

Г.А. Поготова, І.С. Чекман

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Квантово-фармакологічні дослідження властивостей антиоксидантів як лікарських засобів

Досягнення в галузі квантової механіки, квантової фізики, хімії, електродинаміки, комп'ютерних технологій, молекулярної біології, фізіології та біохімії заклали теоретичні основи і сприяли розвитку нового напрямку фармакології — квантової фармакології. Квантова фармакологія — наука, яка застосовує принципи теоретичної хімії, квантової фізики і квантової механіки та методи комп'ютерного моделювання для дослідження молекулярної структури лікарських засобів, вивчення механізмів їх взаємодії з рецепторами, біомолекулами організму для встановлення первинної фармакологічної реакції медикаментів, а також цілеспрямованого синтезу оригінальних препаратів з метою більш раціонального застосування їх у клінічній практиці. Пошук нових лікарських засобів вимагає витрат значної кількості часу та фінансів. Тому в останні роки розробку нових лікарських засобів проводять за допомогою комп'ютерного моделювання з використанням сучасних програм. Квантова фармакологія дозволяє також вивчати молекулярні механізми дії лікарських засобів, встановлювати прогноз фармакологічної активності з виявленням найбільш вираженої фармакодинамічної ефективності та лікувальної активності нових сполук, що сприяє значному прискоренню досліджень у цьому напрямку науки. В оглядовій статті узагальнено дані вітчизняної та зарубіжної літератури щодо квантово-фармакологічних властивостей антиоксидантів, зокрема просторової структури та інших характеристик поліненасичених жирних кислот і адеметіоніну, а також їх співвідношення з іншими фармакологічними, токсикологічними, фізико-хімічними, біохімічними показниками.

**Ключові слова:** антиоксиданти, квантова фармакологія, структура — активність.

Впровадження у медичну практику нових ефективних лікарських засобів, дослідження їх фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей, показань і протипоказань до застосування для лікування різних захворювань — пріоритетний напрямок для спеціалістів різного профілю: хіміків, фармакологів, провізорів, клініцистів. Досягнення з квантової механіки, квантової фізики, хімії, електродинаміки, комп'ютерних технологій, молекулярної біології, фізіології та біохімії заклали теоретичні основи та сприяли розвитку нової галузі фармакології — квантової фармакології.

Квантова фармакологія — наука, яка застосовує принципи теоретичної хімії, квантової фізики, квантової механіки та методи комп'ютерного моделювання для дослідження молекулярної структури лікарських засобів, вивчення механізмів їх взаємодії з рецепторами, біомолекулами організму для встановлення первинної фармакологічної реакції медикаментів, а також цілеспрямованого синтезу оригінальних препаратів з метою більш раціонального застосування їх у клінічній практиці (Чекман І.С., 2012).

Пошук нових лікарських засобів потребує витрат значної кількості часу та фінансів. Тому останніми роками розробку нових лікарських засобів проводять за допомогою комп'ютерного моделювання з використанням сучасних програм. При розробці нового препарату або більш детального дослідження вже відомих препаратів важливо провести ґрунтовне вивчення фізико-хімічних, квантово-хімічних властивостей його молекули, встановити фармакологічні та токсикологічні властивості (Yao X.J. et al.,

2004; Лобанов В.В., Стрижак Г.Є., 2008). Квантова фармакологія дозволяє також вивчати молекулярні механізми дії лікарських засобів, встановлювати прогноз фармакологічної активності з виявленням найвираженішої фармакодинамічної ефективності та лікувальної активності нових сполук, що сприяє значному прискоренню досліджень у цьому напрямку науки (Чекман І.С. та співавт., 2008в; Nicolle E. et al., 2011).

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця проведено дослідження з вивчення квантово-фармакологічних властивостей препаратів різних хімічних груп та механізму їхньої дії: адреноміметиків, блокаторів  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів, ацетилхоліну, дигоксину, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, метаболічних препаратів, похідних ксантину тощо (Небесна Т.Ю., Чекман І.С., 2006; Чекман І.С., 2008; Чекман І.С. та співавт., 2008а; б; в; Загородний М.І. та співавт., 2010).

