

ISSN 1029-8940 (Print)
ISSN 2524-230X (Online)
УДК 577.32:57.015.5
<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-4-500-512>

Поступила в редакцию 31.01.2018
Received 31.01.2018

А. Г. Вейко¹, Т. В. Ильич¹, Е. А. Лапшина¹, В. У. Буко², И. Б. Заводник¹

¹Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, Гродно, Республика Беларусь

²Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ КВЕРЦЕТИНА И ИНГИБИРОВАНИЕ КВЕРЦЕТИНОМ И КОМПЛЕКСОМ КВЕРЦЕТИН–ГИДРОКСИПРОПИЛ-β-ЦИКЛОДЕКСТРИН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В МИТОХОНДРИЯХ И ЭРИТРОЦИТАХ КРЫС

Аннотация. Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавоноид) – один из наиболее распространенных и изученных флавоноидов, который обладает доказанной антиоксидантной активностью и демонстрирует выраженный терапевтический потенциал при целом ряде патологических состояний.

Изучена электронная структура молекулы кверцетина и его семихинон-радикала, оценена антиоксидантная активность кверцетина и его комплекса включения с гидроксипропил-β-циклодекстрином. Генерирование карт распределения электронной плотности в молекуле кверцетина и семихинон-радикала кверцетина показало, что активные электронные орбитали (HOMO и LUMO) кверцетина и его семихинон-радикала делокализованы по всем фенольным кольцам, что в случае радикала обеспечивает его определенную стабилизацию. Установлено также, что кверцетин эффективно предотвращает перекисное окисление липидов мембран эритроцитов и митохондрий, индуцируемое *tert*-бутилгидропероксидом: $IC_{50} = 31 \pm 4$ мкМ для митохондрий и $IC_{50} = 25 \pm 3$ мкМ для эритроцитов. Эффективность ингибирования кверцетином окисления восстановленного глутатиона эритроцитов и митохондрий значительно ниже, что отражает липофильность полифенола. Кроме того, показано, что кверцетин предотвращает лизис эритроцитов гипохлорной кислотой: $IC_{50} = 3 \pm 0,5$ мкМ. Комплекс кверцетин–гидроксипропил-β-циклодекстрин оказался более эффективным в качестве ингибитора процессов перекисного окисления мембранных липидов и окисления глутатиона.

Ключевые слова: кверцетин, кверцетин-гидроксипропил-β-циклодекстрин, эритроциты и митохондрии крыс, гемолиз, квантово-химическое моделирование

Для цитирования: Квантово-химическое моделирование электронной структуры кверцетина и ингибирование кверцетином и комплексом кверцетин–гидроксипропил-β-циклодекстрин перекисного окисления липидов в митохондриях и эритроцитах крыс / А. Г. Вейко [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 500–512. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-4-500-512>

A. G. Veiko¹, T. V. Ilyich¹, E. A. Lapshina¹, V. U. Buko², I. B. Zavadnik¹

¹Yanka Kupala Grodno State University, Grodno, Republic of Belarus

²Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF THE ELECTRONIC STRUCTURE OF QUERCETIN AND INHIBITION BY QUERCETIN AND QUERCETIN–HYDROXYPROPYL-β-CYCLODEXTRIN COMPLEX OF LIPID PEROXIDATION IN MITOCHONDRIA AND RED BLOOD CELLS OF RATS

Abstract. Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone), one of the most common and studied flavonoids, possesses the antioxidant activity and demonstrates the pronounced therapeutic potential under a number of pathological conditions.

The purpose of this work is to estimate the electronic structure of the quercetin and its semi-quinone radical molecules and to compare the antioxidant activities of quercetin and its inclusion complex with hydroxypropyl-β-cyclodextrin. Generation of maps of the electron density distribution in quercetin and quercetin semi-quinone radical molecules showed that the active electron orbitals (HOMO and LUMO) are delocalized over all phenolic rings providing the radical stabilization. We have showed that quercetin prevents the *tert*-butyl hydroperoxide-induced lipid peroxidation of erythrocytes ($IC_{50} = 25 \pm 3$ μM) and mitochondrial membranes ($IC_{50} = 31 \pm 4$ μM). The efficiency of quercetin inhibition the reduced glutathione oxidation in erythrocytes and mitochondria is much lower reflecting the lipophilicity of polyphenol. Quercetin also prevented the hypochlorite-induced lysis of red blood cells ($IC_{50} = 3 \pm 0.5$ μM). Our data revealed that the quercetin-hydroxypropyl-β-cyclodextrin complex is more effective inhibitor of the membrane lipids peroxidation and glutathione oxidation processes.

Keywords: quercetin, quercetin-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, erythrocytes and mitochondria of rats, hemolysis, quantum-chemical modeling

For citation: Veiko A. G., Ilyich T. V., Lapshina E. A., Buko V. U., Zavodnik I. B. Quantum-chemical modeling of the electronic structure of quercetin and inhibition by quercetin and quercetin–hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex of lipid peroxidation in mitochondria and red blood cells of rats. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya biyalagichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2018, vol. 63, no. 4, pp. 500–512 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-4-500-512>

Введение. Одним из наиболее важных механизмов клеточного поражения, реализуемых при различных заболеваниях, является дисбаланс окислительно-восстановительного статуса клеток. Этот дисбаланс развивается в двух направлениях: 1) формирование активных форм кислорода, что приводит к активации процессов перекисного окисления мембранных фосфолипидов и окислительного повреждения молекул белков и нуклеиновых кислот; 2) нарушение функционирования системы антиоксидантной защиты клетки и в первую очередь системы метаболизма глутатиона. Эти изменения были зарегистрированы в различных экспериментальных моделях патологических состояний и в клинике [1].

Структура полифенолов, вторичных метаболитов растений, не синтезируемых в организме животных, представлена одним или более бензольными кольцами, к которым присоединены по меньшей мере две гидроксильные группы. Полифенолы обладают широким спектром биологической и фармакологической активности и в первую очередь антиоксидантной активностью, позволяющей регулировать редок-баланс клетки. Характерно, что благодаря структурному разнообразию полифенолы демонстрируют защитный эффект при многочисленных заболеваниях (онкологических, нейродегенеративных и сердечно-сосудистых), патофизиологические механизмы которых имеют существенные отличия [2]. Предполагают, что антиоксидантные свойства этих соединений обеспечивают благоприятное протекание важнейших физиологических процессов, определяют эффекты этих компонентов диеты при сердечно-сосудистых заболеваниях, старении, воспалительных процессах [3]. Интерес к этим вторичным метаболитам растений обусловлен не только возможным положительным терапевтическим действием полифенолов, наблюдаемым при потреблении растительных продуктов, но и перспективой получения синтетических производных этих соединений, обладающих лекарственным потенциалом.

К флавоноидам, относящимся к широкому классу полифенолов, принадлежат природные соединения, представляющие собой различные производные бензо- γ -пирона (хромона). В настоящее время их насчитывается более 8 000 [4]. Доказано, что флавоноиды или их метаболиты проявляют биологическую активность не только как классические антиоксиданты (доноры электрона или атома водорода, прямой радикал-связывающий механизм), но и как регуляторы многочисленных клеточных сигнальных каскадов, модулируя активность рецепторов, протеин- и липидкиназ, факторов транскрипции [5]. Антиоксидантная активность полифенолов обусловлена также их модулирующим эффектом на ферменты системы антиоксидантной защиты и ферменты, генерирующие свободные радикалы, а также способностью хелатировать ионы металлов и ингибировать металл-зависимое образование свободных радикалов [6]. Следует отметить, что прямое антиоксидантное действие полифенолов (радикал-скэвенджерная активность) в экспериментах *in vitro* требует их высоких концентраций (10–100 мкМ), которые значительно превышают содержание полифенолов в плазме крови при употреблении их в пищу [7, 8]. Опосредованное регулирование ферментных систем и сигнальных каскадов полифенолами в клетке осуществляется при концентрации 0,5–5 мкМ.

