

«Сейфуллин окулары – 18(2): «XXI ғасыр ғылыми - трансформация дәуірі» халықаралық ғылыми - практикалық конференция материалдары = Материалы международной научно-практической конференции «Сейфуллинские чтения - 18(2): «Наука XXI века - эпоха трансформации». - 2022.- Т.І, Ч.ІІ.- С. 17-21.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ КЛАТРАТНЫХ КОМПЛЕКСОВРЕСВЕРАТРОЛА СБЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ**

*Искинеева А.С., PhD-докторант*

*Мустафаева А.К., к.т.н.*

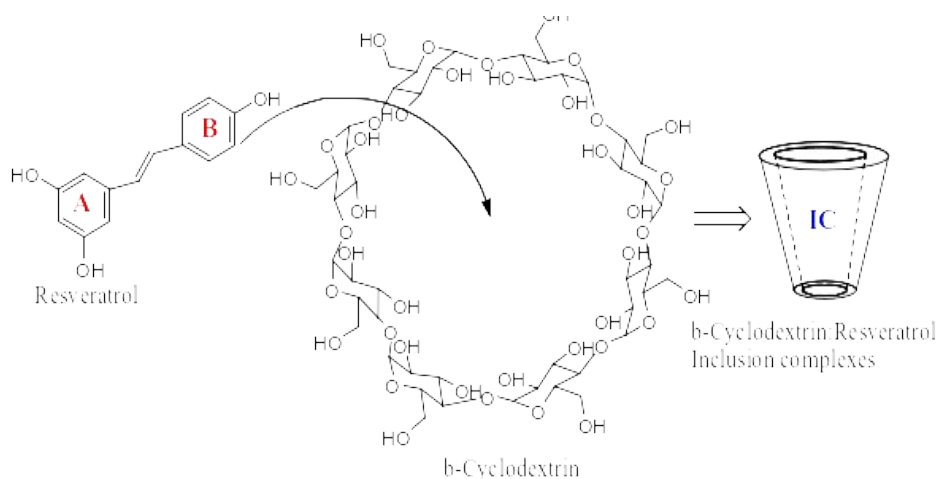
*Казахский агротехнический университет имени С.Сейфуллина, г. Астана*

Разработка пищевых добавок с контролируемым высвобождением для контроля и/или искоренения патогенов пищевого происхождения приобрела актуальность в последние годы [1]. Среди пищевых добавок заслуживает внимания витамин ресвератрол, обладающий антиоксидантными, лечебными и профилактическими свойствами [2]. Ресвератрол является одним из активных ингредиентов красного вина (“витамин красного вина”), который может способствовать снижению смертности от ишемической болезни сердца. Отмечено, что среди людей, умеренно пьющих красное вино, наблюдается очень низкий уровень смертности от ишемической болезни сердца, несмотря на курение и употребление жирной пищи («французский парадокс») [3]. Известно, что эффективность многих витаминных препаратов в естественных условиях ограничена из-за их низкой биодоступности, что является следствием их низкой растворимости в воде и быстрого разложения при воздействии УФ-лучей и кислорода воздуха. Большая часть витаминов теряется во время технологической обработки и хранения пищевых продуктов из-за вредных факторов окружающей среды. По этой причине возникает необходимость разработки технологических способов получения водорастворимых форм витаминов с улучшенными биофармацевтическими и питательными свойствами.

В настоящее время в качестве капсулирующих агентов для витаминов и лекарственных соединений широко применяются водорастворимые циклодекстрины (ЦД), получаемые из крахмала (рис.1). Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из глюкопиранозных звеньев и могут быть представлены в виде структуры усеченного конуса с гидрофобной полостью [3,4]. Семейство циклодекстринов включает в себя три основных продукта:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД, макрокольца которых состоят из шести, семи и восьми остатков глюкопиранозы соответственно. Эти макро кольца могут быть представлены в виде усеченной конусообразной структуры с гидрофобной полостью [3]. В настоящее время в таких странах, как Северная Корея и Япония, инкапсулированные олигосахаридами витаминные и лекарственные средства составляют почти 50% от всех выпускаемых фармакологических и пищевых продуктов, в Европе, США и России - около 25-30% [4]. Это новое

инновационное направление в пищевой фармакологии, имеющее чрезвычайно важное практическое значение. Получение супрамолекулярных комплексов включения ресвератрола и его производных позволит создать их новую антиоксидантную водорастворимую форму с пролонгированным действием.

