

УДК 547.338: 544.165



Анализ антиоксидантных свойств производных дибензилиденацетона с использованием квантовохимических параметров молекул

Э.Т. Оганесян, В.М. Руковицина, Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России,
357532, Россия, Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: rukovitsina.vika@mail.ru

Получена 11.07.2024

После рецензирования 30.10.2024

Принята к печати 25.12.2024

Изучена антиоксидантная активность 10 синтетических производных дибензилиденацетона (ДБА), молекула которого представляет собой (1E, 4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он. За исключением родоначального соединения, остальные содержат в ароматических фрагментах электронодонорные заместители — OH, OCH₃. Формально молекулу можно рассматривать как систему, содержащую циннамоильный фрагмент, связанный с остатком замещённого стирила.

Цель. Изучение антиоксидантных свойств синтезированных производных ДБА и их квантовохимических параметров с целью выявления закономерностей взаимосвязи «структура–активность».

Материалы и методы. Для атомов углерода анализируемых соединений определены Малликовские заряды (а.е.), связевые числа (N_с), индекс ненасыщенности (IUA), индекс свободной валентности (F_с), теоретическая валентность (V_с) и электронная плотность. Все расчёты осуществлены на рабочей станции с процессором IntelXeonE5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти с использованием полужемпирического метода PM7 (программа WinMoras 2016). Для изучаемых соединений по программе WinMoras 7.21. был рассчитан показатель энергии ионизации. Для оценки возможной фармакологической активности использовалась прогностическая программа Way2Drug PASS Online. Антиоксидантную активность анализируемых соединений оценивали *in vitro* (DPPH и ABTS тесты), а также *in vivo* (определение активности супероксиддисмутазы (СОД) и концентрации активных продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) у крыс линии Wistar без патологии).

Результаты. Предварительно был осуществлён анализ возможных видов биологической активности синтезированных производных ДБА по программе Way2Drug PASS Online который показал, что для всех структур характерна противоопухолевая активность, что, по-видимому, обусловлено в том числе и антиоксидантными свойствами. Данный вид активности экспериментально определялся по 4 тестам — DPPH и ABTS (*in vitro*) и по влиянию на СОД и ТБК-АП (на животных). Анализ полученных данных позволил установить, что наиболее активными антиоксидантами являются соединения 5, 6 и 8, содержащие фенольные гидроксигруппы. В структуре 8 гидроксигруппа с обеих сторон окружена OCH₃-радикалами, то есть она является пространственно затруднённой и, следовательно, образуемый им феноксильный радикал наиболее устойчив. Сопоставление значений найденных квантовохимических параметров показывает, что наиболее информативными с точки зрения изучения взаимосвязи «структура–активность» являются Малликовские заряды (а.е.), электронная плотность на атомах углерода, а также индексы IUA и F_с.

Заключение. Структурные особенности полученных производных 1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она, а также природа образуемых свободных радикалов в использованных биологических тестах однозначно свидетельствуют о том, что анализируемый класс соединений можно считать перспективными антиоксидантами.

Ключевые слова: квантовохимические параметры; антиоксиданты; производные 1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она; противоопухолевые свойства

Список сокращений: АФК — активные формы кислорода; DPPH — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил; ABTS — диаммониевая соль 2,2'-азино-бис [3-этилбензтиазолин-6-сульфоновой кислоты; СОД — супероксиддисмутаза; ТБК-АП — активные продукты тиобарбитуровой кислоты; ИП — ионизационный потенциал.

Для цитирования: Э.Т. Оганесян, В.М. Руковицина, Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова. Анализ антиоксидантных свойств производных дибензилиденацетона с использованием квантовохимических параметров молекул. *Фармация и фармакология*. 2024;12(4):281-294. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-4-281-294

© Э.Т. Оганесян, В.М. Руковицина, Д.И. Поздняков, 2024

For citation: E.T. Oganesyanyan, V.M. Rukovitsyna, D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova. Analysis of antioxidant properties of dibenzylideneacetone derivatives using quantum chemical parameters of the molecule. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(4):281-294. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-4-281-294

Analysis of antioxidant properties of dibenzylideneacetone derivatives using quantum chemical parameters of the molecule

E.T. Oganesyanyan, V.M. Rukovitsyna, D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: rukovitsina.vika@mail.ru

Received 11 July 2024

After peer review 30 Oct 2024

Accepted 25 Dec 2024

The antioxidant activity of 10 synthetic dibenzylideneacetone (DBA) derivatives has been studied. Except for the base compound, all other derivatives contain electron-bearing substituents, such as OH and OCH₃, on aromatic fragments. Formally, DBA can be considered a system containing a cinnamoyl moiety linked to a substituted styrene residue.

The aim of the study was to investigate antioxidant properties of the synthesized DBA derivatives and to analyze their quantum chemical parameters revealing the regularities of the «structure–activity» relationship.

Materials and methods. For the carbon atoms of the analyzed compounds, Mulliken charges (AUs), bond numbers (Nms), an unsaturation index (IUA), a free valence index (Fr), a theoretical valence (TV) and the electron density were determined. All calculations were performed on a workstation with an Intel Xeon E5-1620 3.5GHz processor and 20GB RAM using a semi-empirical RM7 method and the WinMopac 2016 software. Ionization energies were calculated using the WinMopac 7.21 software for the studied compounds. The Way2Drug PASS Online predictive program was used to evaluate their possible pharmacological activity. The antioxidant activity was evaluated both *in vitro* (using DPPH and ABTS assays) and *in vivo* (by measuring a superoxide dismutase (SOD) activity and the concentration of products reacting with 2-thiobarbituric acid (TBA-AP) in Wistar rats without pathology).

Results. A preliminary analysis of the possible types of the biological activity of the synthesized DBA derivatives was performed using the Way2Drug PASS Online program. This analysis showed that all the structures have an antitumor activity, which is apparently due to their antioxidant properties. This type of activity was experimentally confirmed by four tests: by DPPH and ABTS *in vitro* and the effect on SOD and by the TBA-AP in animals. The analysis of the data allowed us to determine that the most active antioxidants are compounds 5, 6, and 8, which contain phenolic hydroxyl groups. In these compounds, the 8-hydroxy group is surrounded by OCH₃ radicals on both sides, making it spatially blocked and, therefore, the phenoxyl radical it forms is the most stable. A comparison of the values of the quantum chemical parameters found shows that the most informative for studying the structure–activity relationship are the Mulliken charges (AUs), electron density on carbon atoms, and also their IUA and Fr.

Conclusion. The structural features of the 1,5-diphenylpent-1,4-diene-3-one derivatives and the nature of free radicals formed during biological tests indicate that this class of compounds can be considered promising as antioxidants.

Keywords: quantum chemical parameters, antioxidants, 1,5-diphenylpent-1,4-dien-3-one derivatives, antitumor properties.

Abbreviations: ROS — reactive oxygen species, DPPH — 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl; ABTS — diammonium salt of 2,2'-azino-bis[3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid]; SOD — superoxide dismutase; TBA-AP — thiobarbituric acid active products; IP — ionization potential.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время накоплены обширные экспериментальные данные, однозначно указывающие на взаимосвязь между процессами свободно-радикального окисления и нарушением обменных процессов. Данный процесс, как правило, приводит к подавлению механизмов антиоксидантной защиты вследствие накопления в организме свободных радикалов, в том числе активных форм кислорода (АФК). Среди последних наиболее опасным является гидроксильный радикал (НО•), который характеризуется электрофильными свойствами и поэтому, взаимодействуя с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот (процессы гидроксирования и разрыва водородных связей), способствует образованию многочисленных мутаций [1–4].

Данный радикал одновременно взаимодействует с фосфолипидами мембран клеток, вызывая повреждение тканей и различные патологические процессы в организме человека [2, 5–7].