Результати клініко-експериментальних досліджень, проведених за останні 10 років, свідчать, що корекція порушень у проті антиоксидантній системі при атеросклерозі, різних формах ішемічної хвороби серця та артеріальній гіпертензії, захворюваннях печінки значно покращує клінічний перебіг даних станів, поліпшує якість життя хворих. Основною групою препаратів, що протистоять оксидативному стресу, є антиоксидантні засоби, які інактивують вільні радикали і перешкоджають їх утворенню, беруть участь у відновленні природних антиоксидантів або мають опосередковану

антиоксидантну активність. Низька популярність антиоксидантних засобів і відсутність традицій їх широкого застосування у практичній медицині зумовлені низкою причин: недостатньою вивченістю цього питання, складністю адекватної оцінки стану параметрів перекисного окиснення в організмі, відсутністю ефективних медикаментозних засобів, що мають антиоксидантну активність і здатні швидко зменшити наслідки оксидативного стресу (Kontogiorgis A.C. et al., 2005; Крыжановский С.А., Вититнова М.Б., 2009; Mitra I. et al., 2013).

У статті узагальнені дані вітчизняних та зарубіжних вчених з вивчення квантово-фармакологічних властивостей антиоксидантів.

Зростає кількість повідомлень, які описують роль окиснювального стресу в патогенезі різних захворювань, від онкологічних до нейродегенеративних. Ендогенні антиоксиданти часто не здатні запобігти негативній дії перекисного стресу вільними радикалами в результаті значного впливу забруднювачів навколишнього середовища і неправильного харчування. Системні антиоксиданти часто не виправдовують очікувань щодо нейтралізації вільних радикалів. Тому виникає необхідність розробки нових антиоксидантів із підвищеною ефективністю.

Стрімко збільшується обсяг робіт щодо пошуку нових хімічних речовин природного і синтетичного походження, здатних запобігти негативному впливу на організм окиснювального стресу. Виявлена протизапальна, протипухлинна дія антиоксидантів, їхній позитивний вплив на серцево-судинні захворювання (Барабой В.А., 2006).

Для пошуку ефективних антиоксидантних молекул проводять дослідження щодо встановлення кількісного взаємозв'язку структури й активності (quantitative structure-activity relationship — QSAR) таких сполук. За допомогою методу QSAR вивчають фізико-хімічні параметри природних і синтетичних антиоксидантів (Koptogior-gis A.C. et al., 2005; Чекман І.С., 2008).

Накопичення вільних радикалів протягом тривалого періоду призводить до окиснювального стресу, який, у свою чергу, підвищує ризик розвитку смертельних захворювань. I. Mitra та співавтори (2013) застосували п'ять різних методологій *in silico* для вивчення структури/активності похідних азолів з метою визначення основних структурних ознак молекул і кількісного внеску різних радикалів для синтезу молекул із поліпшеними антиоксидантними властивостями.

Розроблено синтез, встановлені структура і температура плавлення синтетичних похідних дифенілпропіонаміду. За допомогою QSAR-досліджень визначені антиоксидантна і антипроліферативна активність таких сполук. *In vitro* антиоксидантна активність цих речовин також підтверджена. Отримані сполуки є не токсичними (Urban P. et al., 2008).

Вітамін Е об'єднує сімейство сполук, що складається з токоферолу і токотриєнольних ізоформ. Токотриєноли мають виражену антипроліферативну властивість. Окисно-відновні аналоги токотриєнолу також проявляють виражену протипухлинну активність. За допомогою тривимірного (3D) QSAR-дослідження похідних токоферолу з використанням порівняльного молекулярного поля (comparative molecular field analysis — CoMFA) і порівняльних молекулярних показників однорідності аналізів (CoMSIA) встановлено залежність структури та біологічної активності протипухлинних напівсинтетичних аналогів токотриєнолу (Elpagar A.Y. et al., 2010).

Проведено також QSAR-дослідження похідних 17 $\beta$ -естрадіолу з метою з'ясувати молекулярну структуру/активність зі здатністю пригнічувати перекисне окиснення ліпідів та визначити маркери окисного стресу. Інгибування Fe<sup>3+</sup>-індукованого перекисного окиснення ліпідів у гомогенатах головного мозку шурів оцінено за допомогою аналізу виявлення реактивних сполук тіобарбітуровою кислотою для  $\approx 70$  сполук. Встановлено, що ліпофільність є ознакою, яка чинить найсильніший вплив на здатність речовини пригнічувати пероксидацію ліпідів (Prokai L. et al., 2013).

