

РЕГРЕССИОННО-КЛАССИФИКАЦИОННЫЙ АЛГОРИТМ СКРИНИНГА АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2022 г. Н. И. Белая^{a,*}, А. В. Белый^a, И. Н. Щербаков^b, Е. А. Будникова^a

^a Донецкий национальный университет, ул. Университетская 24, Донецк, 283001 Донецкая народная республика

^b Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, 344006 Россия

*e-mail: nat.iv.belaya@gmail.com

Поступило в редакцию 29 апреля 2022 г.

После доработки 24 июня 2022 г.

Принято к печати 30 июня 2022 г.

Предложен регрессионно-классификационный алгоритм скрининга антирадикальной активности флавоноидов и родственных им структур в средах с физиологическим рН на основе комбинации однофакторных линейных регрессий дескриптор–активность и специализированной кинетической схемы реакций. Высокая прогностическая способность представленной модели подтверждена низкой относительной погрешностью аппроксимации (не более 15%) констант скоростей реакций контрольной группы соединений с азот- и кислород-центрированными радикалами.

Ключевые слова: флавоноид, антиоксидант, 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил, гидропероксильный радикал

DOI: 10.31857/S0044460X22080078, **EDN:** IOPSHJ

Среди фенольных соединений растений одно из первых мест по распространенности принадлежит флавоноидам [1, 2], вызывающим многообразные биологические и фармакологические эффекты в организмах человека и животных. Их биологическое действие объясняют регуляцией окислительно-восстановительных процессов, стабилизацией клеточных мембран, модуляцией активности ферментов и рецепторов [1–3].

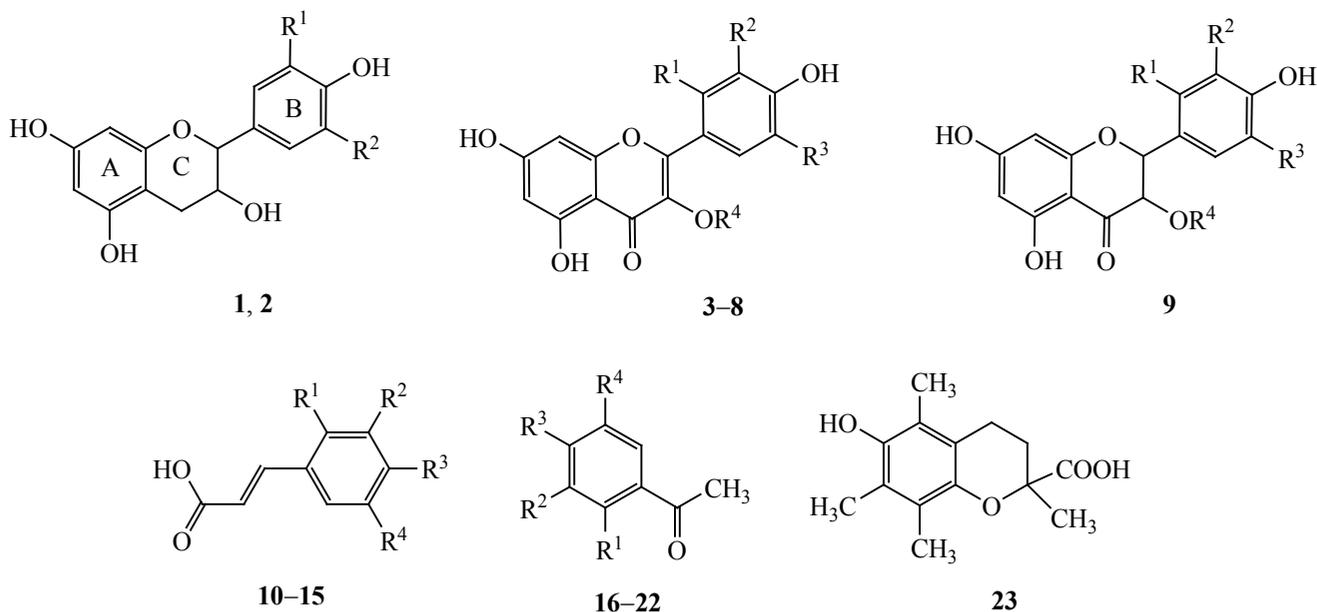
В широком спектре биологической активности флавоноидов наиболее важное место занимает их способность дезактивировать активные формы кислорода ($O_2^{\cdot-}$, HO_2^{\cdot} , HO^{\cdot} и т. д.) [1, 2], принимающие участие в важнейших физиологических процессах в живых клетках, но при повышенной концентрации негативно влияющие на организм человека. Для регулирования опасных последствий существует защитный механизм, в реализа-

ции которого важная роль отводится природным антиоксидантам, в том числе флавоноидам и их производным. Изучение и прогнозирование кинетики и механизма их радикального окисления, установление молекулярных дескрипторов, ответственных за скорость окисления, а также оптимизация условий реакции – перспективное направление исследований в химии, биохимии, медицине и фармации.

Создание прогностического регрессионно-классификационного алгоритма скрининга антирадикальной активности флавоноидов на основе исследования кинетики их радикального окисления в физиологических средах и формирования системы регрессий дескриптор–активность – актуальная задача.

На первом этапе создания прогностической модели нами проведен эмпирический отбор анти-

Схема 1.



1 – катехин ($R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$), **2** – галлокатехин ($R^1 = R^2 = \text{OH}$); **3** – кемпферол ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$), **4** – кверцетин ($R^1 = R^4 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$), **5** – изорамнетин ($R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_3$), **6** – морин ($R^1 = \text{OH}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$), **7** – мирицетин ($R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{OH}$), **8** – кверцитрин (3-рамнозид кверцетина) ($R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^4 = \text{L-рамноза}$), **9** – дигидрокверцетин ($R^1 = R^4 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$); **10** – 2-гидроксикоричная кислота ($R^1 = \text{OH}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$), **11** – 3-гидроксикоричная кислота ($R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$), **12** – 4-гидроксикоричная кислота ($R^1 = R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$), **13** – 3,4-дигидроксикоричная кислота ($R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{OH}$), **14** – 4-гидрокси-3-метокси-коричная кислота ($R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_3$, $R^3 = \text{OH}$), **15** – 4-гидрокси-3,5-диметокси-коричная кислота ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^4 = \text{OCH}_3$, $R^3 = \text{OH}$); **16** – 2-гидроксиацетофенон ($R^1 = \text{OH}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$), **17** – 3-гидроксиацетофенон ($R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$), **18** – 4-гидроксиацетофенон ($R^1 = R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$), **19** – 2,4-дигидроксиацетофенон ($R^1 = R^3 = \text{OH}$, $R^2 = R^4 = \text{H}$), **20** – 2,5-дигидроксиацетофенон ($R^1 = R^4 = \text{OH}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$), **21** – 3,4-дигидроксиацетофенон ($R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{OH}$), **22** – 4-гидрокси-3-метоксиацетофенон ($R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_3$, $R^3 = \text{OH}$); **23** – тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-3,4-дигидро-2H-хромен-2-карбоновая кислота).

оксидантов **1–22** по антирадикальной активности в реакции со стабильным радикалом – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH[•]) в смеси растворителей диметилсульфоксид–буфер (pH 7.35) методом фотоколориметрии и в реакциях с активными формами кислорода – анион-радикалом кислорода и его протонированной формой ($\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet$) – методом хроновольтамперометрии.