При нарушениях, вызванных гиперпродукцией АФК и других свободных радикалов, особое значение приобретает целенаправленный поиск нетоксичных соединений, обладающих антиоксидантной активностью. С этой точки зрения интересными, на наш взгляд, являются производные 1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она (ДБА), в структуре которых присутствуют два циннамоильных фрагмента — остатка коричной кислоты (Рис. 1).

Ранее на основе квантовохимических параметров нами были проанализированы возможные пути взаимодействия природных полифенолов (производных коричной кислоты,

халконов, флаванонов и флавонов) с гидроксильным радикалом [8, 9]. Была также установлена взаимосвязь между биологической активностью и наличием пространственно затруднённой фенольной гидроксигруппой [10, 11].

ЦЕЛЬ. Изучение антиоксидантных свойств синтезированных производных ДБА и их квантовохимических параметров с целью выявления закономерностей взаимосвязи «структура–активность».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

На первом этапе исследования были описаны виртуальные структуры возможных целевых соединений, для которых с помощью программы Way2Drug PASS Online (Way2Drug, Россия)¹ были получены прогностические виды активности. Это позволило отобрать 10 структур, которые далее были получены путём щелочной конденсации ацетона с 2 моль соответствующих ароматических альдегидов. Полученные соединения после пятикратной перекристаллизации и доказательства структуры были исследованы на наличие антиоксидантной активности. Исследование проводили с 01.11.2023 г. по 29.05.2024 г.

Исследуемые соединения

Объектами исследования были производные ДБА, полученные щелочной конденсацией 1 моль ацетона с 2 моль следующих ароматических альдегидов: бензальдегид, п-гидроксibenзальдегид, салициловый альдегид, 4-метоксibenзальдегид, 2,3-дигидроксibenзальдегид, ванилин, вератровый альдегид, сиреневый альдегид, 3,4,5-триметоксibenзальдегид, 2,4,6-триметоксibenзальдегид. Полученные соединения содержали одноимённые заместители в арильных фрагментах. Квантовохимические параметры целевых соединений были получены расчётным способом на рабочей станции с процессором IntelXeonE5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти. С помощью программы WinMoras 7.21 (Россия) были рассчитаны энергии ионизации синтезированных структур.

Оценка DPPH – сквенджерной активности

Способность исследуемых объектов ингибировать образование DPPH радикала в модельной среде оценивалась по методу, описанному В. Ahmadipour и соавт. [12]

Далее 1 мл раствора (20 мг/мл — исходный раствор) анализируемых веществ в этаноле (Вектон, Россия) в различных концентрациях двукратных разведений и 0,5 мл 0,4 мМ раствора

DPPH (Sigma-Aldrich, Германия) в метаноле (Вектон, Россия), инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Далее регистрировали изменение оптической плотности (здесь и далее спектрофотометр ПЭ-5300В, ООО «Экротекс», Россия) изучаемых образцов при $\lambda=518$ нм против чистого метанола (Panreac, Испания). Метанольный раствор DPPH принимали за положительный контроль (A_0). Процент ингибирования рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ инг.} = \frac{A_x}{A_0} \times 100\%,$$

где A_x — оптическая плотность пробы образца экстракта; A_0 — оптическая плотность пробы положительного контроля.

Оценка ABTS – сквенджерной активности

Для исследования 0,1 мл раствора (20 мг/мл — исходный раствор) анализируемых веществ в этаноле (Вектон, Россия) в различных концентрациях двукратных разведений и 0,19 мл 7 мМ водного раствора ABTS (Sigma-Aldrich, Германия), инкубировали в течении 5 мин при комнатной температуре в темном месте. Далее регистрировали изменение оптической плотности изучаемых образцов при $\lambda=734$ нм против воды очищенной. Водный раствор ABTS принимали за положительный контроль (A_0). Процент ингибирования рассчитывали так же по вышеуказанной формуле [13].

Исследование антиоксидантной активности *in vivo* выполнено на 100 крысах-самцах линии Wistar массой 200–210 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия), прошедших микробиологический контроль и 2-недельный карантин. Животные содержались в стандартных условиях: температура воздуха — 18–22°C, относительная влажность — 60±5% при суточном цикле 12/12 и свободном доступе к корму и воде. Дизайн исследования и условия содержания животных соответствовали общепринятым стандартам экспериментальной этики (Directive 2010/63/EU). Концепция исследования была одобрена Локальным этическим комитетом Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 04 апреля 2024 года).

Анализируемые соединения вводили животным ($n=10$ для каждого исследуемого вещества) на протяжении 30 дней в дозе 20 мг/кг однократно в стуки в виде суспензии, изготавливаемой *ex tempore*, на водной основе без использования вспомогательных веществ.

Экспериментальные группы: группа 1 —

¹ Way2Drug PASS Online. — [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.Pharmaexpert.ru/passonline/>

животные, получавшие соединение 1; группа 2 — животные, получавшие соединение 2; группа 3 — животные, получавшие соединение 3; группа 4 — животные, получавшие соединение 4; группа 5 — животные, получавшие соединение 5; группа 6 — животные, получавшие соединение 6; группа 7 — животные, получавшие соединение 7; группа 8 — животные, получавшие соединение 8; группа 9 — животные, получавшие соединение 9; группа 10 — животные, получавшие соединение 10.

После чего у крыс под хлоралгидратной анестезией (Panreac, Испания, доза 350 мг/кг внутривенно) производили забор крови из брюшной части аорты. Далее кровь центрифугировали при 3500 rpm в течение 15 мин (центрифуга Armed, Россия) с получением сыворотки, в которой оценивали изменение активности супероксиддисмутазы (СОД) и концентрации активных продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП).

Определение активности СОД

Активность СОД оценивали ксантиноксидазным методом [14]. Среда инкубации содержала: ксантин — 0,05 ммоль/л, 2-(4-йодофенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолия хлорид — 0,025 ммоль/л, ЭДТА — 0,94 ммоль/л, ксантиноксидазу — 80 Ед/л, CAPS буфер — 40 ммоль/л. Экстинкцию проб регистрировали при 505 нм. Активность СОД выражали в Ед/л.

Определение концентрации ТБК-АП

Содержание ТБК-АП определяли спектрофотометрической детекцией при 532 нм окрашенных продуктов реакции конденсации перекисных продуктов с 2-тиобарбитуровой кислотой. При этом окраска образующегося раствора была пропорциональна концентрации ТБК-АП. Содержание ТБК-АП выражали в нмоль/мл [15].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов производили с применением пакета анализа «Statplus 7.0» (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Данные выражали в виде $M \pm SD$. Нормальность распределения оценивали в тесте Шапиро–Уилка. Достоверность отличий между группами определяли ANOVA с пост-процессингом по Ньюмену–Кейлсу (нормально распределенные данные) или в тесте Краскелла–Уоллиса с пост-процессингом Данна (ненормально распределенные данные) [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эндогенные АФК участвуют в биохимических процессах, которые контролируются ферментными и неферментными компонентами клеток. При

гиперпродукции АФК в организме нарушаются равновесные процессы, следствием которых являются неконтролируемые патохимические реакции, приводящие к различным повреждениям и гибели клеток. В подобных случаях важное значение приобретают природные и синтетические антиоксиданты [17–19]. К числу наиболее активных природных соединений в отношении АФК относится коричная кислота и ее многочисленные гидроксиды и метоксипроизводные. Гидроксильный радикал, характеризуясь значительными электрофильными свойствами, присоединяется по положению С-8 остатка коричной кислоты, поскольку атом углерода в этом положении имеет наибольший Малликовенский заряд и наиболее высокую электронную плотность по сравнению с двумя соседними атомами углерода [20].