Похідні піразолу проявляють різнобічну біологічну активність, включаючи протипухлинну дію. Ці властивості оцінено *in vitro* для 46 синтезованих сполук на основі 3,5-діарил-4,5-дигідропіразолу проти злоякісних клітинних ліній асцитної карциноми Ерліха з використанням CoMFA (Hamad Elgazwy A.S. et al., 2012).

На основі аналізу біологічної активності, кластерного аналізу (як першого кроку ідентифікації хімічних речовин) та QSAR, а також антиоксидантної відповіді елементів, за рахунок якої гени визначаються

в різних аспектах цитопротекції, S.J. Shukla та співавтори (2012) досліджували значну кількість сполук для повторного тестування антиоксидантної дії, використовуючи зміни, пов'язані з  $\beta$ -лактамазною активністю. Застосовуючи цю стратегію, визначено 30 сполук із антиоксидантною дією. Використані методи можуть бути застосовані також для встановлення токсичності нових сполук.

Y.W. Li та співавтори (2012) проводили визначення антиоксидантних властивостей пептидів, отриманих із харчових білків, і несумісних структурних характеристик, використовуючи QSAR-моделювання на синтетичних трипептидах і тетрапептидах. Визначали кумулятивний квадрат коефіцієнтів множинної кореляції, кумулятивний перехресний коефіцієнт і відносне стандартне відхилення для двох ефективних моделей трипептидів, тетрапептидів. За величиною кумулятивного коефіцієнту множинної кореляції та відносного стандартного відхилення встановлювали прогностичну антиоксидантну активність. Водневі зв'язки та гідрофільність амінокислотних залишків поруч із С-кінцевим фрагментом, гідрофобність, а також електронні властивості N-кінця молекул належать до значущих факторів для антиоксидантної активності досліджуваних пептидів.

Відомо, що біофлавоноїди стимулюють каталітичну активність циклооксигенази (ЦОГ I і II *in vitro* та *in vivo*, полегшуючи повторну активацію ферменту. 3D QSAR-аналіз передбачає, що здатність біофлавоноїдів активувати ЦОГ I і II значною мірою залежить від їх В-кільцевої структури, фрагмент якої пов'язаний із наявністю антиоксидантних властивостей. Використання методів комп'ютерного моделювання дозволяє визначити активний центр ЦОГ I і II (Wang P. et al., 2010).

Продемонстровано протиракову активність флавоноїдів на клітинних лініях раку різних злоякісних пухлин. QSAR стало корисним інструментом для вивчення перспективних сполук із антиоксидантними властивостями. Вивчення механізмів дії флавоноїдів і подібних сполук може допомогти активізації досліджень їхньої біологічної активності з метою прогнозування антиоксидантних та протиракових ефектів, а також токсичності (Mercader A.G., Pomilio A.B., 2012).

Із застосуванням QSAR-моделювання синтезовані похідні діарилгідразонів — багатофункціональні низькомолекулярні інгібітори синтезу амілоїду. Оскільки за структурою інгібітори на основі гідразону імітують окисно-відновні особливості антиоксиданту ресвератролу, антирадикальну активність сполук оцінювали за реакцією з 2,2-дифеніл-1-пірилгідразилом і супероксидними радикалами. Встановлено, що заміщення в ароматичному кільці мало значний вплив на загальну антиоксидантну активність сполук:  $\approx 30\%$  із них проявляли цей ефект не слабше за ресвератрол та аскорбінову кислоту або навіть сильніше за них (Török B. et al., 2013).

За допомогою квантово-хімічних обчислень на основі теорії функціональної

щільності досліджували антиоксидантну активність трансресвератрололігомерів, транс-4,4'-дигідроксистильтбендимеру, трансресвератрол-3-О-глюкуроніду, глюкозидів, трансресвератрол-4'-О-бета-D-глюкопіранозиду, трансресвератролдимерів і трансресвератролтримерів (gpletin H). Аналіз отриманих результатів свідчить, що всі олігомери, глюкозиди і трансресвератрол-3-О-глюкуроніди проявляють вираженішу антиоксидантну активність, ніж трансресвератрол. Димер транс-4,4'-дигідроксистильтбену є сильнішим антиоксидантом, ніж його мономер. Механізм передачі атома водню до вільних радикалів від досліджених сполук був кращим за одноелектронне перенесення. Усі вищезазначені сполуки активніше віддають електрон у водному середовищі, ніж у газовій фазі (Mikulski D., Molski M., 2010).