Реакция ArOH с DPPH[•] в системе ДМСО–буфер (pH 7.35). Объекты исследования – растительные фенолы [1, 2] группы флавоноидов **1–9**, а также соединения, либо участвующие в биосинтезе флавоноидов (гидроксикоричные кислоты **10–15**), либо моделирующие их некоторые струк-

турные фрагменты (гидроксиацетофеноны **16–22**) (схема 1). Изучение реакционной способности соединений по отношению к свободным радикалам проводили на обучающей группе (соединения **1–7**, **10–13**, **16–19**), а проверку установленных закономерностей – на контролирующей выборке (соединения **8**, **9**, **14**, **15**, **20–22**). В качестве эталонного антиоксиданта использовали водорастворимый аналог витамина Е – тролокс (Tx) **23**.

В смеси растворителей ДМСО–буфер (доля буфера до 30 об%) в присутствии соединений **1–22** происходит расходование DPPH[•], которое можно зафиксировать в приемлемом временном интервале (рис. 1). При добавлении указанного количества

буфера в ДМСО полярность среды изменяется незначительно, но реакционная способность фенолов ArOH резко увеличивается.

Поскольку гидразильный радикал нерастворим в воде, а скорость реакции при большом количестве буфера настолько велика, что не позволяет корректно оценить начальные участки кинетических кривых, величину антирадикальной активности соединений **1–23** в чистом буфере ($k_{\text{DPPH}\cdot(\text{pH } 7)}$) определяли из линейной зависимости (1) $\ln k_{\text{ДМСО-буфер}}$ от объемной доли буфера, вводимого в реакционную смесь.

$$\ln k_{\text{ДМСО-буфер}} = \ln k_{\text{DPPH}\cdot(\text{ДМСО})} W_{\text{ДМСО}} + \ln k_{\text{DPPH}\cdot(\text{pH } 7)} (1 - W_{\text{ДМСО}}), \quad (1)$$

$W_{\text{ДМСО}}$, $(1 - W_{\text{ДМСО}})$ – доли ДМСО и буфера в смеси растворителей.

Из углового параметра линейных регрессий, полученных в координатах уравнения (1), рассчитывали константы скорости реакции $k_{\text{DPPH}\cdot(\text{pH } 7)}$ буфере с физиологическим значением pH. Отношение константы исследуемого соединения к константе для тролокса представляет собой так называемый тролоксовый эквивалент

$$\left(T_{\text{E(DPPH}\cdot)} = \frac{k_{\text{DPPH}\cdot(\text{pH } 7)}}{k_{\text{Тх}}^{\text{DPPH}\cdot(\text{pH } 7)}} \right),$$

который показывает, во сколько раз антирадикальная активность изученного соединения отличается от активности реперного антиоксиданта [4].

Из величин $k_{\text{DPPH}\cdot(\text{pH } 7)}$ (табл. 1) следует, что в нейтральной среде наиболее активны в реакции с гидразильным радикалом соединения группы флавоноидов (**4**, **6**, **7**) с двумя и более электронодонорными группами OH в кольце (тролоксовый эквивалент $T_{\text{E(DPPH}\cdot)}$ близок к 1). Низкие константы характерны для производных ацетофенона **16–19** с электроноакцепторной кетогруппой $>\text{C}=\text{O}$.

Участие в лимитирующей стадии ионизированных форм ArOH подтверждается влиянием природы среды на кинетику реакции с участием $\text{DPPH}\cdot$. Замена нейтрального буфера на чистый ДМСО приводит к уменьшению константы скорости реакции $k_{\text{DPPH}\cdot(\text{ДМСО})}$ (табл. 1) вследствие снижения концентрации активных фенолят-ионов из-за подавления диссоциации фенольных соеди-

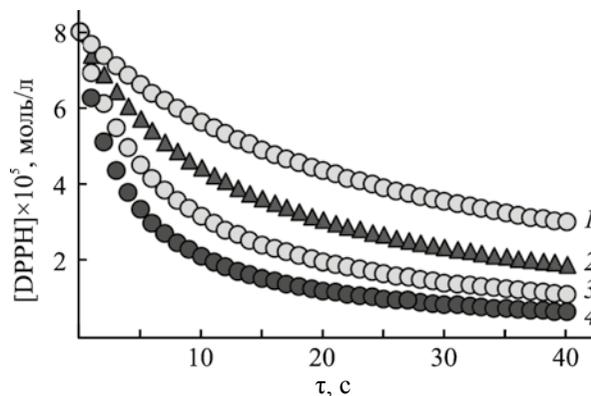
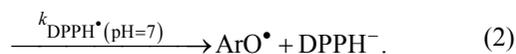


Рис. 1. Кинетические кривые расхода $\text{DPPH}\cdot$ в реакции с моринем **6** ($c \cdot 8 \times 10^{-5}$ моль/л) при 298 ± 2 К в смеси ДМСО с добавками буфера, pH 7.35, об%: 1 – 6; 2 – 15; 3 – 22; 4 – 30.

нений. Присутствие в среде с физиологическим pH недиссоциированных молекул ArOH установлено (рис. 2а) по величинам констант диссоциации и из распределения ионных форм соединения в зависимости от pH среды, рассчитанных методом QSPR в программе Marvin 18.14 [5] (использован линейный регрессионный анализ и коррекционная библиотека экспериментальных данных). В нейтральных средах с физиологическим pH в реакцию (2) с радикалом вступают образовавшиеся при диссоциации фенолят-ионы и недиссоциированные молекулы.



Экспериментальная константа скорости $k_{\text{DPPH}\cdot(\text{pH } 7)}$ представляет собой линейную комбинацию констант скоростей реакций $\text{DPPH}\cdot$ с молекулярной и ионной формами фенолов. Антирадикальная активность соединений **1–23** в реакции (2) подтверждена взаимодействием с активными формами кислорода O_2^- и $\text{HO}\cdot$.

Реакция ArOH с $\text{O}_2^-/\text{HO}\cdot$ до H_2O_2 при электровосстановлении O_2 на ртутном пленочном электроде при pH 7.35. Способ определения констант скоростей реакций фенольных соединений с активными формами кислорода при электровос-

Таблица 1. Экспериментальные константы скорости (k) реакции соединений **1–23** с DPPH• и O₂^{•-}/HOО•, а также потенциалы ионизации их молекулярных и ионных форм (PI_{ArOH} , PI_{ArO^-}), рассчитанные методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p), РСМ

