изучено на автоматизированной установке, описание которой приведено в работе [9]. Условия анализа: размер тефлоновой ван-

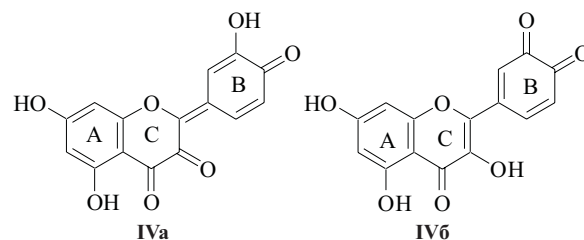


Рис. 2. Вероятные структуры продуктов окисления кверцетина.

ны $200 \times 137 \times 2$ (мм); скорость сжатия монослоя 1 мм/мин. Точность измерения поверхностного давления $\pi = 0,05$ мН/м; погрешность определения молекулярной площади по стандарту — арахидоновой кислоте — составляла не более 2 – 5 %. Монослой лецитина был получен при сжатии поверхностной пленки, образующейся после испарения 10 – 30 мкл хлороформного раствора лецитина с концентрацией $1 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$.

pH растворов были установлены с помощью микропроцессорного pH-метра “pH 320 SET” фирмы “Wissenschaftlich — Technische — Werkstätten GmbH”.

Электронные спектры были записаны в области 200 – 700 нм в кварцевых кюветках на UV-Vis спектрофотометре “Specord M-40” фирмы Carl Zeiss Iena (DDR). Толщина слоя кювет $l = 1$ см.

Фотометрические исследования проводили на спектрофотометре HACH DR/2000 с кюветками толщиной 1 дюйм. Во всех определениях применялись градуировочные кривые, заложенные в прибор производителем.

Концентрацию I определяли анализом УФ-спектров в области $\lambda_{\text{max}} = 290$ нм в соответствии с калибровочным графиком и спектрофотометрическим методом цианидинхлоридной пробы при $\lambda_{\text{max}} = 550$ нм [10].

Определение хрома проводили фотометрически с использованием в качестве комплексообразователя дифенилкарбазида в среде серной кислоты, при $\lambda = 540$ нм.

Определение цинка проводили трилометрически с использованием индикаторной смеси ксиленового оранжевого и гексаметилентетрамина при pH 9 до желтого окрашивания.

Определение поверхностного натяжения растворов производили с использованием пластинки Вильгельми и полустатическим методом максимального давления образования пузырька на приборе Ребиндера.

Исследование метаболических показателей у больных с диабетической ретинопатией, старческой дальнозоркостью, глаукомой и миопатией различной этиологии оценивали:

– по интенсивности свободно-радикального окисления методом хемилюминисценции, индуцированной железом и пероксидом водорода.

Анализируемые параметры — I_{max} (mV), характеризующий максимальную вспышку хемилюминисценции и отражающий потенциальную способность биологического объекта к свободно-радикальному окислению; S (mV) — суммарная хемилюминисценция за 30 с — величина, обратно пропорциональная антиок-

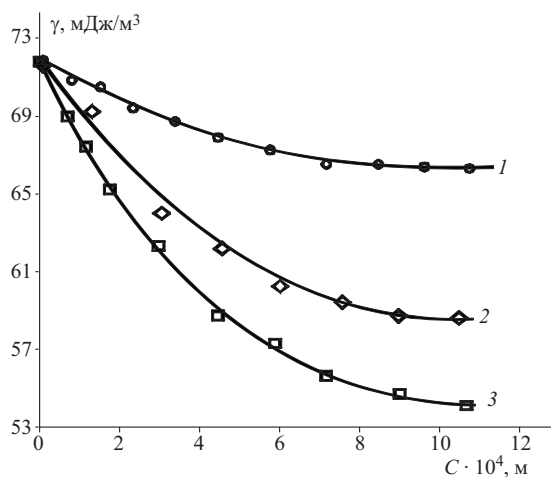


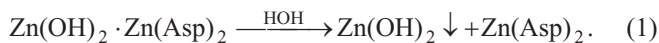
Рис. 3. Изотермы поверхностного натяжения фильтратов реакционных смесей дигидрокверцетина и аспарагинатов металлов (при молярном соотношении ДКВ:М(Asp)_n = 3:1): 1 — водный раствор ДКВ; 2 — реакционная смесь ДКВ и Cr(Asp)₃; 3 — реакционная смесь ДКВ и Zn(Asp)₂

сидантной активности; $\text{tg}2\alpha$ — параметр, показывающий скорость нормализации процессов свободно-радикального окисления; безразмерная величина I_{max}/S — фактор антиоксидантной активности, не учитывающий уровень общих лигандов.

