

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ БІЯЛАГІЧНЫХ НАВУК. 2019. Т. 64, № 2

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК. 2019. Т. 64, № 2

Журнал основан в 1956 г. как «Весці Акадэміі навук БССР. Серыя біялагічных навук»,
с 1992 г. – «Весці Акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук»,
с 1998 г. – современное название

Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 395 от 18.05.2009

*Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований,
включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)*

Главный редактор

Михаил Ефимович Никифоров – Отделение биологических наук
Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Редакционная коллегия

- И. Д. Вологовский** (*заместитель главного редактора*) – Институт биофизики и клеточной инженерии
Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
- В. И. Парфенов** (*заместитель главного редактора*) – Институт экспериментальной ботаники имени
В. Ф. Купревича Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
- В. Г. Колосовская** – *ведущий редактор журнала*
- А. Н. Евтушенков** – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
- А. В. Кильчевский** – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
- Э. И. Коломиец** – Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
- Н. А. Ламан** – Институт экспериментальной ботаники имени В. Ф. Купревича Национальной академии
наук Беларуси, Минск, Беларусь

- А. Г. Лобанок** – Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. Е. Падутов – Институт леса Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Беларусь
В. Н. Решетников – Центральный ботанический сад Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. В. Титок – Центральный ботанический сад Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Л. В. Хотылева – Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
С. Н. Черенкевич – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
Н. В. Шалыго – Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. М. Шкуматов – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Редакционный совет

- В. Ф. Багинский** – Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины, Гомель, Беларусь
А. Баршевский – Даугавпилский университет, Даугавпилс, Латвия
Я. Б. Блюм – Институт пищевой биотехнологии и геномики Национальной академии наук Украины, Киев, Украина
В. В. Валетов – Мозырский государственный педагогический университет имени И. П. Шамякина, Мозырь, Беларусь
В. Е. Гайдук – Брестский государственный университет им. А. С. Пушкина, Брест, Беларусь
Ю. Ю. Дгебуадзе – Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова Российской академии наук, Москва, Россия
Н. А. Колчанов – Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
В. В. Кузнецов – Институт физиологии растений им. К. А. Тимирязева Российской академии наук, Москва, Россия
В. Олех-Пяэцка – Варшавский университет сельского хозяйства, Варшава, Польша
О. Н. Пугачев – Зоологический институт Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
А. И. Рапопорт – Институт микробиологии и биотехнологии Латвийского университета, Рига, Латвия
И. А. Тихонович – Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной микробиологии, Санкт-Петербург, Россия
Е. Е. Фесенко – Институт биофизики клетки Российской академии наук, Пущино, Россия
В. В. Швартау – Институт физиологии растений и генетики Национальной академии наук Украины, Киев, Украина
Н. К. Янковский – Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия

Адрес редакции:

*ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: +375 17 284-19-19; e-mail: biolvesti@mail.ru
Сайт: vestibio.belnauka.by*

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.

Серия биологических наук. 2019. Т. 64, № 2.

Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *В. Г. Колосовская*

Компьютерная верстка *Ю. А. Агейчик*

Подписано в печать 04.04.2010. Выход в свет 29.04.2019. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 80 экз. Заказ 71.

Цена номера: индивидуальная подписка – 11,74 руб., ведомственная подписка – 28,19 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука».

Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук, 2019

ISSN 1029-8940 (Print)
 ISSN 2524-230X (Online)
 УДК 54.04:577.113.4
<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-2-222-228>

Поступила в редакцию 14.11.2018
 Received 14.11.2018

В. М. Королевич¹, П. Блажинска², А. Сыкула², Е. Лодыга-Хрущинска²

¹*Полесский государственный университет, Пинск, Республика Беларусь*

²*Лодзинский технический университет, Лодзь, Польша*

ДНК-СВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА 2'-ГИДРОКСИФЛАВАНОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНОГО НА ОСНОВЕ МОДИФИКАЦИИ ШИФФА

Аннотация. Флаванойды – крупнейший класс растительных полифенолов. 2'-Гидроксифлаванон относится к производным флавоноидов и первоначально был выделен из растения мимоза пугливая (*Mimosa pudica*). Данное химическое соединение обладает широким спектром биологической активности, в том числе и способностью к связыванию с ДНК. Нами изучены физико-химические свойства 2'-гидроксифлаванона и его производного на основе модификации Шиффа, а также механизмы их взаимодействия с ДНК. Качественный анализ проведен с помощью ядерного магнитного резонанса. Для анализа стабильности химической структуры производного 2'-гидроксифлаванона на основе модификации Шиффа использовали ультрафиолетовую спектроскопию. 2'-Гидроксифлаванон и его производное фотостабильны в диметилсульфоксиде. Взаимодействие 2'-гидроксифлаванона и его производного происходит по механизму интеркаляции. Изменение структуры молекулы 2'-гидроксифлаванона путем модификации Шиффа приводит к усилению ДНК-связывающих свойств. Высокая аффинность связывания с ДНК 2'-гидроксифлаванона и его производного в форме модификации Шиффа может найти применение при разработке противоопухолевых и антимикробных лекарств.