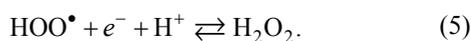
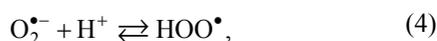
№	$k_{DPPH^{\bullet}}$ (ДМСО), л/(моль·с)	$k_{DPPH^{\bullet}}$ (рН 7), л/(моль·с)	$T_{E(DPPH^{\bullet})}$ ^a	$k_{O_2^{\bullet-}/HOO^{\bullet}}$ (рН 7), л/(моль·с)	$T_{E(O_2^{\bullet-}/HOO^{\bullet})}$ ^b	pK_a ^b	PI_{ArOH} , эВ	PI_{ArO^-} , эВ
Обучающая выборка								
1	(4.7±0.3)×10 ²	(7.5±0.3)×10 ²	0.11	(9.0±0.4)×10 ³	0.50	9.01	5.92	4.36
2	(5.0±0.3)×10 ²	(1.60±0.08)×10 ³	0.24	(9.1±0.4)×10 ³	0.50	8.73	5.89	4.33
3	(3.54±0.14)×10 ²	(1.50±0.08)×10 ³	0.23	(1.22±0.04)×10 ⁴	0.68	6.38	5.85	4.21
4	(1.32±0.05)×10 ²	(5.20±0.22)×10 ³	0.79	(1.88±0.09)×10 ⁴	1.0	6.38	5.82	4.19
5	(9.9±0.3)×10 ²	(2.49±0.08)×10 ³	0.38	(1.50±0.04)×10 ⁴	0.83	6.38	5.83	4.21
6	(2.45±0.07)×10 ²	(2.42±0.08)×10 ⁴	3.67	(3.49±0.16)×10 ⁴	1.9	6.37	5.74	4.08
7	(1.41±0.05)×10 ²	(4.46±0.21)×10 ³	0.68	(1.51±0.05)×10 ⁴	0.84	6.37	5.79	4.16
10	< 0.01	200±8	0.03	(4.9±0.3)×10 ³	0.27	9.35	5.75	4.41
11	< 0.01	62±2	0.009	(2.9±0.09)×10 ³	0.16	9.43	5.84	4.49
12	< 0.01	(1.10±0.07)×10 ³	0.17	(9.0±0.4)×10 ³	0.50	9.52	5.49	4.35
13	(4.84±0.15)×10 ²	(3.20±0.09)×10 ³	0.49	(1.19±0.08)×10 ⁴	0.66	9.28	5.46	4.27
16	111±4	190±8	0.029	(7.6±0.3)×10 ³	0.42	9.15	6.40	4.39
17	76±3	618±19	0.094	(6.59±0.28)×10 ³	0.37	8.92	6.47	4.31
18	71±3	324±10	0.049	(5.80±0.26)×10 ³	0.32	7.79	6.53	4.34
19	96±4	275±9	0.042	(8.0±0.3)×10 ³	0.44	7.88	6.39	4.36
Контролирующая выборка								
8	(7.5±0.3)×10 ²	(4.30±0.21)×10 ³	0.65	(1.50±0.05)×10 ⁴	0.83	6.37	5.80	4.18
9	(3.2±0.14)×10 ²	(1.90±0.09)×10 ⁴	2.9	(2.68±0.12)×10 ⁴	1.5	7.74	5.67	4.07
14	(4.03±0.15)×10 ²	(8.2±0.3)×10 ³	1.2	(2.30±0.12)×10 ⁴	1.3	9.98	5.38	4.15
15	(3.15±0.14)×10 ²	(1.00±0.06)×10 ⁴	1.5	(1.91±0.08)×10 ⁴	1.1	9.41	5.40	4.13
20	550±21	(6.3±0.3)×10 ³	0.96	(2.2±0.08)×10 ⁴	1.2	9.22	5.89	4.16
21	159±5	(3.8±0.21)×10 ³	0.58	(1.46±0.08)×10 ⁴	0.81	7.91	6.23	4.19
22	71±3	178±8	0.027	(5.20±0.25)×10 ³	0.29	8.28	6.12	4.44

^a Константа скорости реакции тролокса **23** с DPPH• при рН 7.35, T 298 К: $k^{Tx}_{DPPH^{\bullet}}$ (6.60±0.25)×10³ л/(моль·с).

^b Константа скорости реакции тролокса **23** с O₂^{•-}/HOО• при рН 7.35, T 298 К: $k^{Tx}_{O_2^{\bullet-}/HOO^{\bullet}}$ (1.80±0.08)×10⁴ л/(моль·с).

^c pK_a для 1-й степени диссоциации флавоноидов **1–9** и гидроксиацетофенонов **16–22** и для 2-й степени диссоциации гидрокси-коричных кислот **10–15**.

становлении O₂ до H₂O₂ (ЭВ O₂) на ртутном пленочном электроде (РПЭ) методом хроновольтамперометрии детально описан [6]. Восстановление кислорода происходило только до пероксида водорода [реакции (3)–(5)], в качестве интермедиатов в нейтральных средах образуются O₂^{•-} и HOО•, их присутствие в системе подтверждено расчетными и экспериментальными методами.



Сначала рассчитывали распределение доли протонированной и депротонированной форм O₂^{•-} в зависимости от рН среды в программном пакете Marvin 18.14. До рН 3 присутствует только HOО• (рис. 2б), а начиная с рН 8 – форма O₂^{•-}. При физиологическом рН в системе присутствует смесь HOО• (4%) и O₂^{•-} (96%) с преобладанием последнего. Форма O₂^{•-} обнаружена в реакционной смеси экспериментально в присутствии тетразолия синего (NBT) [7]. При электровосстановлении O₂ с увеличением рН среды (от 7 и более) в спектре реакционной смеси наблюдается возрастание максимума поглощения при 530 нм, принадлежащего продукту взаимодействия O₂^{•-} с NBT – формазану.

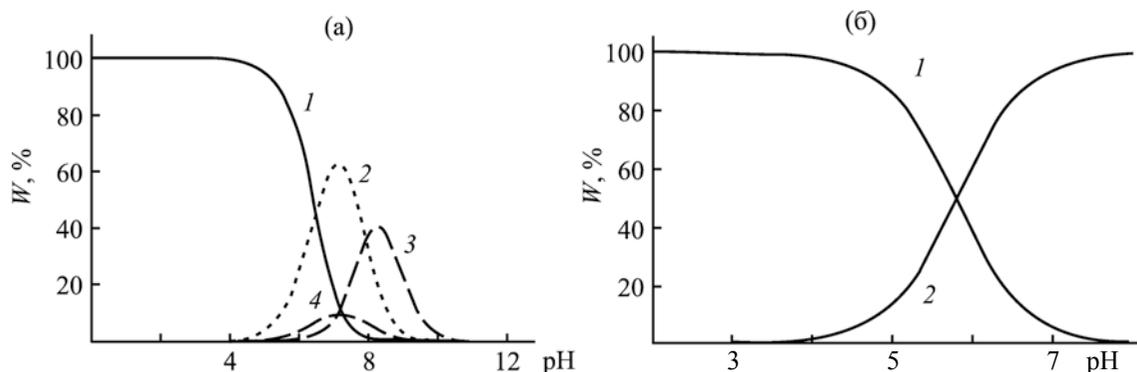
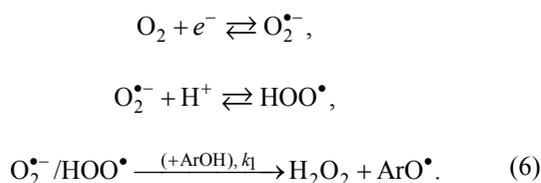


Рис. 2. (а) Распределение доли ионных форм кемпферола в зависимости от рН среды (вода, 298 К) и (б) распределение доли протонированной (1) и депротонированной (2) форм супероксид анион-радикала кислорода в зависимости от рН среды. 1 – ArOH; 2 – ArO⁻ (7-OH); 3 – ArO²⁻ (5,7-OH); 4 – ArO⁻ (5-OH). На рисунке представлено распределение ионов, доля которых превышает 5%. Расчет проведен в программе Marvin 18.14.

