

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-12-32-35

## АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ И ХЕЛАТИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМОН-3-АЛЬДЕГИДА

А. В. Воронков<sup>1</sup>, Д. И. Поздняков<sup>1</sup>, В. М. Руковицина<sup>1</sup>,  
О. Ф. Веселова<sup>2</sup>, Е. А. Олохова<sup>2</sup>, Э. Т. Оганесян<sup>1</sup>

Для оценки антирадикальных свойств 5 новых производных хромон-3-альдегида использованы модельные системы генерации свободных радикалов. Исследовали также хелатирующие свойства изучаемых соединений *o*-фенантролиновым методом. Диапазон оцениваемых концентраций изученных веществ составлял 10, 5, 2,5, 1,25 мг/мл. Величину IC<sub>50</sub> рассчитывали методом пробит-анализа. Установлено, что производные хромон-3-альдегида проявляют высокую антирадикальную активность и обладают хелатирующими свойствами. Наиболее выраженная активность отмечена для соединения Х3АОАС, которое в наибольшей степени подавляло образование свободных радикалов, а также комплекса двухвалентного железа с *o*-фенантролином. На основании проведенного исследования можно предположить перспективность дальнейшего изучения производных хромон-3-альдегида с целью создания на их основе лекарственного средства, обладающего антиоксидантными свойствами.

**Ключевые слова:** свободные радикалы; окислительный стресс; производные хромона.

### ВВЕДЕНИЕ

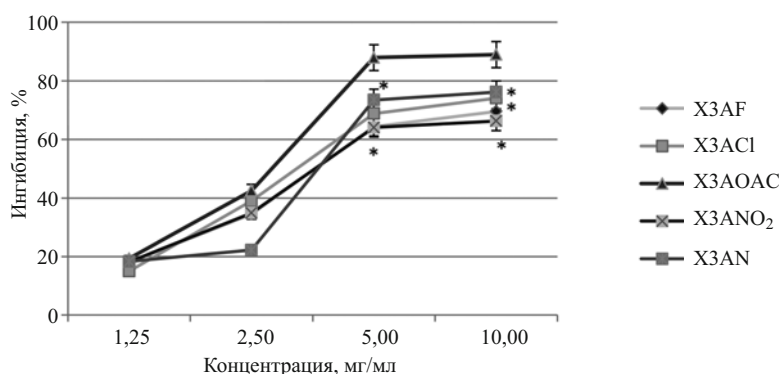
Свободные радикалы кислорода и азота, присутствующие в организме человека, выполняют множество регуляторных функций, выступая в качестве вторичных мессенджеров. Известно, что супероксидный радикал, гидроксил-анион радикал и пероксонитрит могут проявлять вазоактивные свойства, улучшая регионарное кровообращение [14], обеспечивают защиту от патогенов, участвуют в метаболизме глюкозы и жирных кислот, пролиферации клеток, продукции факторов роста [8]. Однако, несмотря на высокую биологи-

ческую ценность свободных радикалов, их гиперпродукция создает условия для развития окислительного стресса, что влечет за собой негативную реакцию со стороны организма в виде ускоренного старения клеток, обострения хронических или появления новых заболеваний [13, 16]. Окислительный стресс вовлечен в патогенез ряда патологических процессов [7] за счет способности оказывать деструктивное влияние на многие физиологические системы [3, 7].

Препятствовать усиленной продукции свободных радикалов и сопряженного окислительного стресса способна эндогенная система антиоксидантной защиты (АОЗ) (ферментная и неферментная). Однако в условиях окислительного стресса зачастую отмечается угнетение активности АОЗ, либо инверсия эффекта с ускоренной генерацией активных форм кислорода и азота, что усугубляет состояние организма и требует назначения экзогенных антиоксидантов [5].

<sup>1</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11.

<sup>2</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Россия, 660005, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.



**Рис. 1.** Анти-DPPH-радикальная активность изучаемых соединений.

\* Статистически значимо по сравнению с соединением X3АОС.