– по уровню первичных продуктов пероксидного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых конъюгатов (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) в метанол-гексановой фазе экстракта липидов при длинах волн 232 и 275 нм, а также по содержанию конечных продуктов — оснований Шиффа (ОШ) методом флуоресценции при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм.

Результаты и их обсуждение

В воде соединение $\text{Zn(Asp)}_2 \cdot \text{Zn(OH)}_2$ белого цвета распадается в соответствии с уравнением (1).



Высвобождающийся аспарагинат цинка частично диссоциирует на ионы цинка и аспарагината. Концентрация ионов цинка, перешедших в раствор, прямо пропорциональна концентрации исходного соединения $\text{Zn(Asp)}_2 \cdot \text{Zn(OH)}_2$:

$$C_{\text{Zn}^{2+}, \text{мг/л}} = 0,09 C_{\text{соли}, \text{мг/л}}^0, \quad (2)$$

где $C_{\text{Zn}^{2+}, \text{мг/л}}$ — концентрация ионов цинка в жидкой фазе, $C_{\text{соли}, \text{мг/л}}^0$ — концентрация исходного соединения.

Для дальнейших исследований использовали жидкую фазу с необходимой концентрацией цинка после удаления осадка фильтрацией и центрифугированием.

Аспарагинат хрома $\text{Cr(Asp)}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ представляет собой порошок светло-фиолетового цвета, хорошо растворимый в воде. Водный раствор аспарагината хрома (III) имеет фиолетовый цвет, присущий гидра-

тированному иону $[\text{Cr(H}_2\text{O)}_6]^{3+}$ [12]. В электронном спектре этот ион характеризуется 3 основными полосами поглощения: $\lambda_1 = 270,2$ нм; $\lambda_2 = 404,85$ нм; $\lambda_3 = 574,7$ нм [12].

В спектре поглощения $3,0 \cdot 10^{-3}$ М водного раствора аспарагината хрома наблюдается интенсивное поглощение в области 190–285 нм ($A_{\text{отн}} \gg 1$), полосы поглощения с $\lambda_{2, \text{max}} = 400$ нм ($A_{\text{отн}} = 0,075$) и $\lambda_{3, \text{max}} = 540$ нм ($A_{\text{отн}} = 0,131$), характерное для ионов $[\text{Cr(H}_2\text{O)}_6]^{3+}$.

Следовательно, I в водных растворах аспарагинатов цинка и хрома преимущественно будет реагировать с гидратированными ионами цинка и хрома.

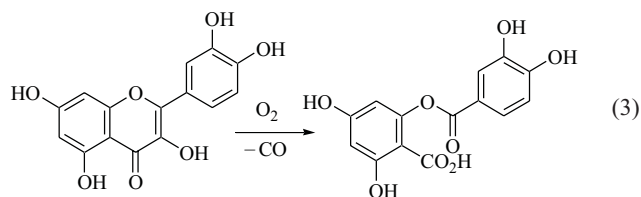
При добавлении I в раствор аспарагинатов цинка, хрома или их смеси наблюдалась бурная реакция, сопровождающаяся изменением цвета раствора, образованием желтого осадка и интенсивным пенообразованием (табл. 1).

Взаимодействие I с аспарагинатом хрома протекает менее интенсивно, чем с аспарагинатом цинка, при одинаковых условиях (табл. 1). Отмечаются незначительное пенообразование, изменение цвета реакционной смеси от фиолетового только до розового, менее значительные изменения поверхностного натяжения (рис. 3, кривая 2), меньшее снижение pH после реакции: для реакции с Zn(Asp)_2 pH изменяется с 8,0 до pH 7,4, а для Cr(Asp)_3 — с 6,8 до 6,3 в реакционных смесях с $C_{\text{ДКВ}}^0 = 2,6 \cdot 10^{-3}$ М при избытке I ($[\text{I}]:[\text{Zn}^{2+}] = 2:1$, $[\text{I}]:[\text{Cr}^{3+}] = 3:1$).