**Материалы и методы.** В экспериментах использовались следующие реагенты:  $\beta$ -циклодекстрин (99,0%) (молярная масса 1135,0 г/моль, т.пл. 299°C с разл.), приобретен у SigmaAldrich), белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в органических растворителях: этаноле, диметилформамиде и диметилсульфоксиде. Витамин ресвератрол (производство Китай), белое кристаллическое вещество, брутто-формула  $C_{14}H_{12}O_3$ . Молярная масса 228,25 г/моль, температура плавления 253-255°C, растворимость в воде 3 мг/100 мл. Комплексы включения ресвератрола с  $\beta$ -ЦД-ом (1:1; 1:2; 1:3) получали в водно-спиртовой среде. Смесь ресвератрола и  $\beta$ -ЦД-а (ммоль) реагировала в течение 600 сек в микроволновой печи «AntonPaarMonowave 300» при мощности облучения 200 Вт с шагом по 2 мин при 80°C. После окончания процедуры растворители были выпарены под вакуумом. Выходы клатратных комплексов « $\beta$ -ЦД-ресвератрол» составили 63 (1:1), 68 (1:2), 69 (1:3)% соответственно.



### Результаты и обсуждение.

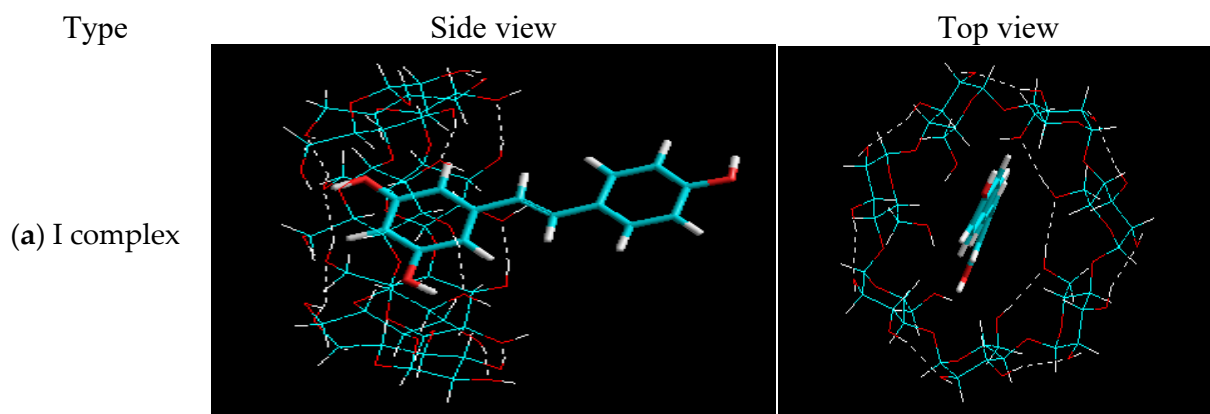
Согласно данным авторов [5], в случае пары « $\beta$ -ЦД-ресвератрол-ресвератрол» на роль «гостя», скорее претендует именно кольцо *B* (Orientation *B*) с гидроксильной группой в *para*-положении, а не кольцо *A*, с двумя *meta*-заместителями (Orientation *A*) в молекуле ресвератрола. С целью уточнения механизмов инкапсуляции ресвератрола с  $\beta$ -ЦД-омнами проведено молекулярное моделирование процесса инкапсуляции его молекулы с использованием программы HyperChem 8.0 (метод AM1). Первоначально была оптимизирована геометрия объектов исследования — молекулярных структур *транс*-ресвератрола ( $E_{total} = -67\,293,92194$  ккал/моль,  $\mu = 0,3399$  Дебая) и *цис*-ресвератрола ( $E_{total} = -67\,295,77961$  ккал/моль,  $\mu = 0,6555$  Дебая), а также  $\beta$ -циклодекстрина (итого =  $-405\,117,9107$  ккал/моль,  $\mu = 3,283$  Дебая). Геометрические параметры оптимизированных структур

объектов исследования показали возможность образования комплекса между молекулами  $\beta$ -ЦД-аи ресвератрола. Пространственное “удлинение” молекулы *транс*-ресвератрола не исключает возможности образования комплексов с  $\beta$ -ЦД-а, со стехиометрией как 1:1, так и 2:1. На следующем этапе было реализовано молекулярное моделирование комплексов *транс*-ресвератрола с соотношением « $\beta$ -ЦД–ресвератрол» 1:1. Структуры оптимизированных комплексов показаны на рисунке 1. Данные, представленные на рисунке 1, демонстрируют, что на основе взаимодействия *транс*-ресвератрола с  $\beta$ -ЦД-ом в соотношении 1:1 возможно образование двух типов комплекса включения:

- Тип I — в результате проникновения кольца A (рис. 4) с двумя гидроксильными группами *транс*-ресвератрола в полость  $\beta$ -ЦД-а;
- Тип II — в результате проникновения кольца B (рис. 4) с одной гидроксильной группой *транс*-ресвератрола в полость  $\beta$ -ЦД-а.