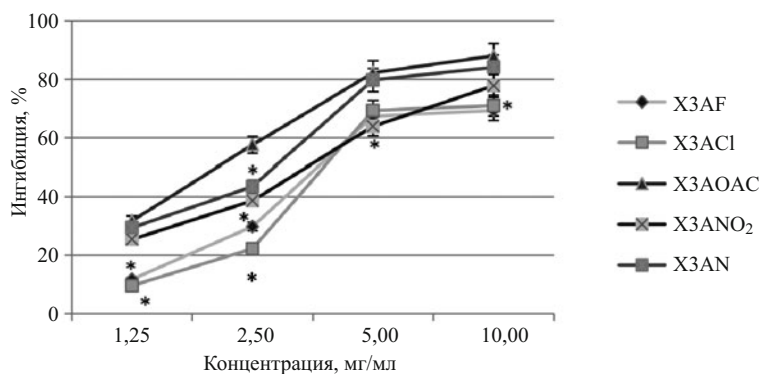


Рис. 2. Антирадикальная активность исследуемых производных хромон-3-альдегида в отношении гидроксил-радикала.

\* Статистически значимо по сравнению с соединением X3АОС.

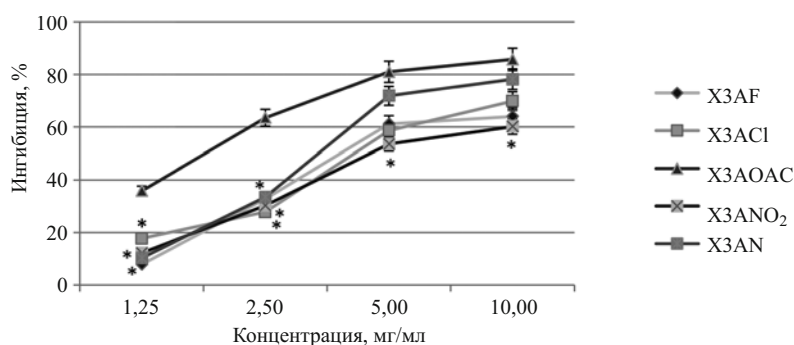


Рис. 3. Антирадикальная активность исследуемых производных хромон-3-альдегида в отношении нитрозил-радикала.

\* Статистически значимо по сравнению с соединением X3АОС.

Антиоксиданты определяют как соединения, которые в сравнимо низкой по отношению к окисляемому субстрату концентрации предотвращают его окисление [12]. Вещества, обладающие антиоксидантными свойствами, классифицируют на эндогенные (глутатион) и экзогенные, которые можно разделить на 2 класса: синтетические и природные [6]. Вещества природного происхождения, в основном, поступают в организм с продуктами питания, богатыми антиоксидантами, но оптимальная диета не всегда может восполнить необходимое количество антиокислителей, что требует применения синтетических соединений. Между тем, количество последних весьма ограничено. Это обстоятельство послужило причиной оценки антирадикальной активности новых производных хромон-3-альдегида как потенциально эффективных антиоксидантов. Ранее была установлена непрямая антиоксидантная активность производных хромон-3-альдегида [1], что обусловило включение данных соединений в настоящее исследование.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые соединения были получены на кафедре органической химии ПМФИ — филиала ВолгГМУ и представляли собой замещенные производные хро-

мон-3-альдегида под шифрами X3ANO<sub>2</sub>, X3АОАС, X3АН, X3АF и X3АСl. Структуры изучаемых соединений были подтверждены методами УФ, ИК и ЯМР спектроскопии. Исследуемые объекты представляли собой галоген-, ацетил-, нитро- и фенилзамещенные производные хромон-3-альдегида.