I. Mitra та співавтори (2011) при дослідженні антиоксидантної активності використовували декілька моделей QSAR, за допомогою чого дійшли висновку про наявність заміщених ароматичних вуглеців, довголанцюгових розгалужених заміників, оксадіазол-N-оксидних кілець з електронегативним атомом, що містять групу, заміщену в положенні 5 цієї структури. Новизна роботи полягає не лише у вивченні структурних ознак донора NO-фенольних сполук, необхідних для потужної антиоксидантної активності, а також у розробці оригінальних сполук з антиоксидантною активністю, що була передбачена у квантово-фармакологічних дослідженнях.

Дикі гриби містять природні антиоксиданти, зокрема фенольні сполуки. Для отримання додаткових даних про структуру/ефективність між антиоксидантним потенціалом (ефект очищення і зниження потужності) та хімічним складом досліджували 23 зразки від 17 видів диких грибів. Отримані дані аналізували за допомогою регресійного методу часткових найменших квадратів (partial least squares — PLS) для встановлення співвідношення різних видів фармакологічної активності. Антиоксидантна активність добре корелювала з наявністю фенольних радикалів та вмістом флавоноїдів. Модель QSAR була побудована з використанням методу PLS, а його надійність і прогнозованість перевірені за допомогою внутрішніх і зовнішніх перехресних перевірок (Froufe H.J. et al., 2009).

Досліджено 54 природні фенольні сполуки в діапазоні фізіологічних концентрацій з метою визначення їхнього потенційного впливу на життєздатність злоякісних клітин. Встановлено, що за допомогою QSAR-аналізу можна оцінити антиоксидантний потенціал ліпофільних сполук. Для підтвердження отриманих результатів проведено біохімічні дослідження, які продемонстрували, що основні антимітогенні, цитопротекторні й антиапоптотичні біологічні характеристики рослинних фенолів впливають на ефективність хіміотерапії злоякісних пухлин (Harris C.S. et al., 2007).

Розроблено 3D-QSAR-модель прогнозування антиоксидантної активності фе-



нольних кислот. Ефективність застосованих моделей для вивчення антиоксидантної активності підтверджена встановленим коефіцієнтом кореляції  $r^2(\text{pred})=0,971/0,996$  для кожної моделі. Структурні характеристики фенольних кислот впливають на прояви антиоксидантної активності. Отримані результати можуть забезпечити більш глибоке розуміння механізмів антиоксидантної активності та надати необхідну інформацію для синтезу нових похідних фенольних кислот (Jing P. et al., 2012).

Похідні арилоцтової та гідроксамової кислот проявляють антиоксидантну/проти-запальну активність. E. Pontiki та співавтори (2009) досліджували похідні цих сполук на протипухлинну активність із використанням різних ліній ракових клітин методом QSAR-аналізу. Досліджувані речовини проявляли низьку протипухлинну активність, за винятком сполуки під умовною назвою 5iv.

Гіперглікемія призводить до генерації активних форм кисню, що, в свою чергу, пов'язано із розвитком окисного стресу в різних тканинах, включаючи судинну систему. Наразі добре відомий взаємозв'язок між окисним стресом, запальними реакціями й активністю інсуліну. Властивість антиоксидантів захищати тканини від шкідливої дії гіперглікемії, а також покращувати обмін речовин і споживання глюкози зумовлюють їхнє застосування у лікуванні при цукровому діабеті. Крім антиоксидантної дії, деякі флавоноїди здатні впливати на активність  $\alpha$ -глюкозидази або альдозоредуктази, що причетні до патогенезу цукрового діабету 2-го типу. У цьому контексті флавоноїди вивчали як потенційні лікарські препарати для терапії при цій хворобі. Автори дослідження особливу увагу звертають на можливість вирішення проблеми застосування флавоноїдів як протидіабетичних засобів шляхом застосування QSAR-методу (Nicolle E. et al., 2011).

На основі досліджень *in vitro* та моделювання *in silico* вивчено антиоксидантну активність 30 похідних пульвинових кислот. Для подальших досліджень антиоксидантної активності були відібрані сполуки з високою прогнозованою антиоксидантною дією. Серед них деякі похідні кумарину виявилися особливо перспективними для подальшого вивчення (Le Roux A. et al., 2011).