Анализируемые в настоящем сообщении производные ДБА по существу содержат два циннамоильных фрагмента (остатка коричной кислоты). Это стало основанием для определения положений в структуре ДБА, которые в наибольшей степени характеризуются электронодонорными свойствами и, отдавая электрон, нейтрализуют АФК.

В таблице 1 приведены структуры анализируемых соединений и их антиоксидантная активность, установленная экспериментально. Здесь же приводятся данные прогнозируемых видов противоопухолевой активности с помощью программы Way2Drug PASS Online, а также вероятность проявления этой активности.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, наиболее высоким уровнем антиоксидантной активности обладают соединения 5, 6 и 8.

В DPPH тесте IC_{50} соединения 5 был достоверно меньше, чем у соединений 1–4, 7, 9 и 10 на 79,1, 67,2, 75,3, 70,6, 56,1, 24,6 и 22,4% соответственно (все показатели $p < 0,05$). В ABTS тесте IC_{50} соединения 5 также был достоверно ($p < 0,05$) ниже аналогичного у соединений 1–4, 7, 9 и 10 (табл. 1). В тоже время у крыс, получавших соединение 5, активность СОД была выше, чем у животных, которым вводили соединения 1–4 и 7 на 41,1, 27,8, 44,9, 23,3 и 41,1% ($p < 0,05$ для всех) соответственно. При этом концентрация ТБК-АП снизилась на 42,3, 37,5, 37,6, 48,3 и 34,8% ($p < 0,05$ для всех).

IC_{50} соединения 6 в DPPH тесте был ниже такового у соединений 1–4, 7, 9 и 10 на 82,0, 71,8, 78,7, 74,7, 62,2, 34,1 и 33,2% соответственно (все показатели $p < 0,05$). В ABTS тесте IC_{50} соединения 6 был ниже аналогичных у соединений 1–4, 7, 9 и 10 на 84,2, 71,6, 85,2, 78,1, 63,6, 39,1 и 35,1% соответственно (все показатели $p < 0,05$). Активность СОД у животных, которым вводили соединение 6, была выше, чем у крыс, получавших соединения 1–3 и 7 на 22,1, 38,4, 17,8 и 34,9% ($p < 0,05$ для всех показателей).

соответственно, тогда как содержание ТБК-АП снизилось на 30,8, 25,0, 25,1 и 21,7% ($p < 0,05$ для всех показателей) соответственно.

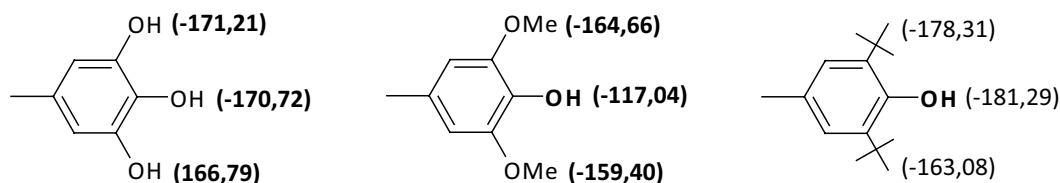
IC_{50} соединения 8 в DPPH и ABTS тестах был достоверно ниже, чем у соединения 1 — на 84,1 и 87,0% ($p < 0,05$); соединения 2 — на 75,1 и 76,5% ($p < 0,05$); соединения 3 — 81,2 и 87,8% ($p < 0,05$); соединения 4 — 77,6 и 81,9% ($p < 0,05$); соединения 7 — 66,6 и 69,9% ($p < 0,05$); соединения 8 — 42,7 и 49,8% ($p < 0,05$); соединения 10 — 41,0 и 46,4% ($p < 0,05$). Также стоит отметить, что активность СОД сыворотки крови у крыс, получавших соединение 8, была выше, чем у животных, которым вводили соединения 1–4 и 7 на 40,6, 27,3, 44,3, 22,8 и 40,6% (все показатели $p < 0,05$), при этом содержание ТБК-АП уменьшилось на 46,2, 41,7, 41,8, 51,7 и 39,1% (все показатели $p < 0,05$) соответственно.

Анализ квантовохимических параметров полученных соединений свидетельствует о том, что наиболее высокой реакционной способностью характеризуется пентадиеноновый фрагмент, в

котором два виниловых остатка разделены карбонильным углеродным атомом, что говорит об отсутствии единой цепи сопряжения.

Свободные фенольные гидроксигруппы способны к гомолитическому разрыву связи Н-О и образованию фенокислных радикалов. Если гидроксигруппа экранирована с обеих сторон, то образующийся радикал стабилизирован и достаточно устойчив [8].

Ранее нами экспериментально было показано, что энергия Гиббса гомолитического разрыва связи Н-О зависит не только от величины индекса ненасыщенности (IUA) и положительного заряда арильного углеродного атома, с которым связана гидроксигруппа, но и от природы двух соседних заместителей. Например, если экранирующие заместители представлены метоксигруппами, то энергия Гиббса разрыва связи Н-О равна -117,04, а в случае алкильных дитрет-бутильных радикалов эта энергия составляет -181,29 [8], что представлено ниже:



Связевые числа (N_{μ}) и индексы свободной валентности (F_{μ})

Как известно, индекс свободной валентности имеет важное значение при анализе реакционной способности органических соединений. Величину F_{μ} обычно находят по разнице $F_{\mu} = N_{\mu} - N_{\mu}^{\max}$, где $N_{\mu}^{\max}$ — теоретический максимум в единицах порядков связи для атома углерода, иначе — максимальная «валентность», которая равна 4,732 и соответствует сумме порядков связи атома углерода в бирадикале триметиленметана [21–23].

Связевое число N_{μ} свидетельствует об уровне насыщенности конкретного атома: степень насыщенности этого атома тем выше, чем больше N_{μ} и, наоборот, чем меньше величина N_{μ} , тем выраженнее тенденция у такого атома к образованию новых связей. В таблице 2 приведены значения связевых чисел для углеродных атомов ароматических ядер (положения C-2–C-3 и C-15–C-18).

Поэтому если те или иные атомы наиболее полно не используют свои свойства формировать связи, то в таком случае следует говорить, что такие атомы имеют определенное количество «свободной валентности». Значение F_{μ} свидетельствует о возможности взаимодействия данного атома с реагентами, у которых отсутствует зарядовый дипольный момент.

F_{μ} применимо только для sp - и sp^2 -гибридизованных атомов углерода и не

применимо для атомов C, способных к образованию σ -связей. Если, например, F_{μ} равен 0,732 (это значение для этиленового атома углерода), то такой атом очень активен в реакции присоединения нейтральных частиц. Атомы, для которых величина $F_{\mu} > 1$, легче присоединяют свободные радикалы.

В таблицах 3 и 4 приведены значения F_{μ} для атомов 7, 8, 11, 12 пентадиенонового фрагмента и арильных –C-2–C-5 и C-15–C-18, соответственно.

Из представленных данных следует, что:

1. Значения F_{μ} атомов углерода (C-7, C-8, C-11 и C-12) пентадиенонового фрагмента очень близки между собой и находятся в интервале 0,781–0,815.
2. Индексы F_{μ} для Csp^2 ароматических ядер (C-2–C-5 и C-15–C-18) разнятся между собой в зависимости от того связан ли с ним заместитель; у соединения 5 на атомах C-4, C-5 (кольцо «А») и C-17, C-18 (кольцо «В»), с которыми связаны две ОН-группы значение F_{μ} находится в пределах 0,813–0,830, у остальных атомов — C-2, C-3 и C-15, C-16 оно примерно одинаковое и находится в пределах 0,780–0,790.
3. В соединении 6 фенольный гидроксил связан с C-3 (кольцо «А») $F_{\mu}=0,830$ и C-16 $F_{\mu}=0,823$ (кольцо «В»); у атомов C-4 и C-17 $F_{\mu}=0,819$ и 0,820 соответственно.
4. У наиболее активного соединения

гидроксигруппы связаны с С-3 (кольцо «А») и С-16 (кольцо «В») и величина F_m на этих атомах соответственно 0,807 и 0,838.