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонон) – один из наиболее распространенных и изученных флавоноидов. Он обладает доказанной антиоксидантной активностью, противовоспалительными, антимуtagenными, иммуномодулирующими свойствами [9] и демонстрирует выраженный терапевтический потенциал при сердечно-сосудистых заболеваниях, диабете и его осложнениях [10], воспалительных состояниях [11, 12], аллергии, онкологических заболеваниях [13]. Недавно показан значительный гепатопротекторный эффект кверцетина при остром токсическом поражении печени: кверцетин предотвращает индуцируемую гепатотоксинами активацию каспазы-3, апоптоз клеток печени, истощение восстановленного глутатиона (GSH), перекисное окисление липидов (ПОЛ) и белков клеток печени [14]. В литературе, в том числе и отечественной, в ряде обзоров приведены механизмы окислительно-восстановительных превращений флавоноидов,

определена их связь со структурой молекулы, оценено их физиологическое и терапевтическое значение в растительных и животных организмах [4, 15]. Среди продуктов окислительной трансформации кверцетина *in vitro* в присутствии гемопротеинов и феррицианида хроматографически идентифицированы продукты полимеризации – олигомеры (ди-, тримеры) кверцетина, бензойные кислоты [15]. Подобные продукты окисления кверцетина обнаружены *in vivo* в листьях *Allium cepa* L. [16].

Следует, однако, отметить, что до настоящего времени отсутствует детальная информация о метаболизме кверцетина в клетках, механизмах его химических превращений как *in vitro*, так и *in vivo*, образующихся промежуточных продуктах, взаимодействиях с клеточными сигнальными каскадами, что ограничивает фармакологическое применение кверцетина [4, 15]. Выяснение механизмов окислительно-восстановительных реакций, обеспечивающих антиоксидантную активность кверцетина (и других полифенолов), представляет значительный теоретический и практический интерес.

Цель настоящей работы – изучение электронной структуры молекулы кверцетина и оценка эффективности ингибирования кверцетином и комплексом кверцетин–гидроксипропил- β -циклодекстрина окислительных процессов в митохондриях и эритроцитах крыс при моделировании окислительного стресса *in vitro* путем воздействия *tert*-бутилгидропероксида и гипохлорной кислоты.

Материалы и методы исследования. Реактивы. В работе использовали кверцетин, *tert*-бутилгидропероксид (*t*BHP), 5,5'-дитиобис (2-нитробензойную кислоту) – реактив Элмана, 2-тиобарбитуровую кислоту (ТБК), гипохлорную кислоту (НОСІ), трихлоруксусную кислоту (ТХУ), этанол (Sigma-Aldrich GmbH, Германия), гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP- β -CD) (Cyclo-LabLtd, Венгрия), остальные реактивы соответствовали квалификации х.ч. («Реахим», Россия).

Методы. Митохондрии из печени крыс выделяли методом дифференциального центрифугирования [17]. Митохондриальный осадок суспендировали в среде выделения: 150 мМ КСІ, 20 мМ $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, 0,5 мМ ЭДТА, рН 7,4, концентрация белка (определяли по методу Лоури с соавт. [18]) – 35–40 мг/мл. Для получения эритроцитов гепаринизированную кровь крыс центрифугировали при 3000 об/мин для отделения плазмы. Эритроциты трижды промывали изотоническим раствором (145 мМ NaCl, 1,9 мМ NaH_2PO_4 , 8,1 мМ Na_2HPO_4 , рН 7,4, PBS).

Митохондрии (12 мг белка/мл в среде выделения) или эритроциты (10 %-ный гематокрит в PBS) экспонировали *t*BHP (700 мкМ) в течение 30 мин при 27 °С в отсутствие или в присутствии кверцетина или комплекса кверцетин–HP- β -CD. Количество продуктов ПОЛ, ТБК-реактивных соединений (ТБКРС), в митохондриях печени и эритроцитах крыс определяли после воздействия *t*BHP по методу Stoks and Dorgandy [19], используя коэффициент экстинкции 156 $\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (532 нм), концентрацию GSH в митохондриях и эритроцитах – спектрофотометрически по методу Ellman [20], используя коэффициент экстинкции 13,6 $\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (412 нм).

Комплекс включения кверцетин–HP- β -CD (1:1) получали по методу, предложенному Savić с соавт. [21], при совместном перемешивании кверцетина (1 мг) и HP- β -CD (5 мг) в 1 мл этанола в темноте в течение 10 ч при 20 °С. Использовали свежеприготовленные растворы кверцетина, HP- β -CD и комплекса включения.

Лизис эритроцитов индуцировали НОСІ (175 мкМ). Эритроциты (0,05 %-ный гематокрит в PBS) выдерживали с НОСІ в течение 30 мин при 20 °С в отсутствие или в присутствии кверцетина или комплекса кверцетин–HP- β -CD. О скорости гемолиза судили по изменению величины светорассеяния суспензии, измеряемой как оптическая плотность суспензии при 670 нм.

Теоретические расчеты. Возможные механизмы свободнорадикальных реакций кверцетина оценивали теоретически с помощью структур молекул кверцетина и семихинон-радикала кверцетина и их электронных свойств. Для этого был использован полуэмпирический метод молекулярных орбиталей и проведены расчеты *ab initio*.

Преоптимизацию структуры молекулы проводили, используя метод молекулярной механики MM+ [22], полную оптимизацию – с помощью модели Остина (Austin model 1, AM1) (полуэмпирический метод с использованием неограниченного формализма Хартри–Фока (unrestricted Hartree-Fock, UHF, formalism) (метод самосогласованного поля). Электронную структуру систем рассчитывали с помощью неэмпирического метода *ab initio*, используя пакет программ HyperChem 8.0 и базис 6-31G.

Результаты. Протекторный эффект кверцетина и комплекса кверцетин–HP-β-CD в суспензии митохондрий и эритроцитов. Известный агент *t*BHP, аналог гидроперекисей липидов, индуцировал ПОЛ мембран и окисление GSH в эритроцитах и митохондриях печени крыс. В нашем эксперименте кверцетин в концентрации 5–100 мкМ дозозависимо ингибировал ПОЛ мембран эритроцитов и митохондрий печени крыс (рис. 1, 2). Определенное нами значение IC_{50} , соответствующее концентрации кверцетина, вызывающей 50 %-ное ингибирование процесса ПОЛ, для мембран эритроцитов составляло 25 ± 3 мкМ, для митохондриальных мембран – 31 ± 4 мкМ (рис. 1, 2). Эффективность кверцетина в предотвращении окисления GSH была ниже по сравнению с эффективностью ингибирования окисления мембранных компонентов, что отражает

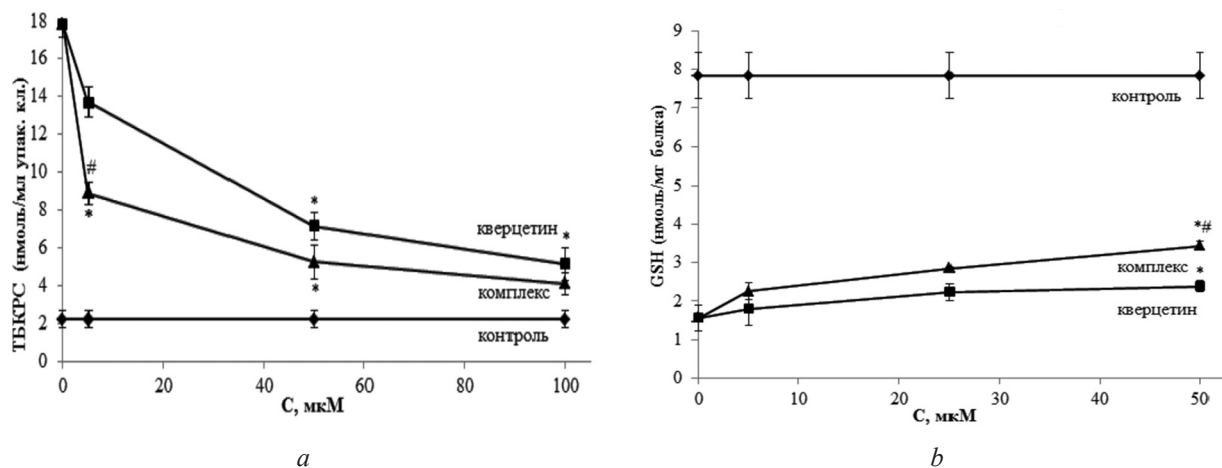


Рис. 1. Перекисное окисление липидов (а) и окисление восстановленного глутатиона (b) эритроцитов крыс в отсутствие и в присутствии кверцетина и комплекса кверцетин–HP-β-CD. Эритроциты (10 %-ный гематокрит в PBS) экспонировали *t*BHP (700 мкМ) в течение 30 мин при 27 °С, рН 7,4. Достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с образцами, инкубируемыми с *t*BHP: * – в отсутствие антиоксидантов; # – в присутствии кверцетина