Для прогнозування антиоксидантної активності 7 поліциклічних лактамів проведено двовимірне (2D) — QSAR дослідження з використанням 5-дескрипторної моделі. Синтетичні сполуки з конденсованих лактамних речовин піддавали скринінгу для визначення їх здатності пригнічувати автоокиснення пірогалолу, супероксиданіонзалежного процесу. Серед синтезованих сполук кетон-2(8,9-дигідро-7H-бензо[де]пірол[1,2-a]хінолін-7,10 та (7ан)-діон) мають найвищу антиоксидантну активність *in vitro* (Ghinet A. et al., 2012).

Міжмолекулярні взаємодії поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) в організмі людини можуть бути описані різними якісними показниками: зарядами на атомах, енергією вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) чи енергією нижчої вакантної

молекулярної орбіталі (НВМО), індексами реакційної активності. Енергія граничних орбіталей є найбільш важливим дескриптором антиоксидантної активності (Sun Y-J. et al., 2009). Встановлено, що редокс-потенціал антиоксидантів фенольної природи підвищується зі збільшенням негативної енергії НВМО, антиоксидантна активність похідних вітаміну Е підвищується при зменшенні негативної енергії ВЗМО (Lombardi F., Terranova P., 2007). За структурою ПНЖК більше подібні до антиоксидантів — похідних каротину. Антиоксидантна активність каротиноїдів залежить від різниці енергій ВЗМО та НВМО (ЕВ-Н), а також потенціалу іонізації. При зменшенні значення ЕВ-Н та потенціалу іонізації антиоксидантна активність каротиноїдів зростає (Kleipová M. et al., 2007; Wall R. et al., 2010).

У молекулах антиоксидантів групи каротиноїдів локалізація НВМО, як і в молекулах ПНЖК, відбувається також на ділянці вуглецевого ланцюга з ненасиченими зв'язками (Soffers A.E. et al., 1999; Wall R. et al., 2010). Тому можна припустити, що кількість та взаємне розміщення ненасичених зв'язків у молекулах ПНЖК та каротиноїдів визначають розподіл НВМО, що впливає на антиоксидантні властивості таких сполук та їх лікувальні ефекти (Поготова Г.А. та співавтор., 2011).

Адеметіонін синтезується в організмі людини і бере участь у ферментативному переамінуванні та пересульфурованні амінокислот, синтезі та активації гормонів, нейромедіаторів, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів. Адеметіонін сприяє утворенню глутатіону — основного клітинного антиоксиданта, який знешкоджує вплив екзо- та ендотоксинів. Таким чином, адеметіонін має широкий спектр фармакологічних ефектів: гепатопротекторний, холеретичний, холецистолітичний, детоксикаційний, антиоксидантний, регенеруючий, антидепресантний, нейропротекторний, антифібринолітичний (Подымова С.Д., 2010; Юрьев К.Л., 2011; 2012).

Активна роль адеметіоніну в метаболічних реакціях зумовлена наявністю позитивного заряду на атомі сірки (Markham G.D., Rajares M.A., 2009), тому науковий інтерес становить дослідження саме зарядового розподілу на атомах адеметіоніну. За результатами проведених досліджень встановлено, що найбільшим є негативний заряд на атомах азоту (від  $-0,54$  до  $-0,64$  од.) та кисню (від  $-0,48$  до  $-0,63$  од.). Позитивний заряд на атомі сірки становить  $0,56$  од. (Поготова Г.А. та співавтор., 2012).

Атом сірки в молекулі адеметіоніну має вирішальне значення для утворення комплексу адеметіоніну та РНК, стабілізованого іонною взаємодією (Youngblood V. et al., 2007).

Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, а також результати власних досліджень свідчать, що розроблення нових лікарських засобів вчені світу проводять за допомогою комп'ютерного моделювання з використанням сучасних програм. За допомогою квантово-хімічних методів вивчають також молекулярні механізми дії лікар-

ських засобів, визначають прогноз фармакологічної активності з виявленням найбільш вираженої фармакодинамічної ефективності та лікувальної дії нових сполук, що сприяє значному пришвидшенню досліджень у цьому напрямку науки. У оглядовій статті узагальнені дані вітчизняної та зарубіжної літератури про квантово-фармакологічні властивості антиоксидантів. У плані продовження досліджень щодо квантово-фармакологічних властивостей антиоксидантних препаратів (ПНЖК і адеметіоніну) обговорені їх просторова структура та інші показники, а також співвідношення з іншими фармакологічними, токсикологічними, фізико-хімічними, біохімічними показниками.