5. Характерно, что у соединений 4, 6, 7, 8 арильные атомы углерода, с которыми связаны OCH_3 группы (атомы С-3 и С-16; С-4 и С-17; С-3, С-4 и С-16, С-17; С-2, С-4 и С-15, С-17 соответственно) имеют положительные Малликеновские заряды в пределах $+0,1024$ – $+0,1600$. Наиболее высокий положительный заряд отмечается у карбонильного углеродного атома (С-9), и он равен $0,4600 \pm 0,0045$ (соединения 5, 6, 8 и 9) и достигает до $+0,4725 \pm 0,0025$ (соединения 1–4, 7).

Электронная плотность и электронные эффекты заместителей

Распределение электронной плотности в анализируемых молекулах зависит от электронных эффектов заместителей, находящихся в сопряжении с пентадиеноновым фрагментом ароматических ядер. Наблюдаемая при этом неравномерность распределения электронной плотности указывает на наличие реакционных центров в молекуле, благодаря которым предопределяется направление «атаки» участка молекулы тем или иным агентом. Если последний имеет природу радикала (наличие неспаренного электрона), то, обладая высокой реакционной способностью, он (агент) мало чувствителен к распределению электронной плотности.

При анализе данного параметра для производных ДБА рассматривались пентадиеноновый фрагмент и сопряженные с ним арильные остатки А и В, с учётом «+» мезомерного влияния электронодонорных заместителей. В таблицах 3 и 4 приведены значения электронной плотности на атомах углерода пентадиенонового фрагмента (С-7, С-8 и С-11, С-12), а также ароматических фрагментах «А» (С-2–С-5) и «В» (С-15–С-18).

У незамещённой родоначальной структуры электронная плотность распределена следующим образом: С-7 — 4,080, С-8 — 4,279, С-11 — 4,31, С-12 — 4,039. На атомах углерода ароматических фрагментов «А» и «В» величина электронной плотности практически одинаковая попарно С-2 и С-15 — 4,154; С-3 и С-16 — 4,134; С-4 и С-17 — 4,156; С-5 и С-18 — 4,142. Здесь различия проявляются только по третьему знаку после запятой.

Введение гидроксигрупп в положения С-3 и С-16 (это пара — положения по отношению к С-7 и С-12 соответственно) способствует повышению электронной плотности на атомах С-8 и С-11 пентадиенонового фрагмента (соединение 2). Аналогичная картина наблюдается, когда ОН-группы находятся в положениях 5 и 18 (соединение 3). Если

вместо ОН находится OCH_3 группа в положениях С-3 и С-16 (пара — положения к С-7 и С-12), то значения электронной плотности на атомах С-8 и С-12 практически остаются неизменными.

Постоянные заместителей $\bar{\sigma}$ -константы Тафта представлены в таблице 5 [24].

В соединении 5 дигидроксигруппы находятся в положениях С-4 и С-5 (ядро «А»), а также у С-17 и С-18 (ядро «В»). У С-5 и С-18 ОН-группы по отношению к пентадиеноновым С-7 и С-12 занимают орто-положения и $\bar{\sigma}$ -константа равна 0,370, а ОН-группы у С-4 и С-17 располагаются в мета-положениях по отношению к С-7 и С-12 пентадиенонового фрагмента и их $\bar{\sigma} = +0,127$. Таким образом, суммарный вклад фенольных гидроксигрупп (по 2 в каждом ядре) составляет:

$$\sum \bar{\sigma} = 2 \times (-0,370) + 2 \times (+0,127) = -0,486$$

У соединения 6 в пара-положениях к С-7 и С-12 располагаются ОН-группы у С-3 и С-16, но в мета-положениях по отношению к С-7 и С-12 находятся метоксигруппы, поэтому здесь суммарный вклад двух мета- OCH_3 и двух пара-ОН равен:

$$\sum \bar{\sigma} = 2 \times (-0,370) + 2 \times (+0,115) = -0,510$$

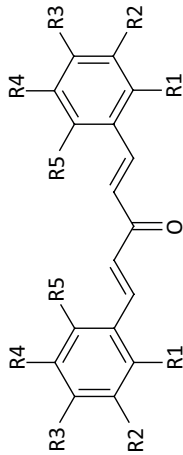
Самое активное в антиоксидантном отношении соединение 8 содержит две экранированные гидроксигруппы в положениях С-3 (ядро «А») и С-16 (ядро «В»). К данным ОН-группам в орто-положениях находятся по две метоксигруппы у атомов С-2, С-4 (ядро «А») и С-15, С-17 (ядро «В»). Эти заместители расположены в мета-положениях по отношению к атомам С-7 и С-12 пентадиенонового фрагмента. Суммарный вклад двух экранированных ОН-групп у С-3 и С-16 и четырех метоксигрупп в положениях 2,4 (ядро «А») и 15,17 (ядро «В») составляет:

$$\sum \bar{\sigma} = 2 \times (-0,370) + 4 \times (+0,115) = -0,280$$

Ионизационный потенциал

В анализируемых производных ДБА пентадиеноновый фрагмент содержит электронизбыточные центры при атомах С-7, С-8, С-11 и С-12, которые в окислительно-восстановительных реакциях могут стать донорами электронов. Энергия, которая затрачивается для отрыва одного электрона от молекулы, называется первым ионизационным потенциалом (ИП). Чем ниже ИП, тем молекула легче отдаёт электрон, превращаясь в положительно заряженный ион, т.е. происходит переход в возбужденное состояние. В таблице 3 приведены ионизационные потенциалы для всех 10 синтезированных производных ДБА, откуда следует что наиболее активные в антиоксидантном отношении соединения (5, 6 и 8) характеризуются величиной ИП, равной 8987, 8714 и 8639 соответственно.

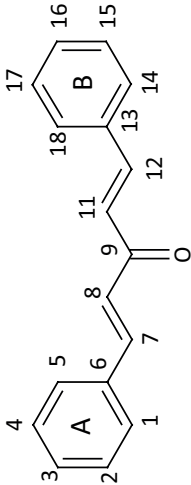
Таблица 1 – Структуры синтезированных производных (5Е, 8Е) 7,12 (бисфенил) пента-7,11-диен-3-он* и их биологическая активность



Соединения, № п/п	Значения R	Антиоксидантная активность				Вероятность проявления противоопухолевой активности по Way2Drug PASS Online, %				
		in vitro		in vivo		рак груди	рак легкого	рак шейки матки	ловушки свободных радикалов	
		ДРРН, IC ₅₀ ммоль/мл	ABTS, IC ₅₀ ммоль/мл	СОД, ЕД/л	ТБК-АП, нмоль/мл					
1	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =H	76,1±0,29*#Δ	79,8±0,21*#Δ	262,7±10,9*#Δ	2,6±0,5*#Δ	70,3	71,6	–	–	–
2	R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₅ =H R ₃ =OH	48,5±1,2*#Δ	44,3±0,31*#Δ	290±9,2*#Δ	2,4±0,2*#Δ	67,3	55,7	–	55,2	
3	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H R ₅ =OH	64,3±0,9*#Δ	85,1±0,5*#Δ	255,9±26,4*#Δ	2,4±0,4*#Δ	63,9	–	–	54,0	
4	R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₅ =H R ₃ =OCH ₃	54,1±0,3*#Δ	57,6±0,6*#Δ	300,7±8,4*	2,9±0,9*	68,1	65,2	–	50,1	
5	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H R ₄ =R ₅ =OH	15,9±0,4	16,7±0,8	370,7±9,4	1,5±0,2	66,1	54,7	53,9	58,2	
6	R ₁ =R ₂ =R ₄ =H R ₃ =OH; R ₅ =OCH ₃	13,7±0,1	12,6±0,5	354,2±7,2	1,8±0,1	66,9	56,6	53,6	68,4	
7	R ₁ =R ₂ =R ₅ =H R ₃ =R ₄ =OCH ₃	36,2±0,7*#Δ	34,6±0,9*#Δ	262,7±10,9*#Δ	2,3±0,2*#Δ	69,8	64,5	59,9	54,9	
8	R ₁ =R ₅ =H R ₂ =R ₄ =OCH ₃ ; R ₃ =OH	12,1±0,2	10,4±0,6	369,3±14,5	1,4±0,1	67,6	65,0	55,9	66,9	
9	R ₁ =R ₅ =H R ₂ =R ₃ =R ₄ =OCH ₃	21,1±0,64*#Δ	20,7±0,27*#Δ	326,9±12,5	1,7±0,1	79,1	79,1	70,1	55,5	
10	R ₂ =R ₄ =H R ₁ =R ₃ =R ₅ =OCH ₃	20,5±0,5*#Δ	19,4±0,42*#Δ	354,7±11,7	1,5±0,1	69,9	57,6	–	–	