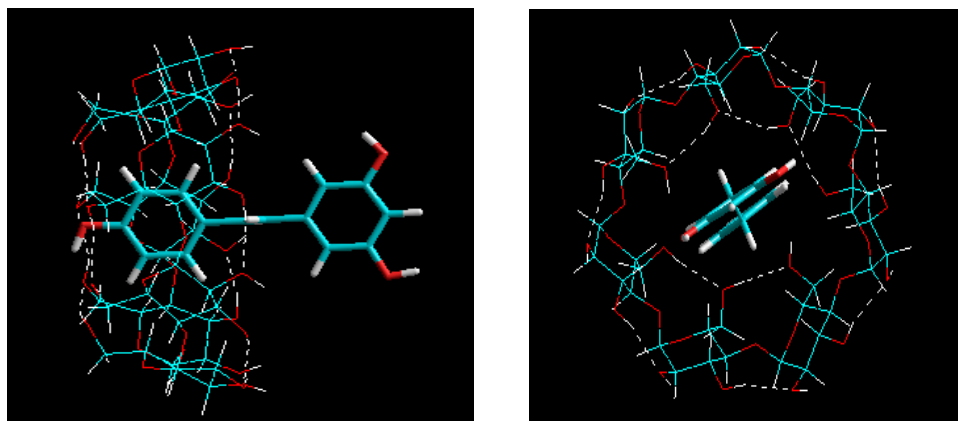
Сравнение полных энергий, полученных в результате образования этих двух типов на рис. 4, показывает, что образование комплекса включения « $\beta$ -ЦД–ресвератрол»–ресвератрол» по типу I при  $\Delta E = 8,925$  ккал/моль является термодинамически более благоприятным. Однако небольшая разница в энергиях подразумевает равную вероятность образования комплексов I и II типов. Было интересно наблюдать за изменением общей энергии после образования комплекса « $\beta$ -ЦД–ресвератрол». Энергию комплексообразования оценивали для всех типов комплексов как разность между суммой полных энергий молекул исходных веществ и полной энергией полученного комплекса следующим образом:

$$\Delta E_{\text{complex}} = (E_{\text{total}} (\text{cyclodextrin}) + E_{\text{total}} (\text{ligand})) - E_{\text{total}} (\text{комплекс включения})$$



$$E_{\text{total}} = -472,423.6333 \text{ kcal/mol}, \mu = 3.571 \text{ Debye}$$

(b) II complex



$$E_{\text{total}} = -472,414.7083 \text{ kcal/mol}, \mu = 2.385 \text{ Debye}$$

Рис. 1. Оптимизированная структура комплекса «β-ЦД–ресвератрол» в соотношении 1:1. Пунктирными линиями показаны водородные связи.

Расчетные значения энергии образования комплексов представлены в таблице 1.

Table 1. Рассчитанные значения энергии комплексообразования исследованных комплексов включения «β-ЦД–ресвератрол».

Комплекс	$E_{\text{total}}$ , ккал/моль		$\Delta E_{\text{complex}}$ , ккал/моль
	Исходные вещества	Комплекс	
Комплекс 1:1 Type I	-472,411.8326	-472,423.6333	11,80066
Комплекс 1:1 Type II	-472,411.8326	-472,414.7083	2,8757
Комплекс 2:1	-877,529.7433	-877,569.1649	39,42156

Из данных таблицы 1 видно, что энергия комплексообразования исследуемых комплексов варьировалась от 2,87 до 39,421 ккал/моль. Следует отметить, что энергия образования комплекса 2:1 была более чем в три раза выше, чем для комплекса 1:1. На рис. 2 показаны микрофотографии клатратного комплекса «β-ЦД–ресвератрол»(2:1), снятые на сканирующем электронном микроскопе Tescon Mira3LMN. Снимки были сделаны при ускоряющем напряжении 3 и 7 кВ (SEM MAG 537x-8,06 кx). На фотографиях образцов представлены микроснимки β-ЦД(*a,b,c*) и комплексов включения «β-ЦД–ресвератрол»(IC) (*d,e,f*) при различных увеличениях (рис. 2).

