

РАЗДЕЛ 8. ХИМИЯ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.4444611>

УДК 54

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО СРЕДСТВА
ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ – ГОССИПОЛА С ГЛЮКОЗОЙ В
ВОДНЫХ И НЕВОДНЫХ СРЕДАХ**

Е.А. Филимонова,

магистрант 1 курса

Т.С. Серегина,

магистрант 1 курса

В.В. Мендруль,

магистрант, напр. «Химическая технология»

А.Л. Лусс,

к.х.н., асс.

Я.О. Межуев,

д.х.н., проф., зав. кафедрой биоматериалов,

В.А. Дятлов,

научный руководитель,

д.х.н., проф., кафедра химической технологии

пластических масс,

РХТУ им. Д.И. Менделеева,

г. Москва

Аннотация: В работе рассмотрены особенности взаимодействия токсина госсипола с глюкозой в водных и неводных средах. В качестве полимерных носителей госсипола представлены диальдедидполисахариды, полученные по реакции Малапрада. При связывании полифенола – госсипола с диальдегидкарбоксиметилцеллюлозой и диальдегиддекстраном возможно снижение его токсичности. Структуры полученных продуктов, а также окисленных полисахаридов были охарактеризованы методами ЯМР ¹³C, MALDI TOF масс спектрометрии и ГПХ.

Ключевые слова: карбоксиметилцеллюлоза, диальдегидкарбоксиметилцеллюлоза, госсипол, токсичность, диальдегиддекстран, реакция Малапрада

INTERACTION OF ANTI-VIRAL AGENT OF NATURAL ORIGIN - GOSSIPOL WITH GLUCOSE IN AQUEOUS AND NON-AQUEOUS ENVIRONMENTS

E.A. Filimonova,

1st year master's student

T.S. Seregin,

1st year master's student

V.V. Mendrul,

Master's student, e.g. "Chemical Technology"

A.L. Luss,

Ph.D., ass.

Ya.O. Mezhuev,

doctor of chemical sciences, prof., head. Department of Biomaterials,

V.A. Dyatlov,

scientific director,

Doctor of Chemical Sciences, Prof., Department of Chemical Technology

plastics,

RKhtU them. DI. Mendeleev,

Moscow

Abstract: The paper deals with the features of the interaction of gossypol toxin with glucose in aqueous and non-aqueous media. As polymeric carriers of gossypol, dialdehyde polysaccharides obtained by the Malaprad reaction are presented. When binding polyphenol - gossypol with dialdehyde carboxymethyl cellulose and dialdehyde dextran, its toxicity may decrease. The structures of the obtained products, as well as the oxidized polysaccharides, were characterized by ¹³C NMR, MALDI TOF mass spectrometry, and GPC.

Key words: carboxymethyl cellulose, dialdehyde carboxymethyl cellulose, gossypol, toxicity, dialdehyde dextran, Malaprad reaction

Токсин хлопчатника – госсипол – обладает самыми разнообразными видами биологической активности, включая противовирусные. Он является основой препаратов для лечения вирусных инфекций. Кроме этого, для него описаны другие виды физиологической активности, включая противоопухолевую, антиоксидантную и антиметаболитную и др. Однако относительно высокая токсичность и побочные действия, включающие ингибирование мужской фертильности, препятствуют его широкому применению в качестве основы лекарств против гриппа. Интерес к госсиполу многократно возрос на фоне пандемии коронавируса. В его структуре

присутствуют две альдегидные группы, обуславливающие токсичность полифенола – госсипола. Они способны сшивать белки и нуклеиновые кислоты. Одним из путей снижения токсичности является гликозилирование и химическая модификация альдегидных групп нафтохинона госсипола. При связывании последнего с полимерными носителями уменьшается его токсичность, но при этом сохраняется фармакологическая активность. В качестве полимерных носителей госсипола весьма эффективными являются диальдегиды полисахаридов, такие как диальдегидкарбоксиметилцеллюлоза (ДАКМЦ) и диальдегиддекстран (ДАД). Окисление полимеров-носителей осуществляется периодатным окислением соответствующих природных и полусинтетических полимеров по реакции Малапрада. В отличие от декстрана окисление КМЦ протекает медленнее и сопровождается падением молекулярной массы. Поскольку структурообразование и реакционная способность ДАКМЦ в реакции Малапрада зависит от строения элементарных звеньев изучение строения карбоксиметилированных звеньев является практически важной задачей. В отличие от окисленной КМЦ структура целлюлозы и КМЦ в настоящее время известна и описана. Целью настоящей работы является определение основных сайтов, по которым происходит связывание госсипола с полимерным носителем – ДАКМЦ, и характеристика структуры окисленной карбоксиметилцеллюлозы.