Примечание. ДРРН — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил; ABTS — диаммониевая соль 2,2'-азино-бис [3-этилбензотриазолин-6-сульфоновой кислоты; СОД — супероксиддисмутаза, ТБК-АП — активные продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой; * достоверно относительно соединения 5 (тест Ньюмена-Кейлса, *p* <0,05); # достоверно относительно соединения 6 (тест Ньюмена-Кейлса, *p* <0,05); Δ достоверно относительно соединения 8 (тест Ньюмена-Кейлса, *p* <0,05). При формировании структур молекул для компьютерных расчетов программа сама пронумеровала положения атомов. Все соединения были получены путем щелочной конденсации ацетона с 2 моль замещенных бензальдегидов, в связи с чем значения R в ароматических ядрах одинаковые.

Таблица 2 – Маллиkenовские заряды (а.е.) и связевые числа (Nμ) на атомах углерода ароматических ядер, с которыми связаны ОН-группы

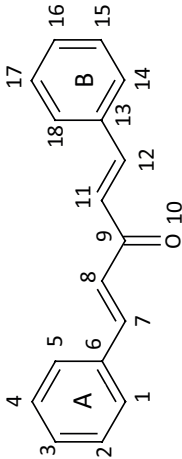


Соединения, № п/п	Малликовенский заряд (а.е.) на атомах углерода																		Связевые числа (Nμ)					
	2	3	4	5	15	16	17	18	C-2	C-3	C-4	C-5	C-15	C-16	C-17	C-18	C-2	C-3	C-4	C-5	C-15	C-16	C-17	C-18
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,154	-0,134	-0,156	-0,142	-0,155	-0,131	-0,159	-0,128	3,962	3,961	3,961	3,957	3,962	3,960	3,962	3,952
2	-	+	-	-	-	+	-	-	-0,256	0,308	-0,322	-0,059	-0,256	0,312	-0,327	-0,045	3,935	3,882	3,925	3,945	3,934	3,881	3,925	3,940
3	-	-	-	+	-	-	-	+	-0,231	-0,060	-0,259	0,303	-0,238	-0,06	-0,258	0,314	3,943	3,943	3,938	3,879	3,945	3,941	3,938	3,878
5	-	-	+	+	-	-	+	+	-0,148	-0,183	0,196	0,144	-0,155	-0,180	0,196	0,158	3,952	3,947	3,918	3,961	3,953	3,938	3,919	3,905
6	-	+	-	-	-	+	-	-	-0,201	0,206	0,102	-0,229	0,206	0,215	0,095	-0,209	3,936	3,902	3,913	3,936	3,935	3,909	3,912	3,930
8	-	+	-	-	-	-	-	-	-0,199	0,081	0,159	-0,299	0,214	0,054	0,168	-0,290	3,925	3,911	3,916	3,923	3,964	3,894	3,909	3,918

Таблица 3 – Ионизационные потенциалы производных дибензилиденacetона, значения индексов ненасыщенности (IUA), электронной плотности и индексов свободной валентности (Fμ) на атомах C-7, C-8, C-11 и C-12 пентадиенового фрагмента соединений 1–10

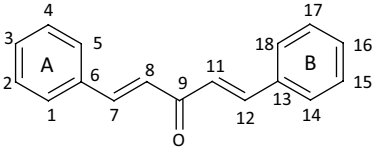
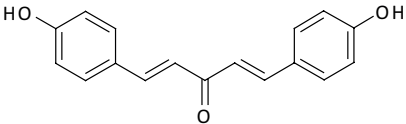
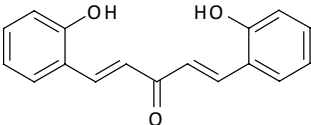
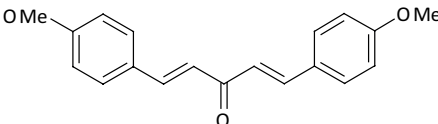
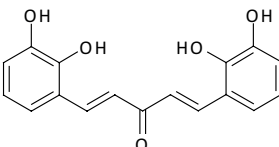
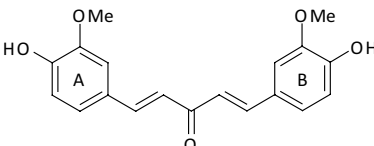
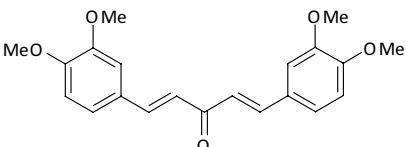
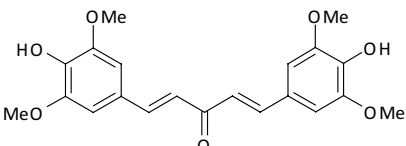
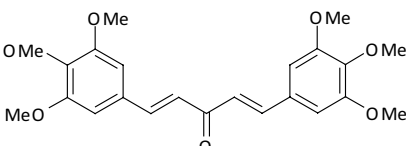
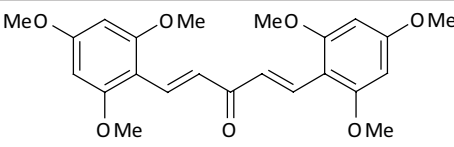
Соединения, № п/п	Значения R	IUA		Электронная плотность												Fμ		Потенциал ионизации (электрон-вольт)	
		C-7	C-8	C-11	C-12	C-7	C-8	C-11	C-12	C-7	C-8	C-11	C-12	C-7	C-8	C-11	C-12	C-11	C-12
1	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =H	0,028	0,01	0,012	0,029	4,080	4,279	4,313	4,039	0,791	0,779	0,784	0,81	0,791	0,779	0,784	0,81	9,457	9,457
2	R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₅ =H R ₃ =OH	0,028	0,015	0,018	0,031	4,061	4,294	4,332	4,017	0,791	0,786	0,793	0,814	0,791	0,786	0,793	0,814	9,022	9,022
3	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H R ₅ =OH	0,038	0,019	0,021	0,032	4,057	4,283	4,323	4,012	0,794	0,79	0,796	0,805	0,794	0,79	0,796	0,805	9,195	9,195
4	R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₅ =H R ₃ =OCH ₃	0,029	0,014	0,017	0,031	4,057	4,297	4,336	4,013	0,792	0,785	0,793	0,815	0,792	0,785	0,793	0,815	8,791	8,791
5	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H R ₄ =R ₅ =OH	0,037	0,014	0,019	0,042	4,069	4,268	4,308	4,022	0,792	0,784	0,79	0,813	0,792	0,784	0,79	0,813	8,987	8,987
6	R ₁ =R ₂ =R ₄ =H R ₃ =OH; R ₅ =OCH ₃	0,035	0,021	0,015	0,029	4,093	4,273	4,326	4,025	0,795	0,789	0,789	0,81	0,795	0,789	0,789	0,81	8,714	8,714
7	R ₁ =R ₂ =R ₅ =H R ₃ =R ₄ =OCH ₃	0,03	0,013	0,017	0,033	4,065	4,287	4,329	4,017	0,792	0,783	0,791	0,817	0,792	0,783	0,791	0,817	8,570	8,570
8	R ₁ =R ₅ =H R ₂ =R ₄ =OCH ₃ ; R ₃ =OH	0,035	0,017	0,021	0,029	4,100	4,269	4,3152	4,029	0,796	0,784	0,794	0,81	0,796	0,784	0,794	0,81	8,639	8,639
9	R ₁ =R ₅ =H R ₂ =R ₃ =R ₄ =OCH ₃	0,036	0,018	0,022	0,03	4,105	4,258	4,304	4,044	0,796	0,785	0,793	0,807	0,796	0,785	0,793	0,807	8,779	8,779
10	R ₂ =R ₄ =H R ₁ =R ₃ =R ₅ =OCH ₃	0,03	0,033	0,035	0,033	4,021	4,302	4,331	3,980	0,8	0,806	0,812	0,815	0,8	0,806	0,812	0,815	8,629	8,629