Fig. 1. Lipid peroxidation (a) and reduced glutathione oxidation (b) in rat erythrocytes in the absence and presence of quercetin and quercetin–HP-β-CD complex. Erythrocytes (10 % hematocrit in PBS) were exposed to *t*BHP (700 μM) at 27 °C during 30 min, pH 7.4. * – $p < 0.05$ compared to samples incubated with *t*BHP in the absence of antioxidants; # – $p < 0.05$ compared to samples incubated with *t*BHP in the presence of quercetin

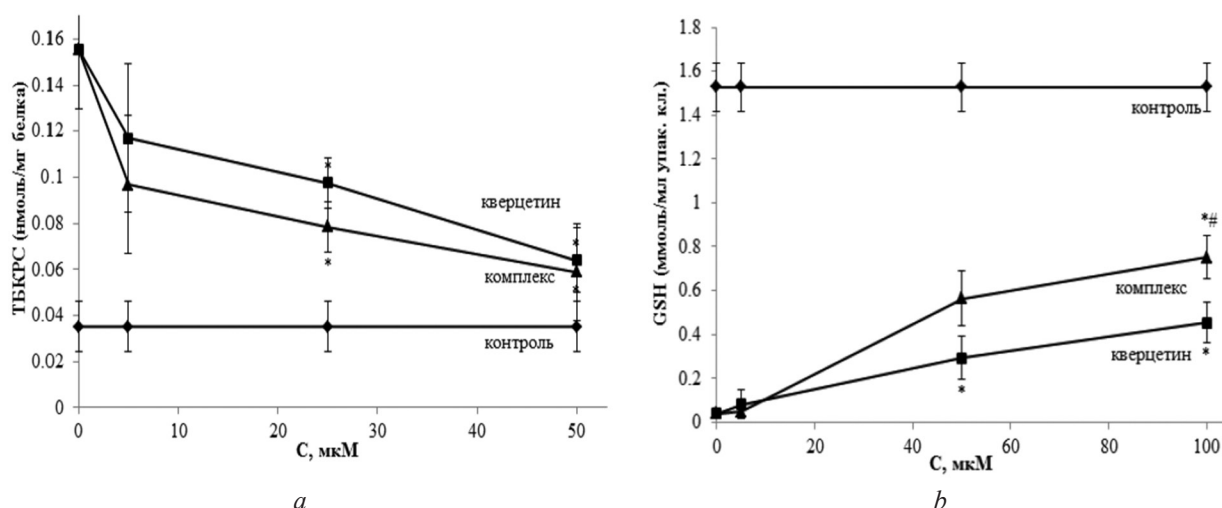


Рис. 2. Перекисное окисление липидов (а) и окисление восстановленного глутатиона (b) в митохондриях печени крыс в отсутствие или в присутствии кверцетина и комплекса кверцетин–HP-β-CD. Митохондрии (12 мг белка/мл в среде выделения) экспонировали *t*BHP (700 мкМ) в течение 30 мин при 27 °С, рН 7,4. Достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с образцами, инкубируемыми с *t*BHP: * – в отсутствие антиоксидантов; # – в присутствии кверцетина

Fig. 2. Lipid peroxidation (a) and reduced glutathione oxidation (b) in rat liver mitochondria in the absence and presence of quercetin and quercetin–HP-β-CD complex. Mitochondria (12 mg/ml protein in isolation medium) were exposed to *t*BHP (700 μM) at 27 °C, during 30 min, pH 7.4. * – $p < 0.05$ compared to samples incubated with *t*BHP in the absence of antioxidants; # – $p < 0.05$ compared to samples incubated with *t*BHP in the presence of quercetin

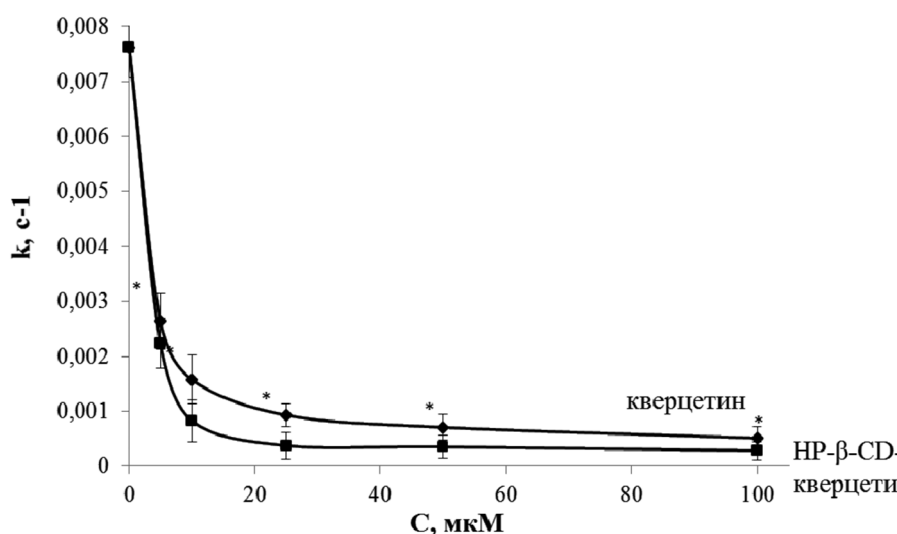


Рис. 3. Скорость лизиса эритроцитов крыс (k , s^{-1}) гипохлорной кислотой (175 μ М) в отсутствие или в присутствии кверцетина и комплекса кверцетин–HP- β -CD. В суспензию эритроцитов (гематокрит 0,05 % в PBS) вносили гипохлорную кислоту; * – $p < 0,05$ при сравнении с эритроцитами, экспонированными гипохлорной кислоте

Fig. 3. Rate of rat erythrocyte lysis (k , s^{-1}) by hypochlorous acid (175 μ M) in the absence and presence of quercetin and quercetin–HP- β -CD complex. Hypochlorous acid was added to erythrocyte suspension (hematocrit 0.05 % in PBS). * – $p < 0.05$ compared to erythrocytes exposed to hypochlorous acid; # – $p < 0.05$ compared to erythrocytes exposed to hypochlorous acid in the presence of quercetin

липофильность флавоноида. Включение кверцетина в супрамолекулярный комплекс с HP- β -CD существенно повышает его антиоксидантную активность. Для мембран эритроцитов значение IC_{50} ингибирования комплексом кверцетин–HP- β -CD процесса образования ТБКРС составило $IC_{50} = 5 \pm 1$ μ М, для митохондриальных мембран – 5 ± 1 μ М (рис. 1, 2).