Присоединение госсипола к диальдегидполисахаридам может происходить по нескольким сайтам. В случае диальдегиддекстрана присоединение госсипола возможно по трем основным сайтам: по окисленным, неокисленным звеньям, а также в реакцию могут вступать циклические полуацетали [1]. Модельной реакцией при исследовании химической структуры продуктов, полученных при присоединении госсипола к полимерному носителю – диальдегиддекстрану, принималась реакция взаимодействия госсипола и глюкозы в водных и неводных средах. В качестве ориентанта реакции использовалась борная кислота.

По 2 сайту протекает реакция между госсиполом и остаточными неокисленными звеньями, в результате между спиртовой функциональной группой ангидроглюкозного звена и альдегидной группы полифенола образуется полуацетальная связь. При присоединении госсипола (рис. 1) по сайтам 1 и 3 происходит образование гидролитически устойчивых полных ацеталей [1].

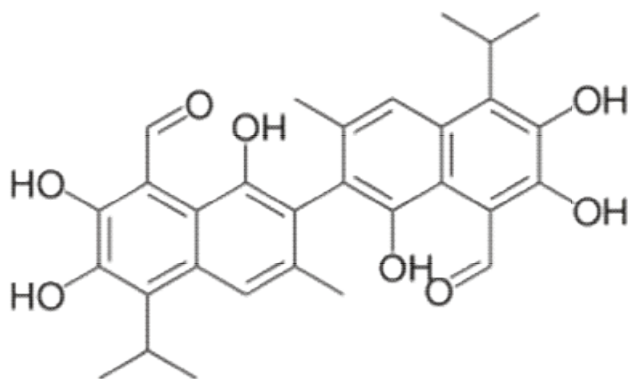


Рисунок 1 – Госсипол

Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) – это анионный растворимый в воде биополимер, который является одним из производных целлюлозы. Ему присущи такие характеристики как гидрофильность, биоадгезивность, чувствительность к pH, нетоксичность, способность к гелеобразованию. КМЦ активно используется в качестве препарата для доставки лекарств [2]. Из-за исключительных свойств КМЦ она находит применение в различных областях, например, для удаления загрязняющих веществ в воде [3], проводящих пленках [4], иммобилизация белков [5], в качестве агентов для доставки лекарств [6, 7].

КМЦ является слабой кислотой. В таких областях промышленности, как химическая, пищевая и медицинская используется в основном натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы. Натрий карбоксиметилцеллюлоза является типичным анионным полимером, который широко используется в качестве мукоадгезивного полимера в фармацевтике из-за его высокой мукоадгезивной функциональности и низкой токсичности [8]. Он обладает высокими мукоадгезивными свойствами за счет образования сильных водородных связей с муцином.

При гидролизе фармацевтической композиции на основе полимерного носителя, ковалентно связанного с госсиполом, в кислой среде желудка возможно протекание процесса с образованием трех различных продуктов. Разрыв связи госсипола с ацетальным циклом может приводить к выделению нафталальдегида, при этом сохраняются обе альдегидные группы. Процесс выделения активного вещества идет с декарбонилированием госсипола. При изначальном гидролизе основной полимерной цепи происходит выделение смеси химически модифицированных нафталальдегидов, которые содержат гликозидные заместители различной длины [9]. Продукты кислотного гидролиза, полученные в условиях, которые

приблизительно имитируют желудочную среду, были охарактеризованы с использованием методов ^{13}C ЯМР, MALDI TOF масс спектрометрии и ГПХ [9]. Были проведены исследования взаимодействия госсипола с полимерными носителями – окисленными полисахаридами в водных и неводных средах. Полученные продукты были охарактеризованы с помощью метода ^{13}C ЯМР, в результате чего было выяснено, что гликозилирование госсипола в неводной среде происходит с участием аномерного углерода только α глюкозы, что обусловлено стерическим фактором. При гликозилировании госсипола в водной щелочной среде реакция происходит по С (1) и С (6) углеродным атомам α , так и β глюкозы [10].