Таблица 4 – Значения индексов ненасыщенности (IUA), электронной плотности и индексов свободной валентности (Fμ) атомов углерода ароматических ядер А и В



Соединения, № п/п	Ядро А										Ядро В																	
	электронная плотность					Fμ					IUA						электронная плотность						Fμ					
	IUA	C-2	C-3	C-4	C-5	C-2	C-3	C-4	C-5	C-2	C-3	C-4	C-5	C-15	C-16	C-17	C-18	C-15	C-16	C-17	C-18	C-15	C-16	C-17	C-18			
1	0,014	0,015	0,015	0,019	4,154	4,134	4,156	4,142	0,77	0,771	0,771	0,775	0,014	0,016	0,014	0,023	4,155	4,130	4,159	4,128	0,77	0,772	0,77	0,78				
2	0,022	0,027	0,027	0,025	4,256	3,692	4,322	4,059	0,797	0,85	0,807	0,787	0,023	0,027	0,025	0,027	4,256	3,688	4,326	4,045	0,798	0,851	0,807	0,792				
3	0,022	0,025	0,02	0,03	4,231	4,060	4,258	3,696	0,785	0,789	0,794	0,853	0,023	0,027	0,019	0,03	4,238	4,055	4,258	3,686	0,787	0,791	0,794	0,854				
4	0,023	0,03	0,031	0,023	4,263	3,732	4,313	4,064	0,798	0,836	0,811	0,785	0,024	0,031	0,029	0,028	4,262	3,728	4,317	4,049	0,799	0,838	0,81	0,792				
5	0,022	0,019	0,021	0,029	4,148	4,183	3,804	3,856	0,78	0,785	0,814	0,831	0,021	0,029	0,021	0,028	4,155	4,179	3,803	3,842	0,779	0,794	0,813	0,827				
6	0,028	0,034	0,035	0,031	4,201	3,794	3,897	4,228	0,796	0,83	0,819	0,796	0,028	0,026	0,036	0,039	4,205	3,785	3,905	4,209	0,797	0,823	0,82	0,802				
7	0,031	0,032	0,04	0,036	4,217	3,821	3,893	4,227	0,80	0,815	0,822	0,799	0,031	0,034	0,04	0,041	4,217	3,817	3,899	4,208	0,8	0,818	0,823	0,803				
8	0,027	0,032	0,031	0,026	3,801	3,919	3,841	4,299	0,807	0,821	0,816	0,809	0,044	0,039	0,036	0,032	3,786	3,946	3,832	4,291	0,828	0,838	0,823	0,814				
9	0,037	0,037	0,042	0,028	3,751	4,050	3,763	4,358	0,833	0,839	0,839	0,830	0,036	0,041	0,044	0,033	3,753	4,043	3,768	4,342	0,831	0,84	0,84	0,83				
10	0,024	0,049	0,024	0,045	4,471	3,626	4,511	3,639	0,886	0,883	0,899	0,875	0,025	0,049	0,032	0,049	4,470	3,624	4,512	3,635	0,887	0,884	0,908	0,877				

Таблица 5 – Постоянные заместителей для замещенных фенилов

Соединения		Значения σ -констант Тафта*						$\Sigma \sigma$ расчит.
№ п/п	Структура	ОН-П -0,370	ОН-О -0,370	ОН-М +0,127	ОСН ₃ -П -0,268	ОСН ₃ -О -0,268	ОСН ₃ -М +0,115	
1		–	–	–	–	–	–	–
2		C-3,16	–	–	–	–	–	-0,740
3		–	C-5,18	–	–	–	–	-0,746
4		–	–	–	C-3,16	–	–	-0,536
5		–	–	C-4,17	–	–	–	-0,486
6		C-3,16	–	–	–	–	C-4,17	-0,510
7		–	–	–	C-3,16	–	C-4,17	-0,306
8		C-3,16	–	–	–	–	C-2,15 C-4,17	-0,280
9		–	–	–	C-3,16	–	–	-0,076
10		–	–	–	C-3,16	C-1,14 C-5,18	–	-1,608

Примечание: Термин «постоянные» и значения σ -констант Тафта приведены в соответствии с [24] они учитывают полярное сопряжение с электронодонорным реакционным центром.

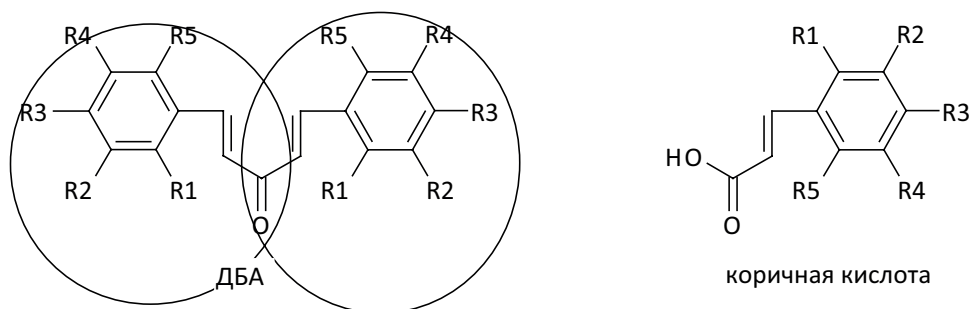


Рисунок 1 – Структурные фрагменты дибензилиденацетона и коричной кислоты

Примечание: ДБА – дибензилиденацетон.