Антирадикальные свойства исследуемых объектов оценивали в диапазоне концентраций 10; 5; 2,5 и 1,25 мг/мл. В качестве растворителя использовали 95 % этанол. Прямую антиоксидантную активность исследуемых соединений оценивали *in vitro* на модельных тест-системах генерации супероксидного, гидроксильного, 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил-(DPPH) и нитрозил-радикалов, также изучали хелатирующую активность исследуемых веществ. В работе использовали реактивы производства Sigma-Aldrich (Германия). Оптическую плотность модельных смесей регистрировали на спектрофотометре ПЭ-5400В (Промэколаб, РФ). DPPH-антирадикальную активность оценивали по методу [11]. За основу для оценки гидроксил-радикал (антирадикальной) активности была взята реакция Фентона [4]. Супероксид-радикал (антирадикальные) свойства оценивали в реакции фотообращения рибофлавина по методу [15]. Нитрозил-радикал-ингибирующие свойства изучаемых объектов исследовали по ме-

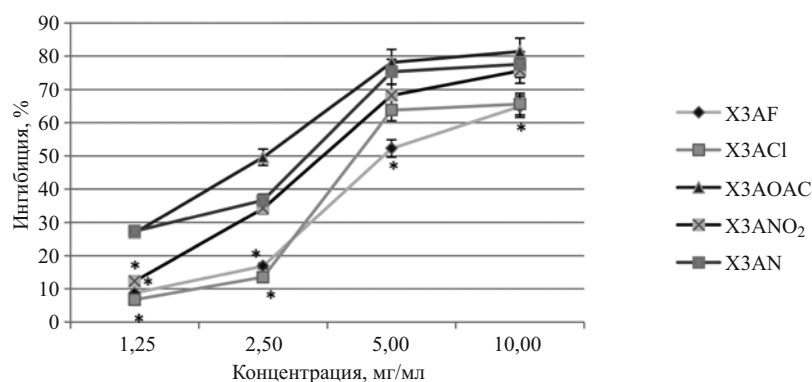


Рис. 4. Антирадикальная активность исследуемых производных хромон-3-альдегида в отношении супероксид-радикала.

\* Статистически значимо по сравнению с соединением X3AOC.

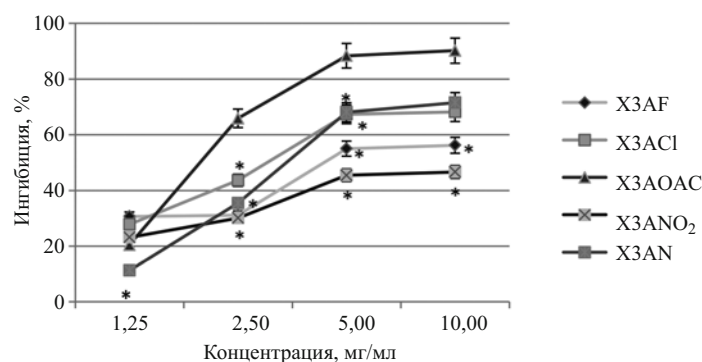


Рис. 5. Хелатирующие свойства изучаемых соединений.

\* Статистически значимо по сравнению с соединением X3AOC.

туду [10]. Хелатирующую активность определяли по методу [2].

Результаты эксперимента обрабатывали статистически с применением программного комплекса “Statistica 6.0”. Коэффициент полунгибиции образования свободных радикалов ( $IC_{50}$ ) рассчитывали методом пробит-анализа. Статистическую значимость оценивали методом ANOVA с пост-тестом Ньюмена — Кейсла при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке анти-DPPH радикальной (рис. 1) активности изучаемых соединений установлено, что в концентрации 10 мг/мл вещества X3AF, X3ACl, X3AOAC, X3ANO<sub>2</sub>, X3AN подавляют образование DPPH-радикала на 69,5; 74,1; 88,9; 66,3 и 76,2 %, соответственно. Величина  $IC_{50}$  составляла для соединения X3AF — 2,7 мг/мл; X3ACl — 2,3 мг/мл; X3AOAC — 1,8 мг/мл; X3ANO<sub>2</sub> — 2,7 мг/мл; X3AN — 1,8 мг/мл.