Введение в систему ArOH потенциальных акцепторов O₂^{•-}/HOO[•] приводит к смещению потенциала пика электровосстановления O₂ (E_p^k) в положительную область в результате изменения механизма электрохимической реакции (рис. 3). На основе литературных данных [8–10] по изучению электровосстановления O₂ на РПЭ в присутствии фенольных антиоксидантов можно предположить, что исследуемая реакция протекает как электродный процесс с последующей лимитирующей химической реакцией. Для упрощения исследования кинетики реакции концентрацию ArOH устанавливали с превышением в 20 и более раз концентрации кислорода. В таком случае химическая реакция протекает по псевдопервому порядку, и электровосстановление O₂ в присутствии ArOH можно представить как обратимый электродный процесс с последующей необратимой реакцией (6).



Согласно теории электродного процесса с последующей химической реакцией [11], для реакций первого порядка (6) сформулированы основные диагностические критерии [12, 13]: за-

висимость (7) потенциала кинетического пика (E_p^k) от логарифма развертки потенциала ln(1/v) линейна (с наклоном RT/2Nf).

$$E_p^k = E_{1/2} - 0.78 \frac{RT}{nF} + \frac{RT}{2nF} \ln \frac{RT}{nF} + \frac{RT}{2nF} \ln \frac{k_1}{v}, \quad (7)$$

$$E_p^k = \left(E_{1/2} - 0.78 \frac{RT}{nF} + \frac{RT}{2nF} \ln \frac{RT}{nF} + \frac{RT}{2nF} \ln k_1 \right) + \frac{RT}{2nF} \ln \frac{1}{v}.$$

Здесь E_p^k – потенциал тока пика электровосстановления O₂ до H₂O₂ в присутствии ArOH, B; k₁ – константа скорости последующей химической реакции ArOH с HOO[•] первого порядка (в избыт-

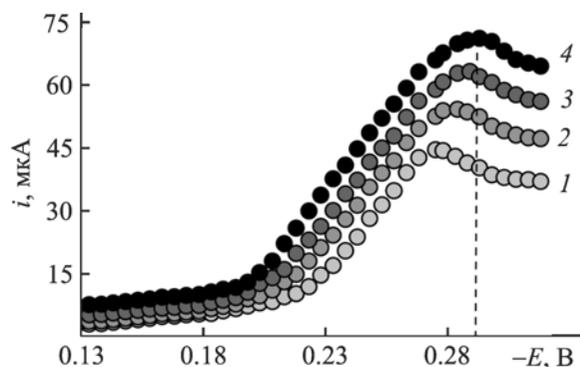


Рис. 3. Хроновольтамперограммы электровосстановления O₂ до H₂O₂ при рН 7.35, 298 К, в присутствии морина 6 (с 5×10⁻⁵ моль/л) при разных скоростях развертки потенциала: 1 – 0.02; 2 – 0.04; 3 – 0.06; 4 – 0.08 В/с.

ке ArOH), $1/c$; n – число электронов, участвующих в лимитирующей стадии; v – скорость развертки потенциала, В/с; $E_{1/2}$ – обратимый потенциал полуволны электровосстановления O_2 до H_2O_2 , В. Обратимый потенциал полуволны ($E_{1/2} - 0.27$ В) определяли согласно работе [6].

Из уравнения (7) следует, что в реакции восстановления потенциал пика E_p^k смещается относительно обратимого потенциала полуволны $E_{1/2}$ в направлении положительных потенциалов. Это смещение тем больше, чем выше константа скорости последующей химической реакции первого порядка k_1 и чем меньше скорость развертки напряжения поляризации v . Указанные закономерности выполняются для исследуемой реакции, если $n = 1$.

В серии измерений при v 0.02–0.08 В/с проводили восстановление O_2 в присутствии ArOH (рис. 3). Затем в координатах уравнения (7) с помощью линейного регрессионного анализа строили зависимость E_p^k от $\ln(1/v)$ (с коэффициентом корреляции $r > 0.98$), по величине углового параметра которой вычисляли число электронов ($n = 0.99$ – 1.03), участвующих в лимитирующей стадии, а по свободному параметру – величину k_1 . Из значений константы скорости псевдопервого порядка k_1 для разных начальных концентраций $[\text{ArOH}]_0$ ($[\text{ArOH}]_0 \gg [\text{O}_2]_0$) рассчитывали порядок реакции по фенольному соединению ($n_{\text{ArOH}} = 0.98$ – 1.04) и константу скорости реакции второго порядка ($k_{\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet(\text{pH}7)}$) (табл. 1) в координатах уравнения (8).

$$W = k_1 \left[\frac{\text{O}_2^-}{\text{HOO}^\bullet} \right]$$

при

$$[\text{ArOH}]_0 \gg [\text{O}_2]_0 \quad k_1 = k_{\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet(\text{pH}7)} [\text{ArOH}]^{n_{\text{ArOH}}}$$

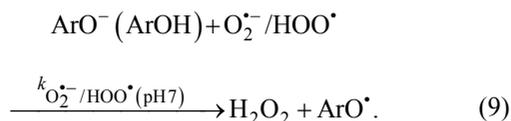
$$\ln k_1 = k_{\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet(\text{pH}7)} + n_{\text{ArOH}} \ln[\text{ArOH}], \quad (8)$$

W – скорость химической реакции (6).

Поскольку порядок реакции по радикалу HOO^\bullet , установленный путем линеаризации данных в координатах уравнения (7), равен 1, а порядок по ArOH также не превышает 1, то общий порядок реакции ArOH с HOO^\bullet – второй. Найденные

константы скорости реакции второго порядка $k_{\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet(\text{pH}7)}$ могут быть характеристикой антирадикальной активности фенолов (табл. 1). Наиболее реакционноспособны по отношению к радикалу флавоноиды **2–7**, а также некоторые гидроксикоричные кислоты **12, 13**.

Из величин $\text{p}K_a$ ArOH , рассчитанных в программе Marvin 18.14, следует (табл. 1), что при pH 7.35 в системе присутствуют молекулярные и ионные формы фенолов. В этом случае химическая реакция ArOH с O_2^- и HOO^\bullet может протекать как по механизму переноса электрона с фенола на радикал с последующим отщеплением протона от образующегося катион-радикала (ET–PT), так и по механизму переноса электрона от фенолят-иона на радикал (SPLET) (9) [4, 14].



Механизм отрыва атома Н с участием молекулярной формы ArOH не рассматривался, поскольку вероятность его протекания в полярных средах крайне мала [15, 16].