На рис. 3 представлены изотермы поверхностного натяжения изучаемых растворов и реакционных смесей $\gamma = f(C)$. Снижение поверхностного натяжения на границе раздела “жидкость — воздух”, вероятно, обусловлено появлением в реакционной смеси свободной аспарагиновой кислоты, являющейся поверхностно-активным соединением.

Ранее одним из авторов [11] было показано, что при взаимодействии I, II и рутина с ацетатом меди, наряду с изменением цвета реакционных смесей и образованием зелено-коричневых осадков, не отмечалось появление пены или выделение газа.

Газовыделение при взаимодействии I и аспарагината цинка, вероятно, связано с образованием по положению 3,4 γ-пиронового цикла, флавонолятных комплексов Zn(flav)_2 , которые катализируют быструю окислительную деструкцию ДКВ, до депсида (О-бензоилсалициловой кислоты) и СО, аналогично окислению II флавонолятом меди [7]:



Другим отличием реакционной смеси, содержащей I и Zn(Asp)_2 , от смеси I и $\text{Cu(CH}_3\text{COO)}_2$, является быстрое появление лимонно-желтого цвета с дальнейшим переходом в темно-красный цвет.

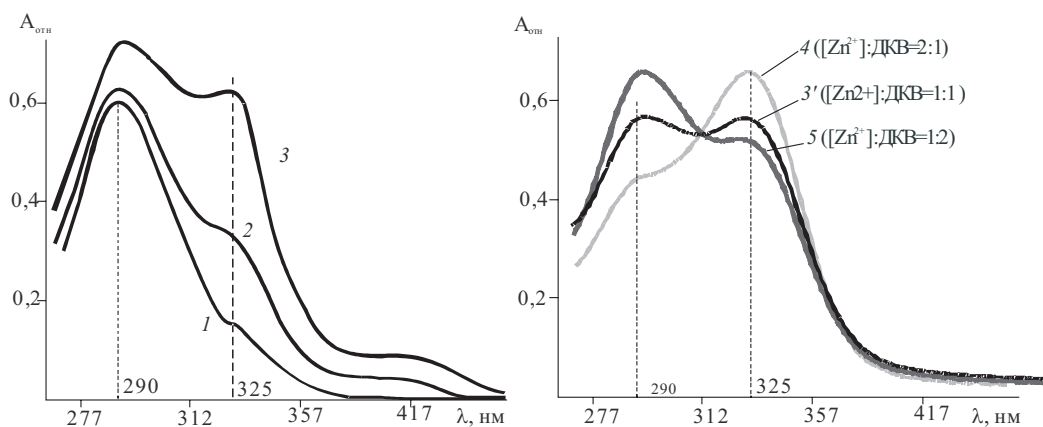


Рис. 4. Электронные спектры реакционной смеси дигидрокверцетина и аспарагината цинка, $[ДКВ] = 6,96 \times 10^{-5} \text{ М}$:

Кривая	$[ДКВ]:[Zn^{2+}]$	Время выдержки реакционной смеси	$K = A_{отн. 290 \text{ нм}}/A_{отн. 325 \text{ нм}}$
1	1:0	—	$4,1 \pm 0,1$
2	1:1	1 сут	$1,9 \pm 0,2$
3	1:1	6 сут	$1,2 \pm 0,1$
3'	1:1	1 мес	$1,0 \pm 0,1$
4	1:2	1 мес	$0,7 \pm 0,1$
5	1:0,5	1 мес	$1,3 \pm 0,2$

Поскольку реакционная смесь I и $Zn(Asp)_2$ представляет собой слабо-щелочную среду (pH 8–9), то, вероятно, возможно образование в этой системе как катехолятных комплексов $Zn(flа)_2$, имеющих структуру типа ШБ, так и семихиноновых ион-радикальных структур, стабилизированных ионом цинка. Все перечисленные Zn^{2+} -содержащие комплексы легко окисляются до хиноидных соединений [13].

Структура I и образующихся соединений при его взаимодействии с аспарагинатами металлов была изучена методом электронной спектроскопии.