В концентрации 10 мг/мл изучаемые соединения подавляли образование гидроксил-радикала (рис. 2) на 69,4; 71; 88; 77,8 и 84,1 % — X3AF, X3ACl, X3AOAC, X3ANO<sub>2</sub>, X3AN, соответственно. При этом величина  $IC_{50}$  для соединений X3AF, X3ACl, X3AOAC, X3ANO<sub>2</sub>, X3AN составляла 2; 1,5; 1,7; 2,4 и 2,03 мг/мл, соответственно.

Подавление генерации в модельной смеси нитрозил-радикала (рис. 3) было в большей степени выражено у соединений X3AOAC (85,8 %) и X3AN (78,2 %). Для соединений X3AF, X3ACl и X3ANO<sub>2</sub> подавление образования нитрозил-радикала составляло 63,9; 69,8 и 60,1, соответственно. Значение  $IC_{50}$  при этом было равно 2,2; 2,5; 1,5; 2,83 и 1,6 мг/мл для X3AF, X3ACl, X3AOAC, X3ANO<sub>2</sub>, X3AN, соответственно.

Супероксид-радикал-ингибирующая (рис. 4) активность изучаемых объектов проявлялась в подавлении образования в реакционной среде супероксидного радикала на 64,8; 65,6; 81,4; 75,7 и 77,5 % для соединений X3AF, X3ACl, X3AOAC, X3ANO<sub>2</sub>, X3AN, соответственно. Величина  $IC_{50}$  для X3ACl составляла 1,4 мг/мл, в ряду остальных исследуемых веществ данный показатель был равен 1,71; 2,03; 1,8 и 2,3 мг/мл для X3AF, X3AOAC, X3ANO<sub>2</sub>, X3AN, соответственно.

Хелатирующая активность (рис. 5) исследуемых соединений выражалась в образовании стабильного комплекса с ионами двухвалентного железа после разрушения конгломерата  $Fe^{2+} \rightarrow o$ -фенантролин. При этом максимальное ингибирующее действие изучаемых веществ отмечено в концентрациях 10 мг/мл и составило 56,2; 68,2; 90,2; 46,6 и 71,5 % для соединений X3AF,

ХЗАС1, ХЗАОАС, ХЗАНО<sub>2</sub>, ХЗАН, соответственно. При этом значение IC<sub>50</sub> для веществ ХЗАФ, ХЗАС1, ХЗАОАС, ХЗАНО<sub>2</sub>, ХЗАН было равно 3,2; 2,4; 1,8; 4,1 и 2 мг/мл, соответственно.

Таким образом, установлено, что новые производные хромон-3-альдегида обладают антирадикальными и хелатирующими свойствами, выражающимися в ингибировании образования в модельной тест-системе DPPH-, супероксид-, гидроксил- и нитрозил-радикалов, а также в образовании стабильного комплекса с Fe<sup>2+</sup>. Высокая антирадикальная активность изучаемых соединений, по всей видимости, может быть связана с наличием в их структуре ядра хромона, где сопряженные с бензольным кольцом кратные связи обеспечивают выраженные свойства “уборщиков” [9].

## ВЫВОДЫ

1. Новые производные хромон-3-альдегида — ХЗАФ, ХЗАС1, ХЗАОАС, ХЗАНО<sub>2</sub>, ХЗАН — обладают антирадикальными и хелатирующими свойствами.