В отличие от реакции с DPPH^\bullet , антирадикальная активность относительно тролокса (10) у всех исследованных соединений обучающей выборки при взаимодействии с $\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet$ возрастает (табл. 1).

$$T_{E(\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet)} = \frac{k_{\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet(\text{pH}7)}}{k_{\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet(\text{pH}7)}^{\text{Tx}}}. \quad (10)$$

Сравнительный анализ $T_{E(\text{DPPH}^\bullet)}$ и $T_{E(\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet)}$ свидетельствует о том, что модельная реакция с DPPH^\bullet позволяет провести первичный отбор веществ с антирадикальными свойствами и выявить самые эффективные антиоксиданты. Наиболее чувствительна реакция с $\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet$, по величинам констант скоростей которой можно определить соединения с меньшей реакционной способностью. Если вещество проявляет высокую антирадикальную активность ($T_{E(\text{DPPH}^\bullet)} \geq 1$) в реакции с DPPH^\bullet , то оно активно и в реакции с $\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet$ ($T_{E(\text{O}_2^-/\text{HOO}^\bullet)} \geq 1$). В то же время соединения, ак-

тивные в реакции с $O_2^{\cdot-}/HO_2^{\cdot}$, с гидразильным радикалом такую активность могут и не проявить. В реакции с $DRPH^{\cdot}$ активность морина **6** выше, чем у тролокса (табл. 1), и его можно отнести к группе антиоксидантов с высокой антирадикальной активностью. В реакции с $O_2^{\cdot-}/HO_2^{\cdot}$ (кроме соединения **6**) $T_{E(O_2^{\cdot-}/HO_2^{\cdot})} \geq 1$ у кверцетина **4**, относящегося к группе веществ со средней антирадикальной активностью. Для соединений **1–3**, **5**, **7–19** $T_{E(DRPH^{\cdot})}$ и $T_{E(O_2^{\cdot-}/HO_2^{\cdot})}$ меньше единицы (вещества с низкой антирадикальной активностью).

Таким образом, исследование кинетики реакции $ArOH$ с N- и O-центрированными радикалами позволило сформировать кинетическую схему реакций (2), (9), позволяющую разделить природные фенолы на группы с высокой, средней и низкой антирадикальной активностью.

Квантово-химический расчет молекулярных дескрипторов $ArOH$, зависящих от механизма реакции. Следующий этап разработки прогностической модели направлен на выбор молекулярных дескрипторов фенолов, связанных с лимитирующей стадией механизма реакции.

Исследование кинетики и механизма реакции фенольных антиоксидантов со свободными радикалами в нейтральных средах – наиболее сложный этап, поскольку в системе присутствуют одновременно молекулярные и ионные формы фенолов. В этом случае комбинируются механизмы SPLET и ET–PT с возможным доминированием одного из них. К ET–PT- и SPLET-зависимым дескрипторам относятся потенциалы ионизации молекулярной и ионной форм фенольного антиоксиданта соответственно [14].

Поиск и расчет дескрипторов ионной формы проводили комбинированием двух методов: сначала в программе Marvin 18.14 определяли ионы, доля которых в системе при заданном pH достаточно велика, а затем для выбранных ионов методом DFT рассчитывали потенциалы ионизации фенолят-ионов (PI_{ArO^-}). Квантово-химические расчеты проводили с использованием пакета Gaussian 09 [17] в рамках теории функционала плотности (DFT) с гибридным функционалом B3LYP, выбор которого обусловлен опубликованными данными об успешном его применении для фенольных соединений [18].

Поиск стабильных конформеров предварительно проводили полуэмпирическим методом PM6. Структуры с минимальной энергией использовали в качестве начального приближения для расчетов на уровне B3LYP/6-311++G(d,p) для систем с закрытыми оболочками (синглетное основное состояние) и на уровне UB3LYP/6-311++G(d,p) – для систем с открытыми оболочками (дублетное основное состояние). Геометрию структур реагентов и продуктов реакций оптимизировали по всем независимым переменным и без ограничений по симметрии для водной среды. Влияние растворителя учитывали в рамках модели поляризуемого континуума (PCM) [19]. Для построения полости растворенного вещества задавали радиусы атомных сфер из модели силового поля UFF [20]. Стационарные точки определяли, рассчитывая матрицу Гессе. Частоты нормальных колебаний (в гармоническом приближении) и тепловые поправки к свободной энергии (с использованием не масштабированных частот) рассчитывали теми же методами. Все полученные результаты относятся к нормальным условиям (T 298 K, P 1 атм.) в водной среде.

Потенциалы ионизации молекул и ионов рассчитывали по формулам (11), (12).

$$PI_{ArOH} = (E_{tot} + E_{ZPE} + H_{corr})_{ArOH^{+}} - (E_{tot} + E_{ZPE} + H_{corr})_{ArOH}, \quad (11)$$

$$PI_{ArO^-} = (E_{tot} + E_{ZPE} + H_{corr})_{ArO^{\cdot}} - (E_{tot} + E_{ZPE} + H_{corr})_{ArO^-}. \quad (12)$$

Здесь PI_{ArOH} – адиабатический потенциал ионизации молекулы флавоноида и гидроксиацетофенона (для гидроксиборичных кислот вычисляли потенциал ионизации карбоксилат-иона), E_{tot} – полная электронно-ядерная энергия частицы, E_{ZPE} – энергия нулевых колебаний частицы, H_{corr} – температурная поправка к энтальпии, PI_{ArO^-} – адиабатический потенциал ионизации фенолят-иона, образовавшегося по 1-й ступени диссоциации флавоноида и гидроксиацетофенона (или по 2-й ступени диссоциации гидроксиборичной кислоты).

Анализ полученных результатов (табл. 1) показал, что с возрастанием потенциала ионизации

PI реакционная способность антиоксиданта закономерно уменьшается, что обусловлено, согласно механизмам ET–PT и SPLET, замедлением переноса электрона от молекулы или от иона к радикалу. Изменения *PI* зависят от структуры соединений. К снижению величины *PI* и, соответственно, к возрастанию антирадикальной активности приводит увеличение количества групп OH, их взаимное *орто*- и *пара*-положение, а также *мета*-положение относительно электроноакцепторных групп COOH или C=O. Наиболее активны флавоноиды кверцетин **4**, морин **6**, мирицетин **7**, а также 3,4-дигидроксикоричная кислота **13** с низкими расчетными потенциалами ионизации в ряду исследуемых веществ обучающей выборки.

Формирование регрессионно-классификационного алгоритма скрининга антирадикальной активности флавоноидов и родственных им структур. Между вычисленными SPLET- и ET–PT-зависимыми дескрипторами (табл. 1) и экспериментальными константами скоростей ($k_{\text{DPPH}^{\bullet}(\text{pH } 7)}$ и $k_{\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet}(\text{pH } 7)}$) установлены однофакторные линейные регрессионные зависимости в системе Statistica Demo 6.0 [21].

Анализ связи антирадикальной активности фенолов ($\ln k_{\text{DPPH}^{\bullet}(\text{pH } 7)}$) с PI_{ArOH} (ET–PT-зависимым дескриптором) не выявил значимой зависимости между ними ($\tilde{r} = 0.470$). Аналогичные данные получены и для реакций с $\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet}$ ($\tilde{r} = 0.335$). Более выражено влияние PI_{ArO^-} (SPLET-зависимого дескриптора), что косвенно свидетельствует о доминировании в нейтральных средах SPLET-механизма (13), (14).

$$\ln k_{\text{DPPH}^{\bullet}(\text{pH } 7)} = (65 \pm 6) - (13.4 \pm 1.4)PI_{\text{ArO}^-}, \quad (13)$$

$$n = 15; \tilde{r} = 0.940; \tilde{r}^2 = 0.883; F = 98; p < 0.00000; \\ S_{\text{est}} = 0.55$$

$$\ln k_{\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet}(\text{pH } 7)} = (31.3 \pm 2.2) - (5.2 \pm 0.5)PI_{\text{ArO}^-}, \quad (14)$$

$$n = 15; \tilde{r} = 0.941; \tilde{r}^2 = 0.885; F = 100; p < 0.00000; \\ S_{\text{est}} = 0.21.$$

Здесь n – число опытов, \tilde{r} – парный коэффициент корреляции, F – критерий Фишера проверки значимости линейной регрессии, p – уровень значимости, при котором может быть принята нуль-гипотеза (о равенстве нулю истинного углового коэффициента уравнения регрессии). S_{est} – стандартная ошибка оценки (или стандартное отклонение ошибок предсказания) – мера точности величин, предсказанных по предложенной линейной модели.