Основной вклад в изменение структуры γ -пиронового цикла отражает соотношение интенсивности поглощения ($A_{отн}$) полосы с $\lambda_{max} = 290 \text{ нм}$ к интенсивности поглощения плеча при $\lambda = 325 \text{ нм}$, выражаемые через величину $K = A_{отн. 290 \text{ нм}}/A_{отн. 325 \text{ нм}}$. Поглощение в области 325 нм, как правило, отражает электронную структуру кольца В [5]. В области 335 нм поглощает хромофор окисленной формы II — *o*-хинона [13].

Величина K практически не изменялась при наблюдении в течение недели для $2,6 \cdot 10^{-3} \text{ М}$ водного раствора I и была равна $4,1 \pm 0,1$.

На рис. 4 представлены УФ-спектры поглощения реакционных смесей I и аспарагината цинка. Интенсивность поглощения в области 325 нм увеличивается во времени, а интенсивность в области хромонового цикла 290 нм — уменьшается. Соответственно величина K изменяет свое значение от 4,1 до 0,7. Кроме того, величина K зависит от молярного соотношения $[Zn^{2+}]:[I]$ — K резко уменьшается при возрастании доли ионов цинка в системе.

Кривые 3', 4, 5, отражающие изменение мольной доли цинка при постоянной концентрации I, имеют общую точку пересечения в области 310 нм, возможно

являющуюся изобестической. В этой же области спектра наблюдается изобестическая точка пересечения семейства спектральных кривых $A = f(\lambda)$ I в водных растворах хлорида натрия различной концентрации и в растворах универсальной буферной смеси в интервале pH от 1 до 11 [14]. Не исключено, что точка пересечения на рис. 4 свидетельствует о существовании в растворе по крайней мере 2 различных структур флавонолятных комплексов цинка.

Изменения в электронной структуре катехолятного цикла В обычно проявляются в видимой части спектра в области желтой полосы. Из данных рис. 4 видно появление новой полосы в области $\lambda_{max} = 417 \text{ нм}$, что также позволяет сделать заключение об изменении электронной структуры как в γ -пироновом фрагменте, так и в цикле В I при образовании комплексов I с $Zn(Asp)_2$. При молярном соотношении $[I]:[Zn^{2+}] = 2:1$ массовая доля (%) образующегося желто-коричневого осадка по отношению к исходному I равна 30–35%. Относительная убыль дигидрокверцетина из водного раствора, оцененная по цианидинхлоридной пробе, $\alpha = C_{ДКВ}^0 - C_{ДКВ}/C_{ДКВ}^0$, %, равна 35%. Следовательно, количество I, перешедшего из водного раствора в осадок примерно соответствует количеству продуктов реакции, включающих в себя как хиноидные соединения, так и флавонолятные комплексы цинка.

УФ-спектральный анализ реакционной смеси I и аспарагината хрома ($C_{ДКВ}^0 = 2,6 \cdot 10^{-3} \text{ М}$, $C_{ДКВ}:C_{Cr(Asp)_3} = 3:1$), показал, что через 3 ч, поглощение в области 540 нм значительно уменьшается, раствор над выпавшим желтым осадком обесцвечивается и становится прозрачным (рис. 5, б, табл. 1). Учитывая тот факт, что при отсутствии цвета раствора концентрация хрома в растворе изменяется незначительно (опыт 6,