## Список використаної літератури

- Барабой В.А. (2006) Биоантиоксиданты. Книга плюс, Киев, 462 с.
- Загородний М.І., Казакова О.О., Свінцицький А.С. (2010) Дослідження квантово-фармакологічних властивостей атенололу, метопрололу, пропранололу і карведилолу. Укр. кардіол. журн., 3: 81–84.
- Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. (2009) Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и сердечно-сосудистая система. Физиология человека, 4(35): 110–123.
- Лобанов В.В., Стрижак Г.С. (2008) Курс лекцій з теорії хімічного зв'язку та основ хемосорбції. Наукова думка, Київ, 284 с.
- Небесна Т.Ю., Чекман І.С. (2006) Дослідження квантово-хімічних властивостей бета-адреноблокаторів — атенололу, метопрололу, пропранололу і карведилолу. Наук. вісн. НМУ імені О.О. Богомольця, 4: 79–86.
- Поготова Г.А., Небесна Т.Ю., Горчакова Н.О. та ін. (2011) Дослідження просторової та електронної структури ейкозапентаєнової та докозагексаєнової (омега-3) кислот. Фармакологія та лік. токсикологія, 1: 44–51.
- Поготова Г.А., Небесна Т.Ю., Казакова О.О., Чекман І.С. (2012) Прогноз фармакологічної активності та квантово-хімічні властивості адеметіоніну. Вісн. проблем біології і медицини, 1(3): 90–94.
- Подымова С.Д. (2010) Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. РМЖ (Русский медицинский журнал), 18(13): 800–806
- Чекман І.С. (2008) Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект. Лік. справа. Врaчeб. дeлo, 3–4: 104–109.
- Чекман І.С. (2012) Квантова фармакологія. Наукова думка, Київ, 181 с.
- Чекман І.С., Казакова О.О., Небесна Т.Ю. (2008a) Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженні залежності «структура—активність» (огляд літератури та власних досліджень). Журнал НАМН, 14(4): 636–649.
- Чекман І.С., Казакова О.О., Небесна Т.Ю. (2008b) Методи комп'ютерних розрахунків у квантовій фармакології. Фармакологія та лік. токсикологія, 1: 48–57.
- Чекман І.С., Небесна Т.Ю., Бабіч П.М. (2008a) Залежність між альфа 1a-адреноблокуювальною активністю та квантово-хімічними показниками похідних апоморфіну. Доповіді НАН, 5: 192–196.
- Юрьев К.Л. (2011) Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье. Укр. мед. часопис, 3(83): 63–69 (<http://www.umj.com.ua/article/13689>).
- Юрьев К.Л. (2012) Гептрал® (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант. Укр. мед. часопис, 1(87): 61–69 (<http://www.umj.com.ua/article/28041>).
- Einagar A.Y., Wali V.B., Sylvester P.W., El Sayed K.A. (2010) Design and preliminary structure-activity relationship of redox-silent semisyn-

thetic tocotrienol analogues as inhibitors for breast cancer proliferation and invasion. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(2): 755–768.

**Froufe H.J., Abreu R.M., Ferreira I.C.** (2009) A QSAR model for predicting antioxidant activity of wild mushrooms. *SAR QSAR Environ. Res.*, 20(5–6): 579–590.

**Ghinat A., Farce A., Oudir S. et al.** (2012) Antioxidant activity of new benzo[de]quinolines and lactams: 2D-quantitative structure-activity relationships. *Med. Chem.* 8(5): 942–946.

**Hamad Elgazwy A.S., Soliman D.S., Atta-Allah S.R., Ibrahim D.A.** (2012) Three-dimensional quantitative structure activity relationship (QSAR) of cytotoxic active 3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazole analogs: a comparative molecular field analysis (CoMFA) revisited study. *Chem. Cent. J.*, 6(1): 50.

**Harris C.S., Mo F., Migahed L. et al.** (2007) Plant phenolics regulate neoplastic cell growth and survival: a quantitative structure-activity and biochemical analysis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 85(11): 1124–1138.

**Jing P., Zhao S.J., Jian W.J. et al.** (2012) Quantitative studies on structure-DPPH· scavenging activity relationships of food phenolic acids. *Molecules*, 17(11): 12910–12924.