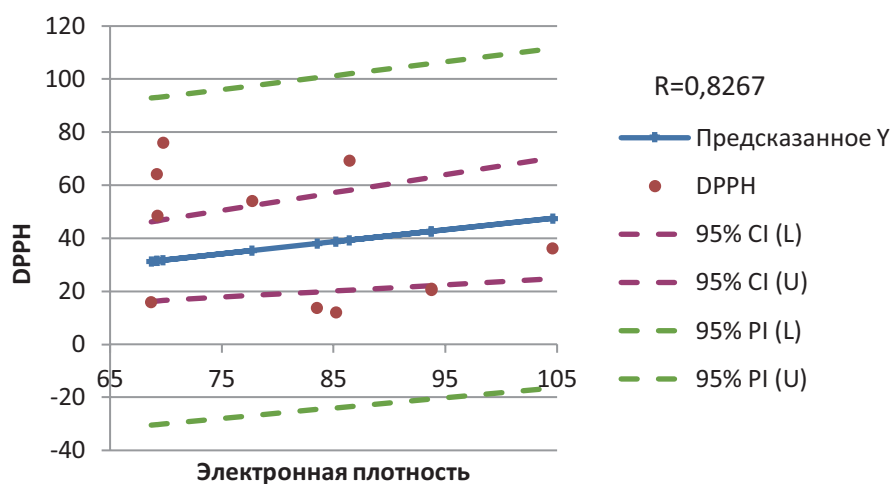


Рисунок 2 – Корреляционная зависимость между DPPH и электронной плотностью

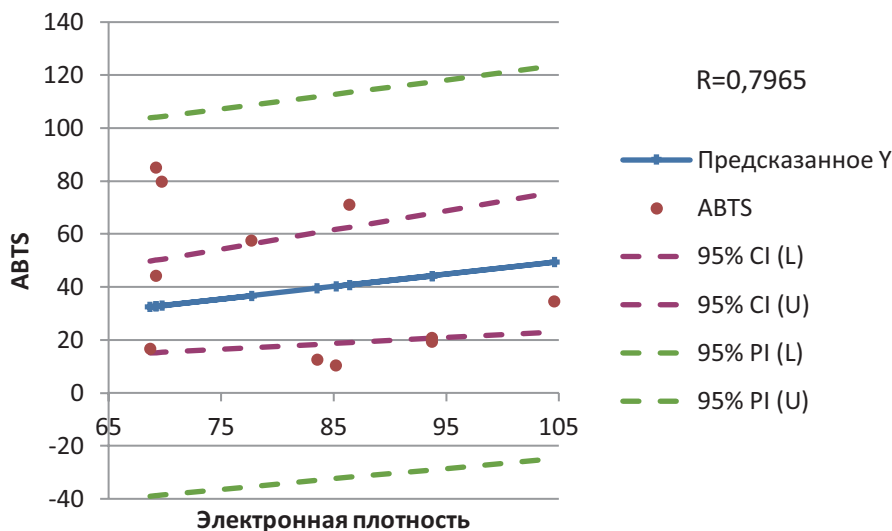


Рисунок 3 – Корреляционная зависимость между ABTS и электронной плотностью

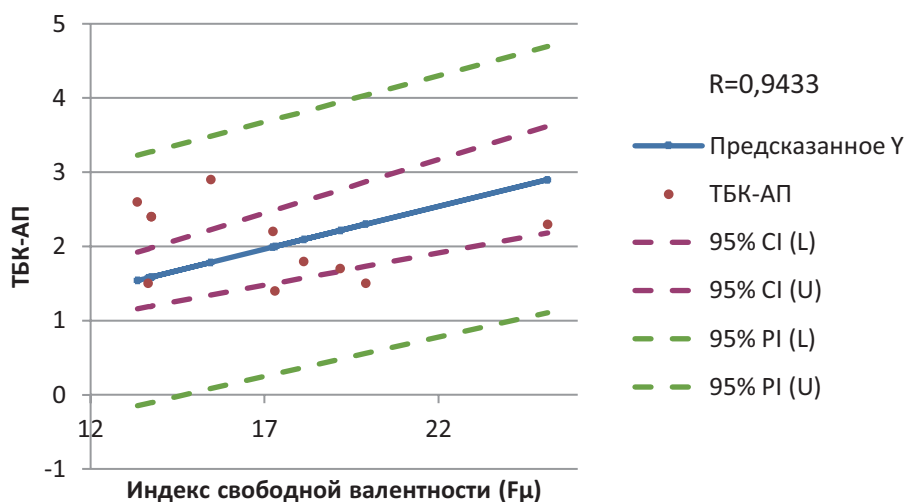


Рисунок 4 – Корреляционная зависимость между ТБК-АП и индексом свободной валентности

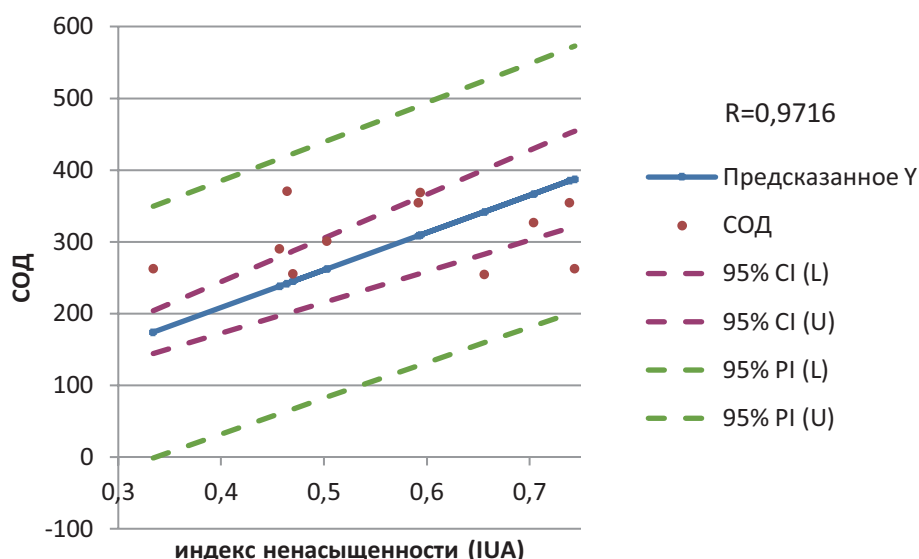


Рисунок 5 – Корреляционная зависимость между СОД и индексом ненасыщенности

При интерпретации биологической активности органических молекул следует рассматривать проблему с учётом структурных особенностей молекул, а также всех физико-химических параметров, чтобы результаты и выводы были достоверными. Если об антиоксидантной активности изучаемых нами соединений судить только по величине ИП, то неминуемо возникнет ошибка: у соединений 4, 7, 9 и 10 значения ИП значительно ниже, чем у наиболее активных соединений 5, 6, 8. Для того, чтобы избежать подобной ошибки следует учитывать все структурные особенности молекул в сочетании с другими параметрами. Например, у соединений 4, 7, 9 и 10 в ароматических фрагментах «А» и «В» отсутствуют гидроксигруппы, а имеющиеся метоксигруппы не способны к образованию феноксильных радикалов. Соединения 5, 6 и 8, наоборот, содержат свободные гидроксигруппы и поэтому их антиоксидантная активность выше.

Корреляционные зависимости

С целью выявления взаимосвязи между конкретным видом активности и объективными параметрами анализируемых молекул нами определены функциональные зависимости между уровнем антиоксидантного действия и электронной плотностью, индексом ненасыщенности, индексом свободной валентности. Полученные данные из соответствующих корреляционных уравнений свидетельствуют о степени достоверности наших экспериментальных данных. На рисунках 2–5 представлены графики функциональной зависимости между перечисленными квантовохимическими параметрами и активностью в соответствующих тестах.

Следует отметить, что соединения 4, 7, 9, 10, у которых фенольные гидроксигруппы метилированы, свою антиоксидантную активность проявляют, на наш взгляд, только за счёт 1,4-диенового фрагмента

и поэтому их активность существенно ниже, что согласуется с ранее полученными данными для производных хромона [25].

Ограничения исследования

При наличии доступных отечественных альдегидов, содержащих, например, трет-бутильные радикалы и между ними гидроксигруппу можно получить достоверно активные антиоксиданты, активность которых будет сравнима с токоферолами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая статья посвящена анализу квантовохимических параметров производных (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она во взаимосвязи с их антиоксидантной активностью. Установлено, что наиболее информативными и достоверными являются индекс ненасыщенности (IUA), электронная плотность и индекс свободной валентности (F_м). В эксперименте с использованием таких тестов как DPPH, ABTS, СОД и ТБК-АП установлено, что наиболее активными соединениями являются те производные, которые содержат свободные гидроксигруппы. Наибольшей активностью среди них характеризуется то производное, которое

содержит пространственно затрудненный фенольный гидроксил, благодаря которому формируется устойчивый феноксильный радикал. Изучение корреляционных зависимостей между биологической активностью и квантовохимическими параметрами свидетельствует о том, что значения электронной плотности, индексов свободной валентности и индексов ненасыщенности дают наиболее достоверные результаты.