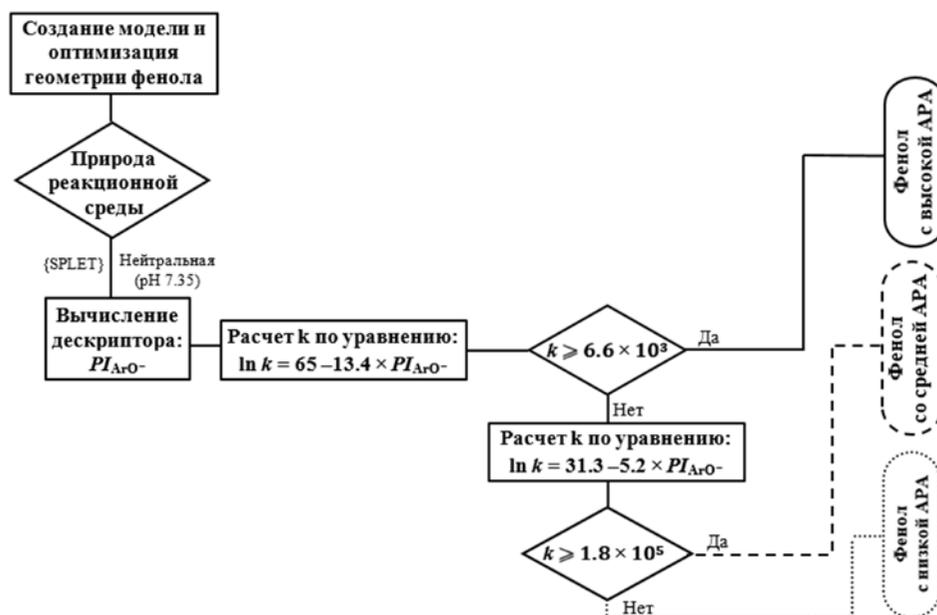
Согласно значениям множественного коэффициента корреляции ($\tilde{r} = 0.940$ и 0.941) и детерминации ($\tilde{r}^2 = 0.883$ и 0.885), выбранная линейная модель адекватно описывает экспериментальные данные; критерий Фишера проверки значимости линейной модели регрессии имеет высокое значение F при уровне $p < 0.00000$.

На этапе формирования прогностической модели однофакторные регрессии объединяли в систему уравнений, связанную с кинетической схемой, которая реализуется в заданной реакционной среде. Регрессионно-классификационный алгоритм скрининга антирадикальной активности флавоноидов и родственных им структур в средах с физиологическим pH представлен на схеме 2.

В соответствии с принципом отбора антиоксидантов в рамках предложенной регрессионно-классификационной модели вначале проводят неэмпирический расчет химической структуры фенольного антиоксиданта в нейтральной водной среде, затем по вычисленному дескриптору, зависящему от механизма, с помощью уравнений регрессии прогнозируют константу скорости реакции с различными радикалами. На первом этапе оценки применяется уравнение для расчета константы скорости реакции фенолов с радикалом DPPH^{\bullet} . Если прогнозируемая величина константы больше, чем у эталонного антиоксиданта тролокса, то исследуемое соединение относят к группе веществ с высокой активностью. На втором этапе антирадикальные свойства оставшихся соединений проверяют в реакции с $\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet}$ и по результатам сравнения с тролоксом фенолы разбивают на две группы – вещества со средней и низкой антирадикальной активности.

Проверка прогностической модели на контрольной группе веществ. Прогностическую способность предложенной модели проверяли на контрольной группе соединений **8, 9, 14, 15, 20–22**, которые относятся к тем же классам растительных фенолов, что и соединения обучающей выборки.

Схема 2.



Следуя логике алгоритма (схема 2), по рассчитанному SPLET-зависимому дескриптору с помощью однофакторного уравнения (13) были вычислены константы $k_{\text{DPPH}^{\bullet}}^{\text{расч.}}(\text{pH } 7)$ скорости реакции ArOH с DPPH^{\bullet} (табл. 2).

В ряду исследованных ArOH величины констант $k_{\text{DPPH}^{\bullet}}^{\text{расч.}}(\text{pH } 7)$ выше, чем у тролокса у соединений **9**, **14**, **15** и их можно отнести к фенолам с высокой антирадикальной активностью (АРА).

$$T_{E(\text{DPPH}^{\bullet})_{\text{расч.}}} = \left(\frac{k_{\text{DPPH}^{\bullet}(\text{pH } 7)}^{\text{расч.}}}{k_{\text{DPPH}^{\bullet}(\text{pH } 7)}^{\text{Tx}}} \right) \geq 1.$$

Оставшиеся вещества переходят на второй этап скрининга в реакции с $\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet}$. Прогнозируемые по уравнению (14) константы $k_{\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet}}^{\text{расч.}}(\text{pH } 7)$ реакций имеют невысокие значения ($T_{E(\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet})_{\text{расч.}}} < 1$), кроме 2,5-дигидроксиацетофенона **20** с активностью выше, чем у тролокса (табл. 2). Следуя предложенному алгоритму скрининга, указанное соединение можно отнести к фенолам со средней антирадикальной активностью. Остальные вещества **8**, **21**, **22** входят в группу антиоксидантов с низкой реакционной способностью.

Хорошие сходимости предсказанных и экспериментальных констант, а также низкие погреш-

Таблица 2. Прогнозируемые величины тролоксового эквивалента и константы скорости реакции ArOH с DPPH^{\bullet} и $\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet}$, рассчитанные по уравнениям (15) и (16)

№	$k_{\text{DPPH}^{\bullet}(\text{pH } 7)}^{\text{расч.}}$ л/(моль·с)	$T_{E(\text{DPPH}^{\bullet})_{\text{расч.}}}$	$\Delta_k(\text{DPPH}^{\bullet})^a$, %	$k_{\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet}(\text{pH } 7)}^{\text{расч.}}$ л/(моль·с)	$T_{E(\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet})_{\text{расч.}}}$	$\Delta_k(\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^{\bullet})^a$, %
8	4.9×10^3	0.75	15.0	1.7×10^4	0.95	14.5
9	2.2×10^4	3.3	13.2	3.0×10^4	1.7	13.0
14	7.0×10^3	1.1	14.4	2.0×10^4	1.1	14.6
15	9.3×10^3	1.4	7.0	2.2×10^4	1.2	14.7
20	6.5×10^3	0.98	2.5	1.92×10^4	1.1	13.4
21	4.3×10^3	0.66	12.6	1.62×10^4	0.91	11.7
22	1.5×10^2	0.023	15.0	4.5×10^3	0.25	13.7

^a Относительная погрешность расчета $\Delta_k = (|k_{\text{эксп}} - k_{\text{расч}}|/k_{\text{эксп}}) \times 100\%$.