**Kleinová M., Hewitt M., Brezová V. et al.** (2007) Antioxidant properties of carotenoids: QSAR prediction of their redox potentials. *Gen. Physiol. Biophys.*, 26(2): 97–103.

**Kontogiorgis A.C., Pontiki A.E., Hadjipavlou-Litina D.** (2005) A review on quantitative structure-activity relationships (QSARs) of natural and synthetic antioxidants compounds. *Mini. Rev. Med. Chem.*, 5(6): 563–574.

**Le Roux A., Kuzmanovski I., Habrant D. et al.** (2011) Design and synthesis of new antioxidants predicted by the model developed on a set of pulvinic acid derivatives. *J. Chem. Inf. Model.*, 51(12): 3050–3059.

**Li Y.W., Li B., He J., Qian P.** (2012) Structure-activity relationship study of antioxidative peptides by QSAR modeling: the amino acid next to C-terminus affects the activity. *J. Pept. Sci.*, 17(6): 454–462.

**Lombardi F., Terranova P.** (2007) Anti-arrhythmic properties of N-3 poly-unsaturated fatty acids (n-3 PUFA). *Curr. Med. Chem.*, 14(19): 2070–2080.

**Markham G.D., Pajares M.A.** (2009) Structure-function relationships in methionine adenosyltransferases. *Cell Mol. Life Sci.*, 66(4): 636–648.

**Mercader A.G., Pomilio A.B.** (2012) (Iso)flav(an)ones, chalcones, catechins, and theaflavins as anticarcinogens: mechanisms, anti-multidrug resistance and QSAR studies. *Curr. Med. Chem.*, 19(25): 4324–4347.

**Mikulski D., Molski M.** (2010) Quantitative structure-antioxidant activity relationship of trans-resveratrol oligomers, trans-4,4'-dihydroxystilbene dimer, trans-resveratrol-3-O-glucuronide, glucosides: trans-piceid, cis-piceid, trans-astringin and trans-resveratrol-4'-O-beta-D-glucopyranoside. *Eur. J. Med. Chem.*, 45(6): 2366–2380.

**Mitra I., Saha A., Roy K.** (2011) Chemometric QSAR modeling and in silico design of antioxidant NO donor phenols. *Sci. Pharm.*, 79(1): 31–57.

**Mitra I., Saha A., Roy K.** (2013) Predictive chemometric modeling of DPPH free radical-scavenging activity of azole derivatives using 2D- and 3D-quantitative structure-activity relationship tools. *Future Med. Chem.*, 5(3): 261–280.

**Nicolle E., Souard F., Faure P., Boumendjel A.** (2011) Flavonoids as promising lead compounds in type 2 diabetes mellitus: molecules of interest and structure-activity relationship. *Curr. Med. Chem.*, 18(17): 2661–2672.

**Pontiki E., Hadjipavlou-Litina D., Geromichalos G., Papageorgiou A.** (2009) Anticancer activity and quantitative-structure activity relationship (QSAR) studies of a series of antioxidant/anti-inflammatory aryl-acetic and hydroxamic. *Chem. Biol. Drug. Des.*, 74(3): 266–275.

**Prokai L., Rivera-Portalatin N.M., Prokai-Tatrai K.** (2013) Quantitative structure-activity relationships predicting the antioxidant potency

of 17 $\beta$ -estradiol-related polycyclic phenols to inhibit lipid. *Int. J. Mol. Sci.*, 14(1): 1443–1454.

**Shukla S.J., Huang R., Simmons S.O. et al.** (2012) Profiling environmental chemicals for activity in the antioxidant response element signaling pathway using a high throughput screening approach. *Environ. Health. Perspect.*, 120(8): 1150–1156.

**Soffers A.E., van Haandel M.J., Boersma M.G. et al.** (1999) Antioxidant activities of carotenoids: quantitative relationships between theoretical calculations and experimental literature data. *Free Radic Res.*, 30(3): 233–240.

**Sun Y.-J., Pang J., Ye X.-Q. et al.** (2009) Quantitative structure-activity relationship study on the antioxidant activity of carotenoids. *Chinese J. Struct. Chem.*, 28(2): 2163–2170.