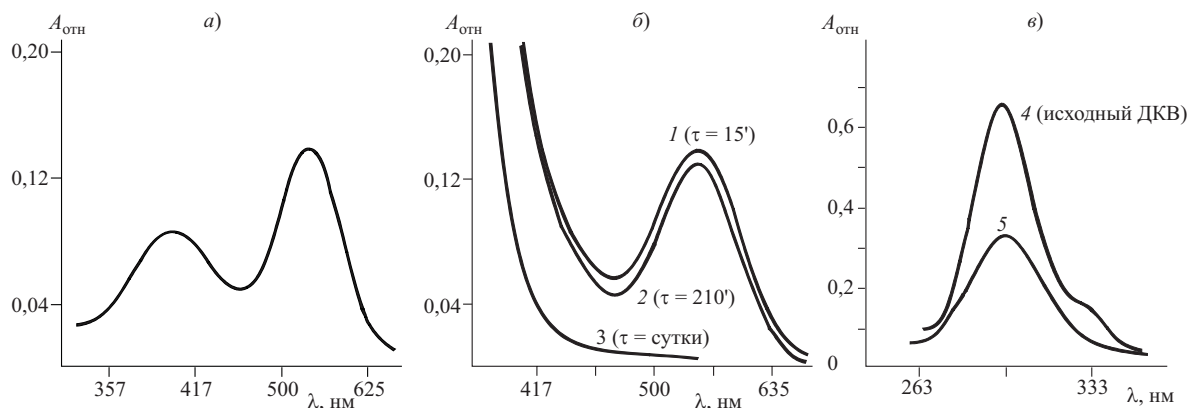


Рис. 5. Электронные спектры поглощения: *а* — аспарагината хрома, $C_{Cr(Asp)_3} = 3 \cdot 10^{-3}$ М; *б*, *в* — реакционной смеси $Cr(Asp)_3$ и I при молярном соотношении 1:1 в видимой (*б*) и УФ-области (*в*) (кривая 5).

Кривая	Субфаза	$A_0(\pm 0,02)$, нм ²
1	H ₂ O	0,54
2	ДКВ, $C = 5 \cdot 10^{-5}$ М	0,60
3	$Cr(Asp)_2$ $C = 2 \cdot 10^{-4}$ М	0,63
4	$Cr(Asp)_2$ + ДКВ	0,83
5	$Zn(Asp)_2$, $C = 2 \cdot 10^{-5}$ М	0,70 ($\pm 0,02$)
6	$Zn(Asp)_2$ + ДКВ	0,92 ($\pm 0,03$)
7	$Zn(Asp)_2 + Cr(Asp)_2$ + ДКВ	0,89 ($\pm 0,03$)

табл. 1), можно предположить, что в растворе могут образоваться растворимые комплексы хрома с аспарагиновой кислотой или с I.

Совместное введение в раствор I аспарагинатов цинка и хрома при избытке I (табл. 1) ускоряет процессы обесцвечивания раствора, образования осадка и пенообразования. Относительная убыль α , % дигидрокверцетина, составляет 52 % (по цианидинхлоридной пробе). В целом полученные результаты свидетельст-

вуют о синергизме ионов хрома и цинка при взаимодействии с I.

В свежеприготовленных разбавленных (\approx в 100 раз) растворах смесей I и аспарагинатов металлов ($C_{ДКВ} = 2 \div 5 \cdot 10^{-5}$ М) описанные реакции протекают крайне медленно, и в течение 1 ч визуальных и спектральных изменений не обнаружено. Это позволило нам использовать разбавленные водные растворы сме-

Взаимодействие ДКВ с аспарагинатами хрома и цинка

Т а б л и ц а 1

Опыт	$C_{ДКВ}^0$, М · 10 ⁴	Молярное отношение $C_{ДКВ}:C_{M(Asp)_m}$	$\tau_{реакции}$	Электронный спектр		Cr, мг/л		Цвет раствора (над желтым осадком)
				$*K = \frac{A_{отн. 290}}{A_{отн. 325}}$	Видимая область	C^0	$C_{тек}$ (в растворе)	
1	6,5	1,5:1(Zn ²⁺)	15 мин	2,1	$\lambda_{max} = 417$ нм	—	—	интенсивный лимонно-желтый
2	6,5	1,5:1(Zn ²⁺)	3 ч	1,1		—	—	—
3	6,5	3:1(Cr ³⁺)	15 мин	4,8	$\lambda_1 \approx 410 - 420$ нм, ($A_{отн} > 1$) $\lambda_2 = 540$ нм, ($A_{отн} = 0,05$)	13,1	7,5	светло-розовый
4	6,5	3:1(Cr ³⁺)	3 ч	4,9		13,1	9,0	светло-розовый
5	6,5	1:1,5(Cr ³⁺)	15 мин	5,2	$\lambda_2 = 540$ нм, ($A_{отн} = 0,14$) $\lambda_1 \approx 400 - 420$	19,65	6,2	светло-фиолетовый
6	26,0	3:1(Cr ³⁺)	3 ч	5,0	$\lambda_2 = 540$ нм, ($A_{отн} = 0,01$)	52,4	42,5	бесцветный
7**	6,5	3:0,5(Cr ³⁺) 3:0,5(Zn ²⁺)	3 ч	3,9	$\lambda = 417$ нм ($A_{отн} > 1$) $\lambda_2 = 540$ нм ($A_{отн} = 0,02$)	6,5	4,5	желто-розовый
8**	26,0	3:0,5(Cr ³⁺) 3:0,5(Zn ²⁺)	3 ч	4,2	$\lambda = 417$ нм	26	20	бесцветный