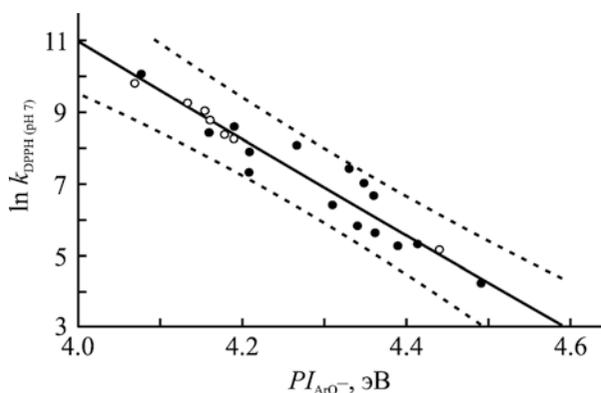


Рис. 4. Однофакторная зависимость $\ln k_{\text{DPPH}\cdot}(\text{pH } 7)$ от $PI_{\text{ArO}\cdot-}$ для объединенной выборки соединений **1–22**, построенная в системе Statistica Demo 6.0. Соединения обучающей (\bullet) и контролирующей (\circ) выборки.

ности аппроксимации (Δ_k не выше 15%) подтверждают высокую прогностическую способность предложенной регрессионно-классификационной системы скрининга антирадикальной активности растительных фенолов. Такой прогностический подход хорошо зарекомендовал себя при исследовании широкого ряда гидроксibenзойных кислот [22].

Поскольку k и $k_{\text{расч}}$ различаются незначительно, константы скорости объединяли в одну выборку данных (соединения **1–22**) и коррелировали (15), (16) с соответствующими потенциалами ионизации ионов (рис. 4).

$$\ln k_{\text{DPPH}\cdot}(\text{pH } 7) = (64 \pm 3) - (13.3 \pm 0.8)PI_{\text{ArO}\cdot-}, \quad (15)$$

$$n = 22; \quad \tilde{r} = 0.964; \quad \tilde{r}^2 = 0.929; \quad F = 263; \quad p < 0.00000; \\ S_{\text{est}} = 0.45;$$

$$\ln k_{\text{O}_2^{\cdot-}/\text{HO}_2^{\cdot}}(\text{pH } 7) = (30.4 \pm 1.4) - (4.9 \pm 0.3)PI_{\text{ArO}\cdot-}, \quad (16)$$

$$n = 22; \quad \tilde{r} = 0.956; \quad \tilde{r}^2 = 0.914; \quad F = 214; \quad p < 0.00000; \\ S_{\text{est}} = 0.19$$

По сравнению с зависимостями для обучающей выборки [уравнения (13), (14)] видно, что наклон и интерцепт расширенной регрессии [уравнения (15), (16)] изменяются незначительно, коэффициент корреляции возрастает до 0.960, стандартные ошибки оценки предсказанных величин снижают-

ся, все точки лежат в границах доверительного интервала (рис. 4). Значит, данные контролирующей выборки могут быть внесены в общее регрессионное уравнение.

Таким образом, комбинированием методов DFT и QSPR проведен поиск и расчет механизм-зависимых дескрипторов ионных форм фенольных соединений. Получена система полуэмпирических уравнений, связанная с кинетической схемой и позволяющая количественно оценить антирадикальную активность природных фенолов и разделить их на группы с различной реакционной способностью. При создании регрессионно-классификационного алгоритма скрининга использовали комплексный подход среда–механизм–дескриптор–активность, позволяющий учитывать данные о механизме проявления антирадикальной активности соединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Фенольные соединения **1–23** и радикал DPPH \cdot использовали без предварительной очистки (Fluka, Швейцария; Merck, Германия; Panreac, Испания; Aldrich-Sigma, США). ДМСО очищали по известной методике [23].

Раствор DPPH \cdot в ДМСО имеет интенсивный фиолетовый цвет с максимумом поглощения при длине волны 520 нм. В условиях его хранения в темноте интенсивность спектра в максимуме поглощения остается неизменной в течение 72 ч. Для изучения кинетики реакций соединений **1–23** с DPPH \cdot при 298 ± 2 К использовали ДМСО, цитратно-фосфатный буфер с физиологическим pH 7.35 и их смеси в разных соотношениях. Реакции ArOH с DPPH \cdot проводили в растворителях, из которых предварительно удаляли кислород барботированием аргона в течение 15–20 мин для исключения возможных реакций фенолов и продуктов их превращения с кислородом. Кинетику реакций исследовали при λ_{max} 520 нм на спектрофотометре Specord S300 UV-VIS (Carl Zeiss Jena, Германия) при 298 ± 2 К в интервале начальных концентраций реагирующих веществ 10^{-3} – 10^{-5} моль/л. Реагенты смешивали, затем измеряли оптическую плотность смеси и с помощью молярного коэффициента поглощения ($\epsilon_{\text{ДМСО}}$ 1.6×10^3 л/моль \cdot см $^{-1}$) по закону Бугера–Ламберта–Бера рассчитывали концентрацию радикала DPPH \cdot . Общий порядок

(n) и константу скорости (k) реакции определяли при соотношении фенол:радикал = 1:1. Для этого кинетические данные обрабатывали нелинейным методом обобщенного приведенного градиента [24], реализованного в Solver MS Excel. В качестве критерия выбора порядка реакции использовали параметр S (17), отражающий относительный разброс вычисленного ряда констант (1:6)

$$S = \frac{1}{\bar{k}(n-1)} \sum_{i=2}^n |k_i - \bar{k}|, \quad (17)$$

n – число опытов, соответствующих моментам времени t ; k_i и \bar{k} – константа скорости реакции в заданный момент времени t и ее среднее значение.

Порядок реакции определяли по значению, при котором относительный разброс S константы скорости реакции, вычисленной из исходных данных (концентрация и время) по этому порядку, имеет наименьшую величину. Кинетические кривые, моделированные на основе констант реакции второго порядка ($n = 2$), рассчитанных в Solver MS Excel, хорошо согласуются с экспериментальными данными. Частный порядок по ДРРН*, равный единице ($n_{\text{ДРРН}^*} = 1$), установлен при 10–20-кратном недостатке радикала.

В качестве биорадикала использовали депротонированную и протонированную формы супероксид анион-радикала кислорода ($\text{O}_2^{\cdot-}/\text{HO}_2^{\cdot}$), генерируемые при электровосстановлении O_2 до H_2O_2 при pH 7.35 в цитратно-фосфатном буфере, 298 ± 2 К. Идентификацию $\text{O}_2^{\cdot-}$ проводили путем измерения оптической плотности цитратно-фосфатного буферного раствора, pH = 7.35 (через 2 ч электровосстановления O_2), в присутствии тетразолия синего (Aldrich-Sigma, США) при 530 нм на спектрофотометре Specord S300 UV-VIS при 298 ± 2 К.

Поляризация рабочего РПЭ изменялась линейно с напряжением от 0.02 до 0.08 В/с. Пик электровосстановления O_2 до H_2O_2 идентифицировали, барботируя аргон через исследуемый раствор в течение 20 мин, после чего на хроновольтамперограмме он исчезал полностью. Величину остаточного тока исключали при определении потенциала полуволны ($E_{1/2}$) электровосстановления O_2 .