Ранее нами были выявлены закономерности лизиса эритроцитов HOCl – основным медиатором воспаления и одним из наиболее сильных биологических окислителей, продуцируемых активированными полиморфоядерными нейтрофилами [23, 24]. На рис. 3 представлена зависимость константы скорости гемолиза (k) от концентрации кверцетина и его комплекса. Константу скорости лизиса определяли из уравнения $N = N_0 e^{-kt}$, где N_0 – число целых клеток в начальный момент времени, N – число целых клеток в момент времени t . Кверцетин, как и его комплекс с циклодекстрином, дозозависимо предотвращал лизис эритроцитов в присутствии HOCl. Оцененное нами значение эффективной концентрации ингибирования кверцетином и комплексом кверцетин–HP- β -CD лизиса эритроцитов составило $3 \pm 0,5$ μ М. Вероятно, кверцетин, взаимодействуя с HOCl, уменьшает эффективную концентрацию последней в суспензии эритроцитов.

Структура и электронные свойства молекулы кверцетина и семихинон-радикала кверцетина. Антиоксидантные эффекты флавоноидов объясняются их способностью с высокой скоростью инактивировать свободные радикалы. Механизм(ы) одно- или двухэлектронных окислительно-восстановительных реакций кверцетина определяются структурой его молекулы, природой образующихся свободных радикалов, условиями среды (pH, температура), а скорость образования промежуточного феноксильного радикала – энтальпией диссоциации фенольной OH-группы флавоноида [4, 15].

Полученные нами оптимизированные структуры (метод AM1), карты распределения электронной плотности и рассчитанные избыточные заряды атомов в молекуле кверцетина (метод *ab initio*) и семихинон-радикала кверцетина (рассматривалась структура радикала, образованного в положении 4' кольца В) представлены на рис. 4, 5. С помощью полуэмпирической теории молекулярных орбиталей рассчитаны также некоторые молекулярные параметры кверцетина и продукты его окисления [22]. Молекула кверцетина (как и радикальных и стабильных продуктов окисления) практически планарна, AM1 оптимизация геометрии молекулы демонстрирует, что торсионный угол между кольцами АС и В равен 180° . О-атомы гидроксильных групп

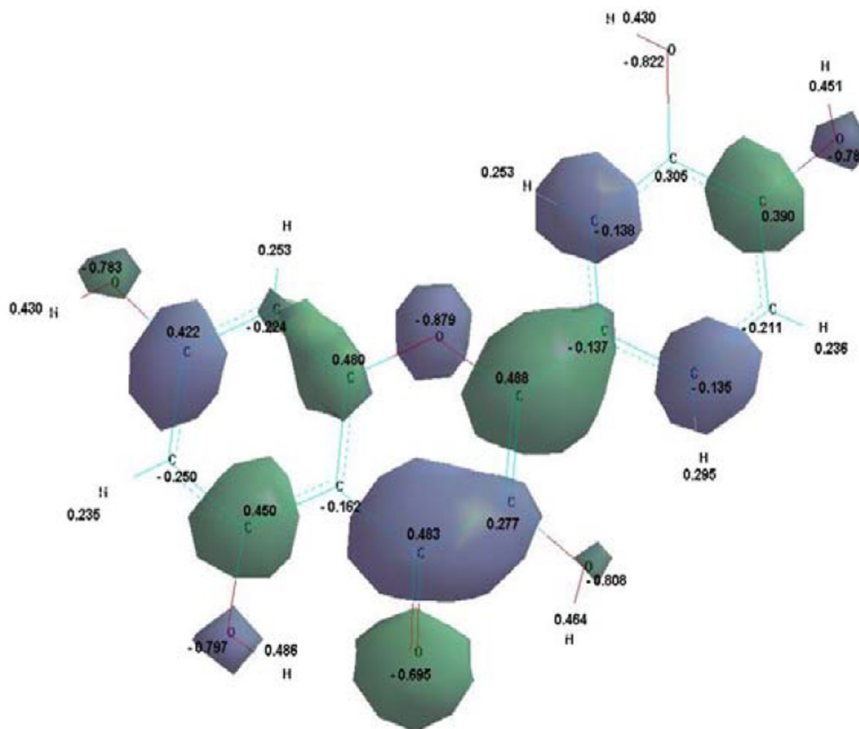


Рис. 4. Оптимизированная структура, избыточные заряды атомов и распределение электронной плотности
низшей незаполненной молекулярной орбитали (LUMO) молекулы кверцетина
(рассчитаны методом *ab initio* с применением базиса 6-31G)

Fig. 4. The optimized structure, calculated excess charge on the atoms and distribution of electron density
of lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) in the quercetin molecule (calculated by *ab initio* method using 6-31G basis)

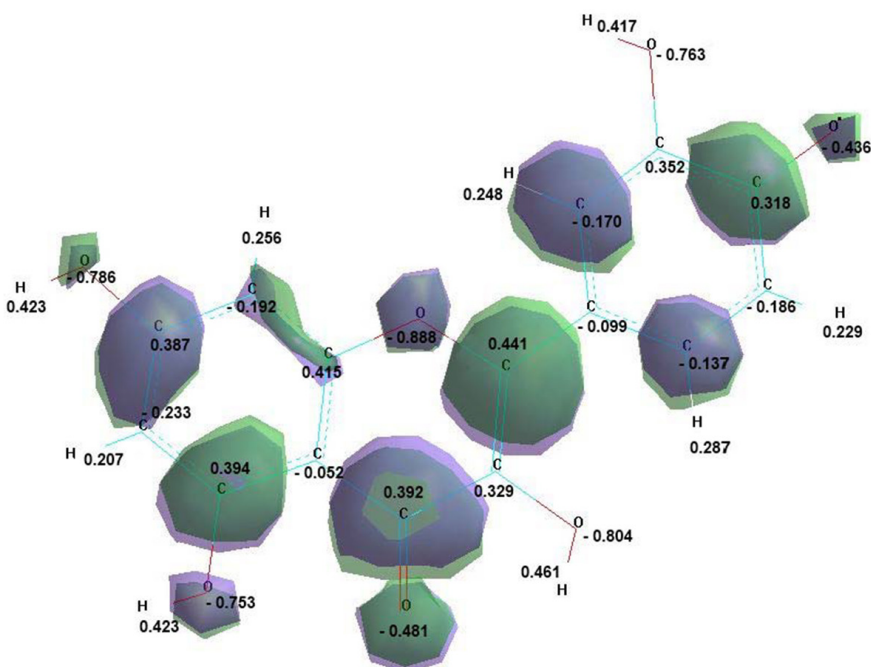


Рис. 5. Оптимизированная структура, избыточные заряды атомов и распределение электронной плотности
низшей незаполненной молекулярной орбитали (LUMO) молекулы семихинон-радикала 4'-O-кверцетина
(рассчитаны методом *ab initio* с применением базиса 6-31G)

Fig. 5. The optimized structure, calculated excess charge on the atoms and distribution of electron density
of lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) in the molecule of semiquinone-radical of 4'-O-quercetin
(calculated by *ab initio* method using 6-31G basis)

в положении 4' кольца В и в положении 7 кольца А обладают наименьшими отрицательными зарядами. Дипольный момент кверцетина (μ), рассчитанный нами методом *ab initio*, равен 4,34 Дебая, что свидетельствует о достаточно высокой полярности молекулы. Продукты окисления кверцетина еще более полярны, в первую очередь семихинон-радикалы (9,34 Дебая), что отражает усиление их взаимодействия с молекулами окружения. Ранее Егкос с соавт. [22] получили значения μ кверцетина и семихинон-радикала (локализованного в положении С4' кольца В): 3,013 и 4,963 Дебая соответственно. Радикал, образующийся при удалении протона ОН-группы в положении 4' кольца В обладает наибольшим дипольным моментом по сравнению с другими радикальными продуктами [22]. Как известно, дипольные моменты определяют электростатические взаимодействия и ориентацию молекулы в реакции взаимодействия [25].