* — для исходного ДКВ $K = 4,1 \pm 0,1$;

** — эксперименты при совместном введении аспарагинатов хрома и цинка.

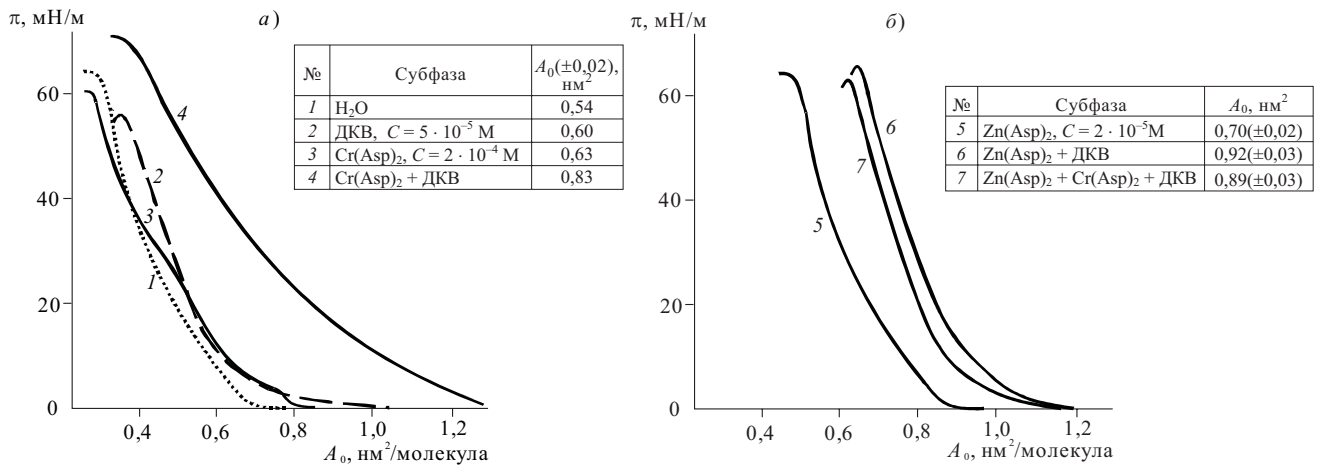


Рис. 6. Изотермы сжатия $\pi = f(A_0)$ монослоя лецитина над водной субфазой

сей I и аспарагинатов металлов в качестве субфазы при формировании ленгмюровских монослоев.

На рис. 6 представлена изотерма сжатия $\pi = f(A_0)$ монослоя лецитина на водной субфазе (кривая I). Образование плотноупакованного слоя начинается при низких π ; вертикальный участок, соответствующий фазовому переходу “двухмерная жидкость — двухмерный кристалл”, и экстраполяционная величина A_0 (при $\pi = 0$) характеризует молекулярную площадь максимально плотноупакованного слоя лецитина, равную $0,54 \pm 0,02 \text{ nm}^2/\text{молекула}$. Образование плато в области 63 мН/м обычно рассматривают как формирование гелевого бислоя, включающего в себя молекулы воды.

Молекулярная площадь A_0 лецитина изменяется с $0,54 \pm 0,02 \text{ nm}^2/\text{молекула}$ (субфаза — вода) до $0,63 \pm 0,02 \text{ nm}^2/\text{молекула}$ (субфаза — водный раствор $2 \cdot 10^{-4} \text{ M Cr}(\text{Asp})_3$) и до $0,70 \pm 0,02 \text{ nm}^2/\text{молекула}$ (субфаза — водный раствор $2 \cdot 10^{-5} \text{ M Zn}(\text{Asp})_2$, pH 8).