Список литературы

- [1] Особенности ковалентного связывания госсипола с диальдегиддекстраном. / В.А. Дятлов, И.С. Круппа, Т.А. Гребенева, В.В. Киреев, И.Б. Сокольская. // Химия природных соединений. – 2016. № 4. 542 с.
- [2] Javanbakht S. Carboxymethyl cellulose-based oral delivery systems. / S. Javanbakht, A. Shaabani, B.V. Elsevier. // Int. J. Biol. Macromol. – 2019. Vol. 133. 21-29 pp.
- [3] Synthesis of high-performance sodium carboxymethyl cellulose-based adsorbent for effective removal of methylene blue and Pb (II). / Y. Chen, et al. // Int. J. Biol. Macromol. 2019. Vol. 126, № li. 107-117 pp.
- [4] Reduced Graphene Oxide/Carboxymethyl Cellulose Nanocomposites: Novel Conductive Films. / J. Ampaiwong, et al. // J. Nanosci. Nanotechnol. 2019. Vol. 19, № 6. 3544-3550 pp.
- [5] Chitosan and carboxymethyl cellulose-multilayered magnetic fluorescent systems for reversible protein immobilization. / L. Li et al. // Carbohydr. Polym. Elsevier Ltd., 2018. Vol. 201. 357-366 pp.
- [6] Two types of core/shell fibers based on carboxymethyl chitosan and Sodium carboxymethyl cellulose with self-assembled liposome for buccal delivery of carvedilol across TR146 cell culture and porcine buccal mucosa. / J. Chen et al. // Int. J. Biol. Macromol. Elsevier B.V., 2019. Vol. 128. 700-709 pp.
- [7] Matinfar M. Evaluation of physicochemical, mechanical and biological properties of chitosan/carboxymethyl cellulose reinforced with multiphasic calcium phosphate whisker-like fibers for bone tissue engineering. / M. Matinfar, A.S. Mesgar, Z. Mohammadi. // Mater. Sci. Eng. C. Elsevier, 2019. Vol. 100, № December 2018. 341-353 pp.
- [8] Wong T.W. Carboxymethylcellulose film for bacterial wound infection control and healing. / T.W. Wong, N.A. Ramli. // Carbohydr. Polym. Elsevier Ltd., 2014. Vol. 112. 367-375 pp.

[9] Киреев В.В. Нетоксичные продукты кислотного гидролиза полимерных лекарств, содержащих токсин Госсипол. / В.В. Киреев [и др.]. // Успехи в химии и химической технологии. – 2018. Т. 32. №. 14. 60-62 с.

[10] Круппа И.С. Успехи в химии и химической технологии. / И.С. Круппа [и др.]. – 2014. № 3. Т. 28. 2014. 38-41 с.

Bibliography (Transliterated)

[1] Features of covalent binding of gossypol with dialdehyde dextran. / V.A. Dyatlov, I.S. Krupp, T.A. Grebenev, V.V. Kireev, I.B. Sokolskaya. // Chemistry of natural compounds. - 2016. No. 4.542 p.

[2] Javanbakht S. Carboxymethyl cellulose-based oral delivery systems. / S. Javanbakht, A. Shaabani, B.V. Elsevier. // Int. J. Biol. Macromol. - 2019. Vol. 133.21-29 pp.

[3] Synthesis of high-performance sodium carboxymethyl cellulose-based adsorbent for effective removal of methylene blue and Pb (II). / Y. Chen, et al. // Int. J. Biol. Macromol. 2019. Vol. 126, no. ii. 107-117 pp.

[4] Reduced Graphene Oxide / Carboxymethyl Cellulose Nanocomposites: Novel Conductive Films. / J. Ampaiwong, et al. // J. Nanosci. Nanotechnol. 2019. Vol. 19, No. 6. 3544-3550 pp.

[5] Chitosan and carboxymethyl cellulose-multilayered magnetic fluorescent systems for reversible protein immobilization. / L. Li et al. // Carbohydr. Polym. Elsevier Ltd., 2018. Vol. 201.357-366 pp.

[6] Two types of core / shell fibers based on carboxymethyl chitosan and Sodium carboxymethyl cellulose with self-assembled liposome for buccal delivery of carvedilol across TR146 cell culture and porcine buccal mucosa. / J. Chen et al. // Int. J. Biol. Macromol. Elsevier B.V., 2019. Vol. 128.700-709 pp.

[7] Matinfar M. Evaluation of physicochemical, mechanical and biological properties of chitosan / carboxymethyl cellulose reinforced with multiphasic calcium phosphate whisker-like fibers for bone tissue engineering. / M. Matinfar, A.S. Mesgar, Z. Mohammadi. // Mater. Sci. Eng. C. Elsevier, 2019. Vol. 100, no. December 2018. 341-353 pp.

[8] Wong T.W. Carboxymethylcellulose film for bacterial wound infection control and healing. / T.W. Wong, N.A. Ramli. // Carbohydr. Polym. Elsevier Ltd., 2014. Vol. 112.367-375 pp.

[9] Kireev V.V. Non-toxic products of acid hydrolysis of polymer drugs containing Gossypol toxin. / V.V. Kireev [and others]. // Advances in chemistry and chemical technology. - 2018. Vol. 32. No. 14. 60-62 p.

[10] Krupp I.S. Advances in chemistry and chemical technology. / I.S. Krupp [and others]. - 2014. No. 3. Т. 28. 2014. 38-41 p.

© *Е.А. Филимонова, Т.С. Серегина,
В.В. Мендруль, А.Л. Лусс, Я.О. Межуев, 2020*

Поступила в редакцию 29.11.2020

Принята к публикации 5.12.2020

Для цитирования:

Филимонова Е.А., Серегина Т.С., Мендруль В.В., Лусс А.Л., Межуев Я.О. Взаимодействие противовирусного средства природного происхождения – госсипола с глюкозой в водных и неводных СРЕДАХ // Инновационные научные исследования : сетевой журнал. 2020. №12-1(2). С. 92-98. URL: <https://ip-journal.ru/>