Рассчитанные значения энергии НОМО (высшей заполненной молекулярной орбитали) и энергии LUMO (низшей незаполненной молекулярной орбитали) равны $-8,1739$ и $1,1609$ эВ соответственно для кверцетина и $-9,1463$ и $2,4205$ эВ для семихинон-радикала (приведены значения, полученные нами для α -электронов). Сравнивая значения энергий НОМО и LUMO, можно сделать заключение, что семихинон-радикал является как более сильным электрофилом, так и более сильным нуклеофилом по сравнению с кверцетином. Разница энергий ΔE (НОМО-LUMO) молекулы кверцетина, характеризующая энергию возбуждения, равна $-9,337$ эВ (представлены значения α электронов), что меньше соответствующих значений продуктов его окисления. Генерирование карт распределения электронных плотностей демонстрирует, что НОМО и LUMO (рис. 4, 5) как для кверцетина, так и для семихинон-радикала делокализованы по всем фенольным кольцам молекул, что обеспечивает определенную стабильность радикала. Подобным образом ранее было показано распределение LUMO по всей молекуле хинон метида – продукта окисления кверцетина [26].

Обсуждение результатов. Предполагается, что антиоксидантная активность кверцетина связана с переносом атомов водорода или электрона (или водорода и электрона), в который вовлечены гидроксильные группы кольца В. Наиболее предпочтительным представляется перенос Н-атома флавоноида, эффективность которого определяется энтальпией диссоциации ОН-связи [27]. Антиоксидантные свойства кверцетина определяют гидроксильные группы кольца В (катехол) и 2,3-ненасыщенная связь в кольце С в сопряжении с 4-оксоструктурой, а также функциональные группы, способные связывать ионы переходных металлов [3]. Реакционность молекулы зависит от положения и числа гидроксильных групп в кольце В и внутримолекулярных водородных связей.

В то же время ферментативное/химическое одноэлектронное окисление флавоноидов сопровождается генерацией семихинон-радикала (феноксильного радикала), который, взаимодействуя с GSH, генерирует токсичный тиольный радикал глутатиона [28, 29], что объясняет прооксидантные эффекты флавоноидов. Дальнейшее окисление катехолов до соответствующих хинонов и их изомеров хинон-метилов, представляющих электрофильные алкилирующие агенты [30], также объясняет прооксидантные токсические эффекты флавоноидов [29]. Хинон-метиды (продукты окисления кверцетина и других дигидроксифлавоноидов), являясь сильными окислителями, эффективно взаимодействуют с тиольными группами белков и глутатиона [30], образуя, например, 6- и 8-GSH-кверцетин, и способны арилировать молекулы ДНК [28, 29]. Прооксидантная активность флавоноидов коррелирует с высоким окислительным потенциалом соответствующих феноксильных радикалов [31]. Таким образом, продукты окисления кверцетина способны повреждать компоненты клетки (парадокс кверцетина). Предполагается существование в клетке разветвленной сети антиоксидантов, обеспечивающей возможность регенерировать флавоноиды (и другие антиоксиданты) из образующихся токсичных продуктов (в том числе из продуктов окисления флавоноидов) и, таким образом, избегать повреждения клеточных компонентов [29].

Стабильность образовавшегося в ходе окислительных превращений семихинон-радикала кверцетина определяет его способность участвовать в дальнейших превращениях и, соответственно, его антиоксидантную активность (за счет переноса второго атома водорода) [32, 33].

В нашем эксперименте кверцетин эффективно взаимодействовал со свободными радикалами (алкоксильным, пероксильным, образующимися при трансформации *t*BHP) и окислителями не-радикальной природы, HOCl, предотвращая тем самым окислительное повреждение митохон-

дрий и эритроцитов *in vitro*, ингибируя процессы ПОЛ (образование ТБКРС), лизис эритроцитов и, в меньшей степени, окисление GSH. Ранее было показано, что кверцетин (5–10 мкМ) практически полностью ингибировал окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), индуцируемое миелопероксидазой, существенно предотвращал стимулированное НАДФН ПОЛ микросомальных мембран печени крыс, восстанавливал окислительно-восстановительный дисбаланс в клетках HUVES, вызванный окси-ЛПНП, что свидетельствовало об антиатерогенном и противовоспалительном действии растительных полифенолов [34]. При этом растительные полифенолы (кверцетин, вербаскозид, резвератрол) препятствовали развитию сосудистых воспалений и осложнений не только как прямые антиоксиданты, но и как регуляторы клеточных сигнальных каскадов и экспрессии генов, ассоциированных с редокс-балансом и воспалением [35]. Как показано в работе [36], эффективность флавоноидов в реакции ингибирования ПОЛ определяют два основных фармакофора: 1) катехольная группа кольца В; 2) ОН-группа в положении 3 в сочетании с электрон-донорными группами в положениях 5 и 7 кольца АС.

Медиатор воспаления НОС1 индуцирует сложные изменения морфологии эритроцитов и стабильности эритроцитарной мембраны, предшествующие лизису эритроцитов [23]. Кверцетин и его комплекс включения, взаимодействуя с окислительным агентом, ингибируют лизис эритроцитов.

Включение нами кверцетина в супрамолекулярный комплекс кверцетин–HP-β-CD обеспечило более высокий антиоксидантный потенциал флавоноида. Циклодекстрины представляют семейство природных циклических олигосахаридов, образованных несколькими глюкопиранозными группами, формирующими кольцо. Они широко используются для конструирования носителей с целью направленной доставки лекарственных средств [37]. Недавно оценены стехиометрия (1:1) и кажущаяся константа ассоциации HP-β-CD (и ряда других циклодекстринов) и рутина, $K_s = 390,6 \text{ M}^{-1}$. Взаимодействие «гость–хозяин» связано с вытеснением молекул воды из внутренней полости HP-β-CD более гидрофобной молекулой рутина и формированием водородных связей и Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий. Изменение величины свободной энергии в процессе комплексообразования невелико, $\Delta G_{25} = 14,90 \text{ кДж/моль}$ [38]. Кольцо А молекулы рутина, вероятнее всего, включается во внутреннюю полость HP-β-CD при формировании супрамолекулярного комплекса. Формирование комплекса повышает стабильность флавоноида и его антиоксидантную, радикал-скэвенджерную активность [38]. В то же время показано, что для ряда флавоноидов (нарингенина, нарингина, гесперидина, дигидромирицетина) образование комплекса связано с включением кольца В во внутреннюю полость HP-β-CD [39]. Предполагается, что возрастание антиоксидантной активности рутина при комплексообразовании с циклодекстринами связано с усилением водород-донорных свойств гидроксильных групп рутина за счет формирования водородных связей с циклодекстринами [38]. Выявленное Олейник с соавт. [40] незначительное (на 20 %) возрастание скорости пероксидазного окисления кверцетина в присутствии β-CD авторы объясняют неспецифическим взаимодействием β-CD с продуктами окисления флавоноидов.

Учитывая сложную структуру молекулы флавоноида, можно предположить вклад различных фармакофоров (химических группировок) в реализацию их биологических эффектов и сложные корреляции между активностью и структурой молекулы. Механизмы реакций кверцетина определяются стабильностью образующегося промежуточного феноксильного радикала [32, 33]. Полученные нами результаты квантово-химических расчетов свидетельствуют об уменьшении общей энергии, энергии химических связей, атомной и электронной энергии, теплоты образования продуктов окисления кверцетина (данные не представлены) и о снижении стабильности молекулы кверцетина в процессе окисления.

Кверцетин, вступая в реакцию с H_2O_2 в присутствии пероксидаз, снижает концентрацию пероксида водорода и препятствует повреждению клеток [41], а кроме того, он эффективно взаимодействует с 2,2-дифенил-1-пикрилгидрозил-радикалом (DPPH) и супероксиданион-радикалом [42].