В присутствии I и аспарагинатов металлов в субфазе молекулярная площадь A_0 лецитина существенно увеличивается до $0,83 \pm 0,03 \text{ nm}^2/\text{молекула}$ (субфаза — водный раствор I с $\text{Cr}(\text{Asp})_3$) и $0,90 \pm 0,03 \text{ nm}^2/\text{молекула}$ (субфаза — водный раствор I с $\text{Zn}(\text{Asp})_2$) соответственно.

Эти данные свидетельствуют о том, что компоненты субфазы иммобилизируются в монослой лецитина (явление пенетрации или проникновения поверхностно-активных компонентов субфазы в мембрану), при-

чем дигидрокверцетин значительно усиливает пенетрацию в ленгмюровские слои аспарагинатов металлов.

Можно предположить, что I будет усиливать проницаемость аспарагинатов металлов и через реальную биомембрану.

На основании проведенных исследований нами рекомендован минерало-флавоноидный комплекс, включающий I, аспарагинаты хрома и цинка и аскорбиновую кислоту, для лечения заболеваний зрительного аппарата. Аскорбиновая кислота (V) защищает антиоксидантные функции I в присутствии ионов переходных металлов [4, 15, 16]. I, как и другие флавоноиды, тормозят действие аскорбазы и тем самым сохраняют V от окислительного разрушения [15 – 18]. Кроме того, I, будучи полифенолом, сохраняет дигидроаскорбиновую кислоту от необратимого распада, благодаря чему последняя может вновь переходить в V [15 – 18].

Состав веществ предлагаемого минерало-флавоноидного комплекса следующий (в расчете на 1 капсулу): I — 15,0 мг; V — 30,0 мг; $\text{Zn}(\text{Asp})_2$ — 2,5 мг; $\text{Cr}(\text{Asp})_3$ — 30,0 мкг.

Клинико-лабораторная оценка предлагаемого минерало-флавоноидного комплекса (под названием “Офтальвит”) подтвердила его эффективность при лечении больных с заболеванием глаз. У больных, принимавших офтальвит в течение 20 дней по 5 капсул в день, средние уровни показателей хемиллюминограммы не отличаются от нормы (табл. 2).

Таблица 2

Влияние офтальвита на показатели свободно-радикального окисления у больных

Группа	I_{max} , mV	S, mV	I/S	$\text{tg}_2\alpha$
Контроль				
До лечения	$0,897 \pm 0,02$	$14,54 \pm 1,45$	$0,061 \pm 0,012$	$-0,171 \pm 0,010$
После лечения	$0,856 \pm 0,37$	$15,81 \pm 2,81$	$0,054 \pm 0,012$	$-0,167 \pm 0,012$
Офтальвит				
До лечения	$0,961 \pm 0,025$	$13,6 \pm 1,31$	$0,071 \pm 0,011$	$-0,149 \pm 0,011$
После лечения	$1,29 \pm 0,059$	$15,01 \pm 2,31$	$0,075 \pm 0,01$	$-0,230 \pm 0,010$

Таблица 3

Влияние офтальвита на показатели перекисного окисления липидов у больных

Группа	Показатели ПОЛ		
	ДК	ТК	ОШ
Контроль			
До лечения	0,201 ± 0,016	0,031 ± 0,003	3,18 ± 0,65
После лечения	0,188 ± 0,013	0,037 ± 0,001	4,11 ± 1,10
Офтальвит			
До лечения	0,210 ± 0,011	0,041 ± 0,002	4,24 ± 0,69
После лечения	0,160 ± 0,011*	0,023 ± 0,01*	2,17 ± 0,51*

* Достоверность различия по сравнению с состоянием больных до лечения ($p < 0,05$).

Кроме того под влиянием офтальвита наблюдается достоверное снижение концентрации как первичных продуктов ПОЛ — ДК и ТК конъюгатов, так и конечных продуктов ПОЛ — ОШ (табл. 3).

Выраженный положительный эффект минерало-флавоноидного комплекса при лечении больных с заболеванием глаз можно объяснить не только известными антиоксидантными свойствами микроэлементов цинка и хрома, но и их комплексным воздействием на организм человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Скальный, И. А. Рудаков, *Биоэлементы в медицине*, Мир, Москва (2004), сс 272.
2. В. К. Колхир, Н. А. Тюкавкина, В. А. Быков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **2**(9), 61 (1995).