**Török B., Sood A., Bag S. et al.** (2013) Diaryl hydrazones as multifunctional inhibitors of amyloid self-assembly. *Biochemistry*, 52(7): 1137–1148.

**Urbani P., Ramunno A., Filosa R. et al.** (2008) Antioxidant activity of diphenylpropionamide derivatives: synthesis, biological evaluation and computational analysis. *Molecules*, 13(4): 749–761.

**Wall R., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Stanton C.** (2010) Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr. Rev.*, 68(5): 280–289.

**Wang P., Bai H.W., Zhu B.T.** (2010) Structural basis for certain naturally occurring bioflavonoids to function as reducing co-substrates of cyclooxygenase I and II. *PLoS One*, 5(8): e12316.

**Yao X.J., Panaye A., Doucet J.** (2004) Comparative study of QSAR/QSPR correlation using support vector machines, radial basis functions neural networks, and multiple linear regression. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 44: 1257–1266.

**Youngblood B., Shieh F.K., Buller F. et al.** (2007) S-adenosyl-L-methionine-dependent methyl transfer: observable precatalytic intermediates during DNA cytosine methylation. *Biochemistry*, 46(30): 8766–8775.

## Квантово-фармакологические исследования свойств антиоксидантов как лекарственных средств

Г.А. Поготова, И.С. Чекман

**Резюме.** Достижения в отрасли квантовой механики, квантовой физики, химии, электродинамики, компьютерных технологий, молекулярной биологии, физиологии и биохимии заложили теоретические основания и способствовали развитию нового направления фармакологии — квантовой фармакологии. Квантовая фармакология — это наука, применяющая принципы теоретической химии, квантовой физики и квантовой механики и методы компьютерного моделирования для исследования молекулярной структуры лекарственных средств, изучения механизмов их взаимодействия с рецепторами, биомолекулами организма для определения первичной фармакологической реакции медикаментов, а также целенаправленного синтеза оригинальных препаратов с целью более рационального их применения в клинической практике. Поиск новых лекарственных средств требует затраты значительного количества времени и финансов. Поэтому в последние годы разработку новых лекарственных средств проводят с помощью компьютерного моделирования с применением современных программ. Квантовая фармакология позволяет также изучать молекулярные механизмы действия лекар-

ственных средств, устанавливать прогноз фармакологической активности с определением наиболее выраженной фармакодинамической эффективности и лечебной активности новых соединений, что способствует значительному ускорению исследований в этом направлении науки. В обзорной статье обобщены данные отечественной и зарубежной литературы о квантово-фармакологических свойствах антиоксидантов, в частности пространственной структуры и других характеристик полиненасыщенных жирных кислот и адеметионина, а также их соотношение с другими фармакологическими, токсикологическими, физико-химическими, биохимическими показателями.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, квантовая фармакология, структура — активность.

## Quantum-pharmacological investigation properties of antioxidants

G.A. Pogotova, I.S. Chekman

**Summary.** Achievements of quantum mechanics, quantum physics, chemistry, electro-dynamics, computer technologies, molecular biology, physiology and biochemistry laid the theoretical foundation and promoted development of the new branch of pharmacology — quantum pharmacology. Quantum pharmacology is the field of science which applies principles of theoretical chemistry, quantum physics and quantum mechanics and methods of computer modeling to study molecular structure of pharmaceutical products, mechanism of their interaction with receptors, biomolecules to determine primary pharmacological response of medical products, and to synthesize original products for their more rational use in clinical practice. Search of new medical products requires much time and considerable financing. That is why computer modeling has been used in recent years with purpose of new products development with application of modern programs. Quantum pharmacology also allows to study molecular mechanism of pharmaceutical products action, to do prognosis of pharmacological activity with detection of the best pharmacodynamic efficacy and therapeutic activity of new compounds, which significantly expedites process of research studies in this field of science. The review article contains summary data of national and foreign literature on quantum-pharmacological properties of anti-oxidants. In terms of extension of research of quantum-pharmacological properties of anti-oxidant products, in this article is studied their structure and other indices, as well as their correlation with other pharmacological, toxicological, physics-chemical and bio-chemical parameters.

**Key words:** anti-oxidants, quantum pharmacology, structure — activity.

### Адреса для листування:

Поготова Гуля Аманмурадівна  
03057, Київ, просп. Перемоги, 34  
Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця  
E-mail: gulya.pogotova@deltamedical.com.ua  
Держано 02.12.2013