Заключение. Как известно, дисфункция митохондрий в результате окислительного воздействия является основным этапом развития ряда патологических состояний. В настоящее время широко исследуются взаимодействия различных классов флавоноидов с митохондриями, в первую

очередь с компонентами электрон-транспортной цепи [43]. Недавно показано, что кверцетин (5–20 мкМ) способен предотвращать ингибирование комплекса I электрон-транспортной цепи митохондрий, выступая в качестве переносчика электронов (миметика кофермента Q), восстанавливающего поток электронов в электрон-транспортной цепи. Предполагают, что наличие 2,3-двойной связи в сопряжении с 4-оксо-группой кольца С молекулы кверцетина, определяющее его антиоксидантную активность в митохондриях, и наличие о-ди-ОН структуры в кольце В, обуславливающее способность кверцетина связывать супероксиданион-радикал [42] и определять его взаимодействие с митохондриальной мембраной, приводит к ингибированию дыхательной цепи и/или нарушению сопряжения. Интерес представляет обнаруженный нами протекторный эффект кверцетина при окислительном повреждении митохондрий. Ингибирование лизиса эритроцитов НОСI можно рассматривать как указание на возможный механизм противовоспалительного действия флавоноидов. Планарность молекулы кверцетина и семихинон-радикала должна обеспечивать сопряжение электронов. Активные электронные орбитали (НОМО и LUMO) кверцетина и семихинон-радикала делокализованы по всем фенольным кольцам молекул, что в случае семихинон-радикала обеспечивает стабилизацию его молекулы. Антиоксидантный потенциал кверцетина связан, вероятно, с высоким значением дипольного момента молекулы, который еще более возрастает при одноэлектронном окислении до семихинон-радикала.

Список использованных источников

1. Polyphenols and glutathione synthesis regulation / J. Moskaug [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81, N 1. – P. 277S–283S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.277s>
2. Sandoval-Acuña, C. Polyhenols and mitochondria: An update on their increasingly emerging ROS-scavenging independent actions / C. Sandoval-Acuña, J. Ferreira, H. Speisky // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2014. – Vol. 559. – P. 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.017>
3. Rice-Evans, C. A. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids / C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, G. Paganga // *Free Radic. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 20, N 7. – P. 933–956. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)02227-9](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02227-9)
4. Червяковский, Е. М. Физиологическое и терапевтическое значение окислительных процессов, протекающих с участием флавоноидов в растительных и животных организмах / Е. М. Червяковский, В. П. Курченко, В. А. Костюк // *Тр. БГУ. Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем.* – 2009. – Т. 4, ч. 1. – С. 9–26.
5. Williams, R. J. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules / R. J. Williams, J. P. E. Spencer, C. A. Rice-Evans // *Free Radical Biol. Med.* – 2004. – Vol. 36, N 7. – P. 838–849. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001>
6. Rao, A. V. Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases / A. V. Rao, B. Balachandran // *Nutr. Neurosci.* – 2002. – Vol. 5, N 5. – P. 291–309. <https://doi.org/10.1080/1028415021000033767>
7. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю. С. Тараховский [и др.] ; под ред. Е. И. Маевского. – Пущино : Synchronbook, 2013. – 310 с.
8. Halliwell, B. The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action? / B. Halliwell, K. Zhao, M. Whiteman // *Free Rad. Res.* – 2000. – Vol. 33. – P. 819–830.
9. Quercetin protects against heat stroke-induced myocardial injury in male rats: antioxidative and antiinflammatory mechanisms / X. Lin [et al.] // *Chem.-Biol. Interact.* – 2017. – Vol. 16, N 265. – P. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.01.006>
10. Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes / L. Aguirre [et al.] // *Open Nutraceuticals J.* – 2011. – Vol. 4. – P. 189–198. <https://doi.org/10.2174/1876396001104010189>
11. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human *in vitro* and *in vivo* models / R. Kleemann [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 218, N 1. – P. 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.023>
12. Topical anti-inflammatory potential of quercetin in lipid-based nanosystems: in vivo and in vitro evaluation / C. Caddeo [et al.] // *Pharm. Res.* – 2013. – Vol. 31, N 4. – P. 959–968. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1215-0>
13. Anti-allergic effect of the flavonoid myricitrin from *Myrica rubra* leaf extracts in vitro and in vivo / S. Shimosaki [et al.] // *Nat. Prod. Res.* – 2011. – Vol. 25, N 4. – P. 374–380. <https://doi.org/10.1080/14786411003774320>
14. Quercetin prevents pyrrolizidine alkaloid clivorine-induced liver injury in mice by elevating body defense capacity / L. Ji [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, N 6. – P. e98970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098970>
15. Хроматографический анализ и идентификация основных продуктов окисления кверцетина / Е. М. Червяковский [и др.] // *Тр. БГУ. Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем.* – 2009. – Т. 1, ч. 1. – С. 159–170.
16. Oligomeric oxidation products of the flavonoid quercetin / E. M. Chervyakovsky [et al.] // *Chem. Nat. Compounds.* – 2008. – Vol. 44, N 4. – P. 427–431. <https://doi.org/10.1007/s10600-008-9092-1>
17. Johnson, D. Isolation of liver or kidney mitochondria / D. Johnson, H. A. Lardy // *Meth. Enzymol.* – 1967. – Vol. 10. – P. 94–96. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(67\)10018-9](https://doi.org/10.1016/0076-6879(67)10018-9)

18. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, N 1. – P. 265–275.
19. Stocks, J. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide / J. Stocks, T. L. Dormandy // *Br. J. Haematol.* – 1971. – Vol. 20, N 1. – P. 95–111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1971.tb00790.x>
20. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1959. – Vol. 82, N 1. – P. 70–77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
21. Investigation of properties and structural characterization of the quercetin inclusion complex with (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin / I. M. Savić [et al.] // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2015. – Vol. 82, N 3–4. – P. 383–394. <https://doi.org/10.1007/s10847-015-0500-4>
22. Erkoç, Ş. Theoretical investigation of quercetin and its radical isomers / Ş. Erkoç, F. Erkoç, N. Keskin // *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. – 2003. – Vol. 631, N 1–3. – P. 141–146. [https://doi.org/10.1016/s0166-1280\(03\)00237-9](https://doi.org/10.1016/s0166-1280(03)00237-9)
23. Hypochlorous acid damages erythrocyte membrane proteins and alters lipid bilayer structure and fluidity / I. B. Zavadnik [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 30, N 4. – P. 363–369. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00479-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00479-2)
24. Hypochlorous acid-induced membrane pore formation in red blood cells / L. B. Zavadnik [et al.] // *Bioelectrochemistry*. – 2002. – Vol. 58, N 2. – P. 157–161. [https://doi.org/10.1016/s1567-5394\(02\)00151-2](https://doi.org/10.1016/s1567-5394(02)00151-2)
25. A quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of the antioxidant activity of flavonoids / B. F. Rasulev [et al.] // *QSAR and Combinatorial Sci.* – 2005. – Vol. 24, N 9. – P. 1056–1065. <https://doi.org/10.1002/qsar.200430013>
26. An essential difference between the flavonoids monoHER and quercetin in their interplay with the endogenous antioxidant network / H. Jacobs [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, N 11. – P. e13880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013880>
27. A theoretical study on cellular antioxidant activity of selected flavonoids / Y. Rong [et al.] // *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2012. – Vol. 93. – P. 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.03.008>
28. Peroxidase-catalyzed formation of quercetin quinone methide-glutathione adducts / H. M. Awad [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2000. – Vol. 378, N 2. – P. 224–233. <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.1832>
29. The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids / I. M. Rietjens [et al.] // *Environment. Toxic. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 11, N 3–4. – P. 321–333. [https://doi.org/10.1016/s1382-6689\(02\)00003-0](https://doi.org/10.1016/s1382-6689(02)00003-0)
30. Kühnau, J. The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition / J. Kühnau // *World Rev. Nutr. Diet.* – 1976. – Vol. 24. – P. 117–191. <https://doi.org/10.1159/000399407>
31. Peroxidative metabolism of apigenin and naringenin versus luteolin and quercetin: glutathione oxidation and conjugation / G. Galati [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 30, N 4. – P. 370–382. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00481-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00481-0)
32. Mulder, P. Why quantum-thermochemical calculations must be used with caution to indicate a promising lead antioxidant / P. Mulder, H.-G. Korth, K. U. Ingold // *Helv. Chim. Acta.* – 2005. – Vol. 88, N 2. – P. 370–374. <https://doi.org/10.1002/hlca.200590021>
33. Hydrogen atom abstraction kinetics from intramolecularly hydrogen bonded ubiquinol-0 and other (poly)methoxy phenols / M. I. de Heer [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – Vol. 122, N 10. – P. 2355–2360. <https://doi.org/10.1021/ja9937674>
34. Функцыянальныя парушэнні ў эндотэліяльных клетках пры ўздзействіі акісленных ЛПНП і іх корэкцыя расліннымі поліфеноламі / А. І. Потаповіч [і др.] // *Вестн. БГУ. Сер. 2, Біялогія*. – 2010. – № 3. – С. 43–47.
35. Antioxidant and signal modulation properties of plant polyphenols in controlling vascular inflammation / V. A. Kosyuk [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 658, N 2–3. – P. 248–256. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.02.022>
36. Protection of flavonoids against lipid peroxidation: the structure activity relationship revisited / C. G. M. Heijnen [et al.] // *Free Rad. Res.* – 2002. – Vol. 36, N 5. – P. 575–581. <https://doi.org/10.1080/10715760290025951>
37. The supramolecular complex of sertraline with cyclodextrins: physicochemical and pharmacological properties / V. Buko [et al.] // *Nano- and microscale drug delivery systems: design and fabrication* / ed. A. M. Grumezescu. – Amsterdam, 2017. – P. 343–356.
38. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/cyclodextrin inclusion complex / T. A. Nguyen [et al.] // *Food Chemistry*. – 2013. – Vol. 136, N 1. – P. 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.104>
39. Empirical, thermodynamic and quantum-chemical investigations of inclusion complexation between flavanones and (2-hydroxypropyl)-cyclodextrins / B. Liu [et al.] // *Food Chemistry*. – 2012. – Vol. 134, N 2. – P. 926–932. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.207>
40. Кінетыка пероксидазнага акіслення кверцетина ў прысутствіі β -цыклодекстрына / Л. І. Олейнік [і др.] // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2, Хімія*. – 2011. – Т. 52, № 3. – P. 199–203.
41. Protective effect of quercetin in gentamicin-induced oxidative stress *in vitro* and *in vivo* in blood cells. Effect on gentamicin antimicrobial activity / P. S. Bustos [et al.] // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 48. – P. 253–264. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.11.004>
42. Antioxidant activity of flavonoids in isolated mitochondria / D. J. Dorta [et al.] // *Phytother. Res.* – 2008. – Vol. 22, N 9. – P. 1213–1218. <https://doi.org/10.1002/ptr.2441>
43. Green tea epigallocatechin gallate binds to and inhibits respiratory complexes in swelling but not normal rat hepatic mitochondria / Z. Weng [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Communications*. – 2014. – Vol. 443, N 3. – P. 1097–1104. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.110>

References

1. Moskaug J., Carlsen H., Myhrstad M. C., Blomhoff R. Polyphenols and glutathione synthesis regulation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, vol. 81, no. 1, pp. 277S–283S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.277s>
2. Sandoval-Acuña C., Ferreira J., Speisky H. Polyphenols and mitochondria: An update on their increasingly emerging ROS-scavenging independent actions. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2014, vol. 559, pp. 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.017>
3. Rice-Evans C. A., Miller N. J., Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 1996, vol. 20, no. 7, pp. 933–956. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)02227-9](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02227-9)
4. Chervyakovskii E. M., Kurchenko V. P., Kostyuk V. A. Physiological and therapeutic significance of the oxidative processes with the participation of flavonoids in plants and animals. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i molekulyarnye osnovy funkcionirovaniya biosistem* [Proceedings of the Belarusian State University. Physiological, biochemical and molecular bases of functioning of biosystems], 2009, vol. 4, pt. 1, pp. 9–26 (in Russian).
5. Williams R. J., Spencer J. P. E., Rice-Evans C. A. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004, vol. 36, no. 7, pp. 838–849. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001>
6. Rao A. V., Balachandran B. Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases. *Nutritional Neuroscience*, 2002, vol. 5, no. 5, pp. 291–309. <https://doi.org/10.1080/1028415021000033767>
7. Tarahovskii Yu. S., Kim Yu. A., Abdrasilov B. S., Muzafarov E. N. *Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine*. Pushchino, Synchronobook Publ., 2013. 310 p. (in Russian).
8. Halliwell B., Zhao K., Whiteman M. The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action? *Free Radical Research*, 2000, vol. 33, pp. 819–830.
9. Lin X., Lin Ch.-H., Zhao T., Zuo D., Ye Z., Liu L., Lin M.-T. Quercetin protects against heat stroke-induced myocardial injury in male rats: antioxidative and antiinflammatory mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*, 2017, vol. 16, no. 265, pp. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.01.006>
10. Aguirre L., Arias N., Macarulla M. T., Gracia A., Portillo M. P. Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes. *Open Nutraceuticals Journal*, 2011, vol. 4, pp. 189–198. <https://doi.org/10.2174/1876396001104010189>
11. Kleemann R., Verschuren L., Morrison M., Zadelaar S., van Erk M. J., Wielinga P. Y., Kooistra T. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human *in vitro* and *in vivo* models. *Atherosclerosis*, 2011, vol. 218, no. 1, pp. 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.023>
12. Caddeo C., Díez-Sales O., Pons R., Fernández-Busquets X., Fadda A. M., Manconi M. Topical anti-inflammatory potential of quercetin in lipid-based nanosystems: *in vivo* and *in vitro* evaluation. *Pharmaceutical Research*, 2013, vol. 31, no. 4, pp. 959–968. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1215-0>
13. Shimosaki S., Tsurunaga Y., Itamura H., Nakamura M. Anti-allergic effect of the flavonoid myricitrin from *Myrica rubra* leaf extracts *in vitro* and *in vivo*. *Natural Product Research*, 2011, vol. 25, no. 4, pp. 374–380. <https://doi.org/10.1080/14786411003774320>
14. Ji L., Ma Y., Wang Z., Cai Z., Pang C., Wang Z. Quercetin prevents pyrrolizidine alkaloid clivorine-induced liver injury in mice by elevating body defense capacity. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 6, pp. e98970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098970>
15. Chervyakovskii E. M., Vlasova T. M., Gilep A. A., Kurchenko V. P., Usanov S. A. Chromatographic analysis and identification of main oxidation products of quercetin. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i molekulyarnye osnovy funkcionirovaniya biosistem* [Proceedings of the Belarusian State University. Physiological, biochemical and molecular bases of functioning of biosystems], 2009, vol. 1, pt. 1, pp. 159–170 (in Russian).
16. Chervyakovsky E. M., Bolibrukh D. A., Kurovskii D. L., Gilep A. A., Vlasova T. M., Kurchenko V. P., Usanov S. A. Oligomeric oxidation products of the flavonoid quercetin. *Chemistry of Natural Compounds*, vol. 44, no. 4, 2008, pp. 427–431. <https://doi.org/10.1007/s10600-008-9092-1>
17. Johnson D., Lardy H. A. Isolation of liver or kidney mitochondria. *Methods in Enzymology*, 1967, vol. 10, pp. 94–96. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(67\)10018-9](https://doi.org/10.1016/0076-6879(67)10018-9)
18. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 1951, vol. 193, no. 1, pp. 265–275.
19. Stocks J., Dormandy T. L. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide. *British Journal of Haematology*, 1971, vol. 20, no. 1, pp. 95–111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1971.tb00790.x>
20. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1959, vol. 82, no. 1, pp. 70–77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
21. Savic I. M., Nikolic V. D., Savic-Gajic I., Nikolic L. B., Radovanovic B. C., Mladenovic J. D. Investigation of properties and structural characterization of the quercetin inclusion complex with (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macroscopic Chemistry*, 2015, vol. 82, no. 3–4, pp. 383–394. <https://doi.org/10.1007/s10847-015-0500-4>
22. Erkoç Ş., Erkoç F., Keskin N. Theoretical investigation of quercetin and its radical isomers. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 2003, vol. 631, no. 1–3, pp. 141–146. [https://doi.org/10.1016/s0166-1280\(03\)00237-9](https://doi.org/10.1016/s0166-1280(03)00237-9)
23. Zavodnik I. B., Lapshina E. A., Zavodnik L. B., Bartosz G., Soszynski M., Bryszewska M. Hypochlorous acid damages erythrocyte membrane proteins and alters lipid bilayer structure and fluidity. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001, vol. 30, no. 4, pp. 363–369. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00479-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00479-2)