2. В ряду изученных веществ наиболее выраженными антирадикальными свойствами обладает соединение ХЗАОАС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Воронков, Д. И. Поздняков, В. М. Руковицина, Э. Т. Оганесян, *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*, **21**(6), 38 – 42 (2018); doi: 10.29296 / 25877313-2018-06-07.
2. I. F. Benzie, J. J. Strain, *Anal. Biochem.*, **239**, 70 – 76 (1996).
3. S. S. Cao, R. J. Kaufman, *Antioxidants Redox Signaling*, **21**(3), 396 – 413 (2014); doi: 10.1089 / ars.2014.5851.
4. K. Elizabeth, M. N. Rao, *Int. J. Pharm.*, **58**, 237 – 240 (1990).
5. B. Halliwell, *Trends Pharmacol. Sci.*, **32**(3), 125 – 130 (2013); doi: 10.1016 / j.tips.2010.12.002.
6. D. M. Kasote, S. S. Katyare, M. V. Hegde, H. Bae, *Int. J. Biol. Sci.*, **11**(8), 982 – 991 (2015); doi: 10.7150 / ijbs.12096.
7. S. Kreuz, W. Fischle, *Epigenomics*, **8**(6), 843 – 862 (2016); doi: 10.2217 / epi-2016-0002.
8. H. Kumar, H-W. Lim, S. V. More, *Int. J. Mol. Sci.*, **13**(8), 10478 – 10504 (2012); doi: 10.3390 / ijms130810478.
9. H. Liu, R. Xu, L. A. Feng, *PLoS ONE*, **7**(8), e37168 (2012); doi: 10.1371 / journal.pone.0037168.
10. L. Marcocci, J. J. Maguire, M. T. Droy-Lefaix, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **201**, 748 – 755 (1994).
11. L. L. Mensor, F. S. Menezes, G. G. Leitão, *Phytother Res.*, **15**, 127 – 130 (2001).
12. B. Poljsak, D. Šput, I. Milisav, *Oxidative Med. Cellular Longevity*, 956792 (2013); doi 10.1155 / 2013 / 956792.
13. B. L. Tan, M. E. Norhaizan, W-P-P. Liew, *Oxidative Med. Cellular Longevity*, 9719584 (2018); doi: 10.3389/fphar.2018.01162.
14. J. D. Trinity, R. M. Broxterman, R. S. Richardson, *Free Radical Biol. Med.*, **98**, 90 – 102 (2016); doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.017.
15. C. C. Winterbourn, R. E. Hawkins, M. Brian, *J. Lab. Clin. Med.*, **85**, 337 – 341 (1975).
16. A. Yashin, Y. Yashin, J. Y. Wang, *Antioxidants*, **2**(4), 230 – 245 (2013); doi: 10.3390 / antiox2040230.

Поступила 15.10.19

## ANTIRADICAL AND CHELATING PROPERTIES OF CHROMON-3-ALDEHYDE DERIVATIVES

A. V. Voronkov<sup>1</sup>, D. I. Pozdnyakov<sup>1</sup>, V. M. Rukovitsina<sup>1</sup>, O. F. Veselova<sup>2</sup>, E. A. Olokhova<sup>2</sup>, and E. T. Oganasyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, prosp. Kalinina 11, Pyatigorsk, 357532 Russia

<sup>2</sup> V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660005 Russia

Model free-radical generation systems including DPPH, superoxide, hydroxyl, and nitrosyl radicals were used to evaluate the antiradical properties of five new chromon-3-aldehyde derivatives. Chelating properties of these compounds were also evaluated by o-phenanthroline method. The compounds were estimated at concentrations of 10, 5, 2.5, and 1.25 mg/mL. The IC<sub>50</sub> values were calculated by the method of probit analysis. It was found that the derivatives of chromon-3-aldehyde exhibited high antiradical activity and chelating properties. In several tests, the most pronounced activity was demonstrated by ХЗАОАС that most significantly suppressed the formation of superoxide (IC<sub>50</sub>, 2 mg/mL), hydroxyl (IC<sub>50</sub>, 1.7 mg/ml), DPPH (IC<sub>50</sub>, 1.8 mg/mL) and nitrosyl radicals (IC<sub>50</sub>, 1.5 mg/ml), and by the complex of bivalent iron with o-phenanthroline (IC<sub>50</sub>, 1.8 mg/mL). On the basis of obtained results, it is possible to predict good prospects for further studying chromon-3-aldehyde derivatives and creating related drugs possessing antioxidant properties

**Keywords:** free radicals, oxidative stress, chromone derivatives.