3. Ю. О. Теселкин, Б. А. Жамбалова, И. В. Бабенкова и др., *Биофизика*, **41**(3), 620 (1996).
4. E. J. Middleton, C. Kandaswami, T. C. Theoharides, *Farmacol. Rev.*, **52**, 673 – 751 (2000).
5. J. E. Brown, H. Khodr, R. C. Hider, C. A. Rice-Evans, *Biochem.*, **330**, 1173 – 1178 (1998).
6. E. Balogh-Hergovich, J. Kaizer, G. Speier, et al., *Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3847 – 3854 (1999).
7. S. A. Van Acker, M. J. de Groof, D.-J. van den Berg, et al., *Chem. Res. Toxicol.*, **9**, 1305 – 1312 (1996).
8. A. Arora, T. M. Vyrem, M. G. Nair, G. M. Strasburg, *Arch. Biochem. Biophys.*, **373**, 102 – 109 (2000).
9. Н. Б. Мельникова, А. А. Волков, М. В. Куликов, И. В. Гуляев, *Известия ВУЗов. Сер. Хим. и хим. технол.*, **47**(9), 22 – 26, (2004).
10. А. П. Еськин, В. А. Левандский, Н. И. Полежаева, *Химия растит. сырья*, **3**, 41 – 46 (1998).
11. Н. Б. Мельникова, И. Д. Иоффе, Л. А. Царева, *Химия природ. соедин.*, **1**, 48 – 56 (2002).
12. Ф. Коттон, Дж. Уилкинсон, *Современная неорганическая химия*, Ч. 3, Химия переходных элементов, Мир, Москва (1969), сс 589.
13. D. Metodiewa, A. K. Jaiswal, N. Cenas, et al., *Free Rad. Biol. Med.*, **26**, 107 – 116 (1999).
14. Н. Б. Мельникова, И. Д. Иоффе, *Химия растит. сырья*, **4**, 25 – 33, (2001).
15. J. V. Park, M. Levine, *Nutrients*, **130**, 1297 – 1302 (2000).
16. Е. Ф. Иваненко, *Биохимия витаминов*, Вища школа, Киев (1970), сс 210.
17. В. Ф. Громовая, Г. С. Шаповал, И. Е. Миронюк, В. И. Пивень, *Хим.-фарм. журн.*, №7, 3 – 5 (1996).
18. V. Cody, E. J. Middleton, J. B. Harbone, *Biochemical, Pharmacological and Structure — Activity Relationships*, Alan R. Liss (ed.), New York (1996), 411 – 424.

Поступила 13.11.07

COMPLEXES OF DIHYDROQUERCETIN WITH ZINC(III) AND CHROMIUM(II) ASPARAGINATES IN WATER AND THEIR INFLUENCE ON THE STATE OF LECITHIN MEMBRANES

L. G. Domracheva¹, N. B. Mel'nikova^{2*}, I. A. Pegova², A. A. Volkov², G. A. Domrachev³, and O. V. Kol'chik⁴

¹ Universidad Michoacana de san Nicolas de Hidalgo, Morelia, Mexico;

² Nizhni Novgorod State Medical Academy, Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Nizhni Novgorod, Russia;

³ Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Nizhni Novgorod, Russia;

⁴ Semashko Clinical Hospital, Nizhni Novgorod, 603126 Russia;

*e-mail: melnikow@rol.ru

The formation of chelate complexes of dihydroquercetin (DHQ) with zinc and chromium asparaginates in aqueous solution is established and their interaction with a lecithin monolayer is estimated. On the basis of analysis of the surface pressure – molecular area isotherms, it is concluded that an increase in the molecular area from 0.54 to 0.80 – 0.90 nm² is indicative of the immobilization of DHQ complexes in the lecithin monolayer. It is shown that the concentration of the initial products of lipid peroxidation – diene and triene conjugates – decreases to 24 % and 41 %, respectively, and that of the final products (Schiff bases) in the blood of patients treated by Oftalvit (containing DHQ and metal asparaginates) decreases to 46 % in comparison to values in the control groups.