24. Zavodnik L. B., Zavodnik I. B., Lapshyna E. A., Buko V. U., Bryszewska M. J. Hypochlorous acid-induced membrane pore formation in red blood cells. *Bioelectrochemistry*, 2002, vol. 58, no. 2, pp. 157–161. [https://doi.org/10.1016/s1567-5394\(02\)00151-2](https://doi.org/10.1016/s1567-5394(02)00151-2)
25. Rasulev B. F., Abdullaev N. D., Syrov V. N., Leszczynski J. A quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of the antioxidant activity of flavonoids. *QSAR and Combinatorial Science*, 2005, vol. 24, no. 9, pp. 1056–1065. <https://doi.org/10.1002/qsar.200430013>
26. Jacobs H., Moalin M., Bast A., van der Vijgh W. J., Haenen G. R. An essential difference between the flavonoids monoHER and quercetin in their interplay with the endogenous antioxidant network. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 11, p. e13880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013880>
27. Rong Y., Wang Z., Wu J., Zhao B. A theoretical study on cellular antioxidant activity of selected flavonoids. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2012, vol. 93, pp. 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.03.008>
28. Awad H. M., Boersma M. G., Vervoort J., Rietjens I. M. C. M. Peroxidase-catalyzed formation of quercetin quinone methide-glutathione adducts. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2000, vol. 378, no. 2, pp. 224–233. <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.1832>
29. Rietjens I. M., Boersma M. G., de Haan L., Spenklink B., Awad H. M., Cnubben N. H., van Zanden J. J., van der Woude H., Alink G. M., Koeman J. H. The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2002, vol. 11, no. 3–4, pp. 321–333. [https://doi.org/10.1016/s1382-6689\(02\)00003-0](https://doi.org/10.1016/s1382-6689(02)00003-0)
30. Kühnau J. The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 1976, vol. 24, pp. 117–191. <https://doi.org/10.1159/000399407>
31. Galati G., Moridani M. Y., Chan T. S., O'Brien P. J. Peroxidative metabolism of apigenin and naringenin versus luteolin and quercetin: glutathione oxidation and conjugation. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001, vol. 30, no. 4, pp. 370–382. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00481-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00481-0)
32. Mulder P., Korth H.-G., Ingold K. U. Why quantum-thermochemical calculations must be used with caution to indicate a promising lead antioxidant. *Helvetica Chimica Acta*, 2005, vol. 88, no. 2, pp. 370–374. <https://doi.org/10.1002/hlca.200590021>
33. De Heer M. I., Mulder P., Korth H.-G., Ingold K. U., Luszyk J. Hydrogen atom abstraction kinetics from intramolecularly hydrogen bonded ubiquinol-0 and other (poly)methoxy phenols. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, vol. 122, no. 10, pp. 2355–2360. <https://doi.org/10.1021/ja9937674>
34. Potapovich A. I., Suhan T. O., Kostyuk T. V., Paskarella A., Kostyuk V. A. Functional abnormalities in endothelial cells exposed to oxidized LDL and their correction by plant polyphenols. *Vestnik Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 2, Biologiya* [Vestnik of the Belarusian State University, series 2, Biology], 2010, no. 3, pp. 43–47 (in Russian).
35. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Suhan T. O., de Luca C., Korkina L. G. Antioxidant and signal modulation properties of plant polyphenols in controlling vascular inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 2011, vol. 658, no. 2–3, pp. 248–256. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.02.022>
36. Heijnen C. G. M., Haenen G. R. M. M., Oostveen R. M., Stalpers E. M., Bast A. Protection of flavonoids against lipid peroxidation: the structure activity relationship revisited. *Free Radical Research*, 2002, vol. 36, no. 5, pp. 575–581. <https://doi.org/10.1080/10715760290025951>
37. Buko V., Palecz B., Belica-Pacha S., Zavodnik I. The supramolecular complex of sertraline with cyclodextrins: physicochemical and pharmacological properties. *Nano- and microscale drug delivery systems: design and fabrication*. Amsterdam, Elsevier Publ., 2017, pp. 343–356.
38. Nguyen T. A., Liu B., Zhao J., Thomas D. S., Hook J. M. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/cyclodextrin inclusion complex. *Food Chemistry*, 2013, vol. 136, no. 1, p. 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.104>
39. Liu B., Li W., Nguyen T. A., Zhao J. Empirical, thermodynamic and quantum-chemical investigations of inclusion complexation between flavanones and (2-hydroxypropyl)-cyclodextrins. *Food Chemistry*, 2012, vol. 134, no. 2, pp. 926–932. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.207>
40. Oleinik L. I., Buslova T. S., Veselova I. A., Shekhovtsova T. N. Kinetics of peroxidase-catalyzed oxidation of quercetin in the presence of β -cyclodextrin. *Moscow University Chemistry Bulletin*, 2011, vol. 66, no. 3, pp. 166–170. <https://doi.org/10.3103/S0027131411030084>
41. Bustos P. S., Deza-Ponzio R., Páez P. L., Albesa I., Cabrera J. L., Virgolini M. B., Ortega M. G. Protective effect of quercetin in gentamicin-induced oxidative stress *in vitro* and *in vivo* in blood cells. Effect on gentamicin antimicrobial activity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2016, vol. 48, pp. 253–264. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.11.004>
42. Dorta D. J., Pigosio A. A., Mingatto F. E., Rodrigues T., Pestana C. R., Uyemura S. A., Santos A. C., Curti C. Antioxidant activity of flavonoids in isolated mitochondria. *Phytotherapy Research*, 2008, vol. 22, no. 9, pp. 1213–1218. <https://doi.org/10.1002/ptr.2441>
43. Weng Z., Zhou P., Salminen W. F., Yang X., Harrill A. H., Cao Z., Mattes W. B., Mendrick D. L., Shi Q. Green tea epigallocatechin gallate binds to and inhibits respiratory complexes in swelling but not normal rat hepatic mitochondria. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, vol. 443, no. 3, pp. 1097–1104. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.110>

Информация об авторах

Вейко Артем Геннадьевич – аспирант. Гродненский государственный университет им. Янки Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: Wei93@yandex.ru

Ильич Татьяна Викторовна – аспирант. Гродненский государственный университет им. Янки Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: Tatyana-luchic@yandex.ru

Лапшина Елена Алексеевна – канд. биол. наук, доцент. Гродненский государственный университет им. Янки Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: Lapshina_EA@grsu.by

Буко Вячеслав Ульянович – д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: Buko@bioch.basnet.by

Заводник Илья Борисович – д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный университет им. Янки Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: zavodnik_il@mail.ru

Information about the authors

Artem G. Veiko – Postgraduate student. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: Wei93@yandex.ru

Tatsiana V. Ilyich – Postgraduate student. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: Tatyana-luchic@yandex.ru

Elena A. Lapshina – Ph. D. (Biol.), Assistant professor. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: Lapshina_EA@grsu.by

Vyacheslav U. Buko – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: Buko@bioch.basnet.by

Ilya B. Zavodnik – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: zavodnik_il@mail.ru