Электровосстановление O_2 проводили в герметичной ячейке с контролем атмосферы и подачи ве-

щества в реакционную смесь. Электрод сравнения – донная ртуть, рабочий электрод – ртутный пленочный электрод, ГОСТ 32937–2014 [25]. Съемку хроновольтамперограмм проводили на полярографе ПУ-1 с пакетом программного обеспечения АЦП PowerGraph (LCARD, Россия). Обработку хроновольтамперограмм, вычисление потенциала пика тока E_p^k и потенциала полуволны $E_{1/2}$ проводили согласно работе [26]. Концентрацию растворенного кислорода в цитратно-фосфатном буфере при pH 7.35 контролировали с помощью анализатора кислорода с термоэлектрическим преобразователем Эксперт-001 (Россия).

Перед началом эксперимента цитратно-фосфатный буферный раствор 15 мин насыщали кислородом при постоянном перемешивании. Для варьирования концентрации кислорода в растворе (вплоть до его полного удаления) подавали газобразный аргон.

Кинетические параметры определяли при концентрациях кислорода в реакционной смеси от 5×10^{-6} до 7×10^{-6} моль/л, фенолов – от 4×10^{-3} до 5×10^{-4} моль/л. Фенольные соединения **1–23** растворяли в диметилсульфоксиде, затем аликвоту этого раствора (0.5 мл) вводили в цитратно-фосфатный буферный раствор (19.5 мл), pH 7.35, с заданной концентрацией кислорода. Так как добавки AgOH достаточно малы по сравнению с объемом фонового электролита, то изменениями концентрации молекулярного кислорода после добавления раствора антиоксиданта пренебрегали. Полученную смесь перемешивали 5 с, через 10 с проводили съемку катодной хроновольтамперограммы электровосстановления O_2 с 3-кратной повторностью при заданной скорости развертки.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Белая Наталья Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3359-3239>

Белый Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6837-9211>

Щербаков Игорь Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7799-5075>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Перевозкина М.Г.* Тестирование антиоксидантной активности полифункциональных соединений кинетическими методами. Новосибирск: СибАК, 2014. 240 с.
2. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В.* Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Строение, свойства, механизмы действия. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing, 2012. 488 с.
3. *Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г., Меньщикова Е.Б.* // Биохимия. 2016. Т. 81. № 4. С. 429; *Zenkov N.K., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G., Menshchikova E.B.* // Biochemistry. 2016. Vol. 81. N 4. P. 297 doi 10.1134/S0006297916040015
4. *Tošović J., Marković S.* // Food Chem. 2019. Vol. 278. P. 469. doi 10.1016/j.foodchem.2018.11.070
5. Marvin 18.14. ChemAxon. <https://www.chemaxon.com>
6. *Белая Н.И., Белый А.В., Заречная О.М., Щербаков И.Н., Дорошкевич В.С.* // ЖОХ. 2020. Вып. 10. С. 1486. doi 10.31857/S0044460X20100029; *Belaya N.I., Belyi A.V., Zarechnaya O.M., Shcherbakov I.N., Doroshkevich V.S.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 10. P. 1823. doi 10.1134/s1070363220100023
7. *Bo-Tao Z., Li-Xia Z., Jin-Ming L.* // J. Environ. Sci. 2008. Vol. 20. N 8. P. 1006. doi 10.1016 / s1001-0742 (08) 62200-7
8. *Korotkova E.I., Karbainov Y.A., Avramchik O.A.* // Anal. Bioanal. Chem. 2003. Vol. 375. P. 465. doi 10.1007/s00216-002-1687-y
9. *Сажина Н.Н., Мисин В.М., Короткова Е.И.* // Хим. раст. сырья. 2010. № 4. С. 77.
10. *Tur'yan Y.I., Gorenbein P., Kohen R.* // J. Electroanal. Chem. 2004. Vol. 571. N 2. P. 183. doi 10.1016/j.jelechem.2004.05.008
11. *Nicholson R.S., Shain I.* // Anal. Chem. 1964. Vol. 36. N 4. P. 706. doi 10.1021/ac60210a007
12. *Галюс З.* Теоретические основы электрохимического анализа. М.: Мир, 1974. 552 с.
13. *Гороховская В.И., Гороховский В.М.* Практикум по электрохимическим методам анализа. М.: ВШ, 1983. 191 с.
14. *Galano A., Alvarez-Idaboy J.R.* // Int. J. Quantum. Chem. 2019. Vol. 119. N 2. Art. e25665. doi 10.1002/qua.25665
15. *Волков В.А., Мисин В.М.* // Кинетика и катализ. 2015. Т. 56. № 1. С. 48; *Volkov V.A., Misin V.M.* // Kinetics and Catalysis. 2015. Vol. 56. N 1. P. 43. doi 10.1134/S0023158415010139
16. *Mazzone G., Russo N., Toscano M.* // Comput. Theor. Chem. 2016. Vol. 1077. P. 39. doi 10.1016/j.comptc.2015.10.011
17. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., X.Li, Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J.* Gaussian 09, Revision B.01 Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
18. *Weinberg D.R., Gagliardi C.J., Hull J.F., Murphy C.F., Kent C.A., Westlake B., Paul A., Ess D.H., McCafferty G.D., Meyer T.J.* // Chem. Rev. 2007. Vol. 107. N 11. P. 5004. doi 10.1021/cr200177j
19. *Tomasi J., Mennucci B., Cammi R.* // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. N 8. P. 2999. doi 10.1021/cr990400
20. *Rappe A.K., Casewit C.J., Colwell K.S., Goddard W.A., Skiff W.M.* // J. Am. Chem. Soc. 1992. Vol. 114. N 25. P. 10024. doi 10.1021/ja00051a040
21. *Боровиков В.П.* Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Москва: Горячая линия–Телеком, 2013. 288 с.
22. *Белая Н.И., Белый А.В., Щербаков И.Н., Будникова Е.А.* // Кинетика и катализ. 2021. Т. 62. № 6. С. 678; *Belaya N.I., Belyi A. V., Shcherbakov I.N., Budnikova E.A.* // Kinetics and Catalysis. 2021. Vol. 62. N 6. P. 712. doi 10.31857/S0453881121060010
23. *Armarego W.L.F., Chai C.L.L.* Purification of Laboratory Chemicals. Burlington: Elsevier Science, 2003. 608 p.
24. *Сухарев А.Г., Тимохов А.В., Федоров В.В.* Курс методов оптимизации. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2005. 368 с.
25. ГОСТ 32937–2014. Продукция парфюмерно-косметическая. Инверсионно-вольтамперометрический метод определения свинца. М.: Стандартиформ, 2016. 15 с.
26. *Хенце Г.* Полярография и вольтамперометрия. Теоретические основы и аналитическая практика. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2008. 284 с.

Regression-Classification Algorithm for Screening Antiradical Activity of Flavonoids and Related Structures

N. I. Belaya^{a,*}, A. V. Belyi^a, I. N. Shcherbakov^b, and E. A. Budnikova^a

^a Donetsk National University, Donetsk, 283001 Ukraine

^b Southern Federal University, Rostov-On-Don, 344006 Russia

*e-mail: nat.iv.belaya@gmail.com

Received April 29, 2022; revised June 24, 2022; accepted June 30, 2022

A regression-classification algorithm for screening the antiradical activity of flavonoids and related structures in media with physiological pH and a specialized kinetic reaction scheme is proposed. The algorithm is based on the combination of descriptor–activity single-factor linear regressions. The high predictive ability of the presented model is confirmed by the low relative error (no more than 15%) in approximating the reactions rate constants of the control group of substances with nitrogen- and oxygen-centered radicals.

Keywords: flavonoid, antioxidant, 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl, hydroperoxyl radical