Показана взаимосвязь между распределением электронной плотности на атомах углерода пентадиенонового фрагмента и ионизационным потенциалом. Корреляционный анализ функциональной зависимости между антиоксидантной активностью и IUA, F_м и электронной плотностью показал высокую достоверность данных исследования, о чем свидетельствуют коэффициенты корреляции. Авторы статьи считают, что на основе базовой структуры (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она подбором соответствующих заместителей в ароматических фрагментах можно существенно повысить антиоксидантную активность и создать перспективные с точки зрения фармакологии лечебно-профилактические средства.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.И. Поздняков – разработка концепции исследования, проведение эксперимента, подготовка рукописи;
В.М. Руковицина, С.Л. Аджирахметова – проведение эксперимента, статистический анализ данных;
Э.Т. Оганесян – разработка концепции исследования, подготовка рукописи.

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. de Almeida A.J.P.O., de Oliveira J.C.P.L., da Silva Pontes L.V., de Souza Júnior J.F., Gonçalves T.A.F., Dantas S.H., de Almeida Feitosa M.S., Silva A.O., de Medeiros I.A. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways // *Oxid Med Cell Longev.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 1225578. DOI: 10.1155/2022/1225578
2. Liu T., Sun L., Zhang Y., Wang Y., Zheng J. Imbalanced GSH/ROS and sequential cell death // *J Biochem Mol Toxicol.* – 2022. – Vol. 36, No. 1. – P. e22942. DOI: 10.1002/jbt.22942
3. Lin Y., Qiao J., Sun Y., Dong H. The profound review of Fenton process: What's the next step? // *J Environ Sci (China).* – 2025. – Vol. 147. – P. 114–130. DOI: 10.1016/j.jes.2023.10.005
4. Goodhead D.T., Weinfeld M. Clustered DNA Damage and its Complexity: Tracking the History // *Radiat Res.* – 2024. – Vol. 202, No. 2. – P. 385–407. DOI: 10.1667/RADE-24-00017.1
5. Endale H.T., Tesfaye W., Mengstie T.A. ROS induced lipid peroxidation and their role in ferroptosis // *Front Cell Dev Biol.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1226044. DOI: 10.3389/fcell.2023.1226044
6. Zaric B.L., Macvanin M.T., Isenovic E.R. Free radicals: Relationship to Human Diseases and Potential Therapeutic applications // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2023. – Vol. 154. – P. 106346. DOI: 10.1016/j.biocel.2022.106346
7. Zhao Z. Hydroxyl radical generations form the physiologically relevant Fenton-like reactions // *Free Radic Biol Med.* – 2023. – Vol. 208. – P. 510–515. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.09.013
8. Оганесян Э.Т., Шатохин С.С., Глушко А.А. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО•) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. I. Производные коричной кислоты, халкона и флаванона // *Фармация и*

- фармакология. – 2019 – Т. 7, № 1. – С. 53–66. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66
9. Оганесян Э.Т., Шатохин С.С. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО•) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. II. Производные 2',4'-дигидроксихалкона, а также флаванона и флавоны, содержащие гидроксигруппу в положении 7 // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 112–123. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-112-123
10. Оганесян Э.Т., Шатохин С.С. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО•) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. III. Халконы, флаваноны и флавоны с флороглюциновым типом кольца «А» // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 6. – С. 446–455. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-446-455
11. Оганесян Э.Т., Шатохин С.С. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО•) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. IV. Взаимосвязь структура-активность между индексами ненасыщенности и производными флавоны с флороглюциновым кольцом «А» // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 161–169. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-161-169
12. Ahmadipour B., Kalantar M., Abaszadeh S., Hassanpour H. Antioxidant and antihyperlipidemic effects of hawthorn extract (*Crataegus oxyacantha*) in broiler chickens // Vet Med Sci. – 2024. – Vol. 10, No. 3. – P. e1414. DOI: 10.1002/vms3.1414
13. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A., Terekhov R.P. ABTS/PP Decolorization Assay of Antioxidant Capacity Reaction Pathways // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, No. 3. – P. 1131. DOI: 10.3390/ijms21031131
14. Zhou X., Tang X., Li T., Li D., Gong Z., Zhang X., Li Y., Zhu J., Wang Y., Zhang B. Inhibition of VDAC1 Rescues Aβ1-42-Induced Mitochondrial Dysfunction and Ferroptosis via Activation of AMPK and Wnt/β-Catenin Pathways // Mediators Inflamm. – 2023. – P. 6739691. DOI: 10.1155/2023/6739691
15. Aguilar Diaz De Leon J., Borges C.R. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay // J Vis Exp. – 2020. – No. 159. – P. 10.3791/61122. DOI: 10.3791/61122
16. Panos G.D., Boeckler F.M. Statistical Analysis in Clinical and Experimental Medical Research: Simplified Guidance for Authors and Reviewers // Drug Des Devel Ther. – 2023. – Vol. 17. – P. 1959–1961. DOI: 10.2147/DDDT.S427470
17. Neha K., Haider M.R., Pathak A., Yar M.S. Medicinal prospects of antioxidants: A review. Eur J Med Chem. – 2019. – Vol. 178. – P. 687–704. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010
18. Terao J. Revisiting carotenoids as dietary antioxidants for human health and disease prevention // Food Funct. – 2023. – Vol. 14, No. 17. – P. 7799–7824. DOI: 10.1039/d3fo02330c
19. Noguchi N., Niki E. Vitamin E nomenclature. Is RRR-α-tocopherol the only vitamin E? // Free Radic Biol Med. – 2024. – Vol. 221. – P. 257–260. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.05.027
20. Агаджанян В.С., Оганесян Э.Т. Применение квантово-химических методов анализа для интерпретации антирадикальной активности в ряду гидроксипроизводных коричной кислоты // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 11. – С. 12–17. EDN: TMQUUR
21. Pople J.A., Gordon M. Molecular orbital theory of the electronic structure of organic compounds. I. Substituent effects and dipole moments // J. Am Chem Soc. – 1967. – Vol. 89, No. 17. – P. 4253–4261. DOI: 10.1021/ja00993a001
22. Jee D.W., Myung J., Little R.D., Han S., Lee H.Y. Alkylidene Carbene from Silyl Vinyl Iodide Provides Mechanistic Insights on Trimethylenemethane Diyl-Mediated Tandem Cyclizations // Org Lett. – 2022. – Vol. 24, No. 24. – P. 4399–4403. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01622
23. Kuhn H. Chemical bonding and states of molecular electrons // Experientia. – 1953. – Vol. 9, No. 2. – P. 41–61. DOI: 10.1007/BF02155127
24. Reynolds W.F., Mezey P.G., Hehre W.J., Topsom R.D., Taft R.W. The relationship between substituent effects on energy and on charge from ab initio molecular orbital theory // J Am Chem Soc. – 1977. – Vol. 99. – P. 5821–5822. DOI: 10.1002/Chin.197747063
25. Оганесян Э.Т., Руковицина В.М., Абаев В.Т., Поздняков Д.И. Исследование закономерностей взаимосвязи структура-активность в ряду производных хромона, содержащих заместители в положении с-3 // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. – Т. 18, № 2(104). – С. 44–47. EDN: DIKVLZ

АВТОРЫ

Оганесян Эдуард Тоникович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382. E-mail: edwardov@mail.ru

Руковицина Виктория Михайловна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4104-9217. E-mail: rukovitsina.vika@mail.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5595-8182. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Аджирахметова Симиλλα Леонтьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9685-1384. E-mail: similla503@mail.ru