Строение полученных комплексов включения было изучено также методами ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии. В ИК спектрах физической смеси β-ЦД и ресвератрола наблюдается наложение их спектров без каких-либо изменений.

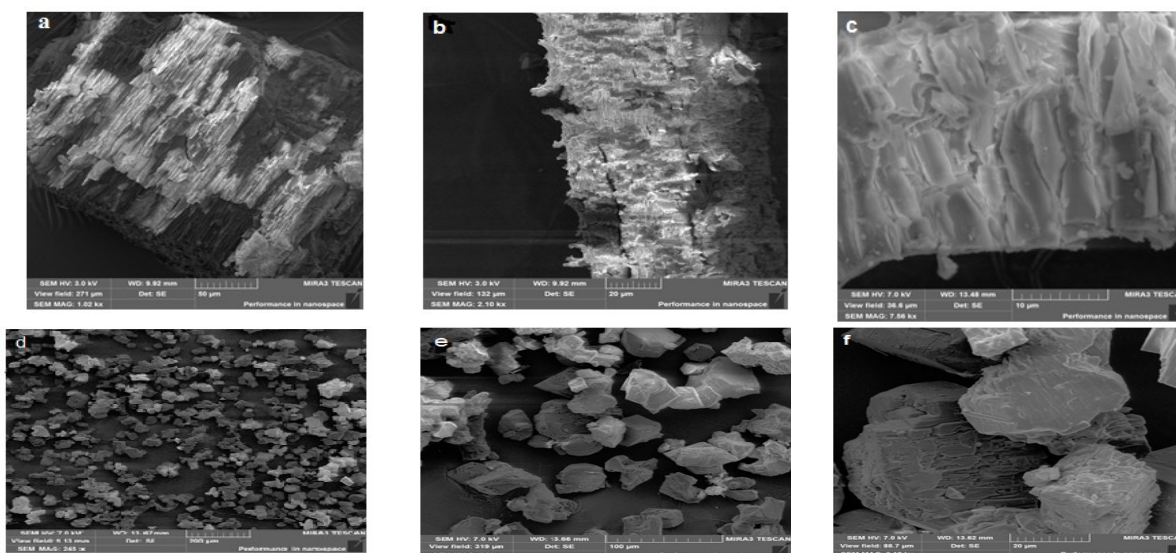


Рис. 2. Сканированные электронные микрофотографии  $\beta$ -ЦД (а-с) и комплекса включения « $\beta$ -ЦД–ресвератрол»(2:1) (d-f) при различных увеличениях

При формировании комплексов включения « $\beta$ -ЦД–ресвератрол»(2:1) валентные колебания связей молекулы «гостя» при 798.63, 1527.81, 1142.00  $\text{см}^{-1}$  не проявляются. Это может означать, что эти группы замаскированы очень широкими и интенсивными полосами  $\beta$ -ЦД в том же диапазоне длин волн. Наблюдаемая интенсивность растяжения водородной связи при 3300-3391  $\text{см}^{-1}$  у « $\beta$ -ЦД–ресвератрол» значительно сильнее по сравнению со спектром  $\beta$ -CD. Смещение характерных связей на более высокие частоты вместе с расширением и понижением их интенсивности может быть отнесено к разрыву межмолекулярных водородных связей, связанных с кристаллическими молекулами. Эти свидетельства могут быть связаны с образованием комплексов включения « $\beta$ -ЦД–ресвератрол». Таким образом, совместное использование различных методов для характеристики изучаемых объектов, в зависимости от рассматриваемого физического состояния, дает наилучшие результаты с точки зрения надежности моделей.

### Список использованной литературы

1. Kurkov S.V., Loftsson T. International Journal of Pharmaceutics. - 2013. Vol.453.- P.167.
2. Duarte A., Martinho A., Luís A., Figueiras A., Oleastro M., Domingues F.C., Silva F. // Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie. - 2015. Vol.63. - P.1254.
3. Burns J., Yokota T., Ashihara H., Lean M.E., Crozier A. // J. Agric. Food Chem. -2002. Vol.50. - P.3337.
4. Martin Del Valle E.M. // Process Biochemistry. - 2004. Vol.39. - P.1033.

5. Vasiliev G.V., Anisimovich I.P., Mikheev A.Yu., Deineke V.I., Novikov O.O. Scientific Bulletin of BelSU [Text] / Natural Sciences series. - 2010. - № 9(80). Issue 11. - P.111.