Ключевые слова: 2'-гидроксифлаванон, модификация Шиффа, ДНК-связывающие свойства, константа связывания с ДНК

Для цитирования: ДНК-связывающие свойства 2'-гидроксифлаванона и его производного на основе модификации Шиффа / В. М. Королевич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 222–228. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-2-222-228>

V. M. Korolevich¹, P. Blazinska², A. Sykula², E. Lodyga-Chruscinska²

¹*Polesky State University, Pinsk, Republic of Belarus*

²*Lodz University of Technology, Lodz, Poland*

DNA BINDING PROPERTIES OF 2'-HYDROXYFLAVANON AND SCHIFF BASE DERIVATIVE

Abstract. Flavanoids a class of plant and fungus secondary metabolites. 2'-Hydroxyflavanone was previously isolated from *Mimosa pudica* (L.) whole plant and was found to exhibit anti-inflammatory effects in vitro and binding with calf thymus DNA. There are also reports on anti-inflammatory properties of compounds bearing flavanone/chromone nucleus. The aim of this work was to develop a synthesis of new azomethine compounds derived from flavanones, to examine their spectroscopic properties and interaction with DNA. 2'-Hydroxyflavanone and thiocarbonylhydrazide were used as substrates in the synthesis. The obtained products were analyzed by ¹H NMR spectroscopy, UV-Vis. Ultraviolet spectroscopy was used to analyze the chemical-physical properties. Mechanism of interaction of bioactive 2'-hydroxyflavanone with calf thymus deoxyribonucleic acid (DNA) was studied employing UV absorption. 2'-Hydroxyflavanone and 2'-HFTCH are photostable in DMSO. The interaction of 2'-hydroxyflavanone and its derivative occurs by the mechanism of intercalation. The change in the structure of the 2'-hydroxyflavanone molecule by Schiff base modification leads to an increase in DNA-binding properties. High binding ability of 2'-hydroxyflavanone with DNA may be useful for development of new anti-inflammatory and antimicrobial remedies.

Keywords: 2'-hydroxyflavanone, calf thymus DNA, nuclear magnetic resonance

For citation: Korolevich V. M., Blazinska P., Sykula A., Lodyga-Chruscinska E. DNA binding properties of 2'-hydroxyflavanone and Schiff base derivative. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2019, vol. 64, no. 2, pp. 222–228 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-2-222-228>

Введение. Флаванойды представляют собой биологически активные соединения, относящиеся к классу полифенольных соединений. Структурную основу флаванойдов составляют два бензольных ядра, соединенных друг с другом трехуглеродным фрагментом согласно формуле C₆-C₃-C₆. Флаванойды обладают широким спектром биологической активности, включая противораковые, противомаларийные, антиоксидантные, противоинфекционные свойства и др. [1]. Эффективность биологического действия определяется структурными особенностями их

молекулы. В частности, методом анализа соотношения структура – функция (QSAR, *quantitative structure – activity relationships*) молекул флавоноидов установлено, что антиоксидантная активность последних зависит от положения ОН-групп в молекуле, наличия или отсутствия двойной связи в кольце С, а также от формы молекулы [2].

Среди флавоноидов наибольшим антибактериальным и противоопухолевым эффектом обладают флаваноны. В частности, 2'-гидроксифлаванон подавляет развитие рака молочной железы в результате ингибирования пролиферации и васкуляризации опухоли [3], индуцирует апоптоз клеток рака толстой кишки [4], способствует нормальной дифференцировке клеток в карциноме почек [5]. Антибактериальные свойства 2'-гидроксифлаванона показаны для бактерий *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus* и связаны с подавлением роста культуры [6]. Помимо антиоксидантной активности одним из возможных механизмов, объясняющих противоопухолевые и антибактериальные свойства 2'-гидроксифлаванона, является ранее продемонстрированная способность данного соединения к взаимодействию с ДНК, посредством чего может осуществляться регуляция экспрессии генов опухолевых и бактериальных клеток [7].

В то же время структурные изменения флавоноидов и других молекул, связанные с модификацией Шиффа, приводят к значительному усилению противомикробной и противоопухолевой активности. Основания Шиффа проявляют активность против грамположительных бактерий, таких как *S. aureus*, и грамотрицательных бактерий – *E. coli*, *P. aeruginosa*. Среди флавоноидов с модификацией Шиффа N-(салицилиден)-2-гидроксианилин показал эффективность против *M. tuberculosis* [8]. Основания Шиффа с 2,4-дихлор-5-фторфенильным фрагментом эффективны также при ингибировании роста бактерий *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* [9]. Гесперетин с модификацией Шиффа полностью подавлял рост культуры *S. aureus* [10]. В то же время механизмы, приводящие к усилению биологической активности флавоноидов в случае модификации Шиффа, практически не изучены.

Исследование взаимодействий флавоноидов с ДНК может помочь в разработке терапевтических агентов с целью регуляции экспрессии генов. Малые молекулы способны связываться с ДНК с помощью следующих механизмов [11]:

интеркалирующего связывания, когда молекула включается в пары оснований нуклеиновых кислот;

связывания в малой или большой бороздках двойной спирали ДНК путем ван-дер-ваальсовых взаимодействий;

электростатического взаимодействия между отрицательно заряженной фосфатной группой ДНК и катионным концом молекулы.

Среди перечисленных выше механизмов малые молекулы, интеркалированные в ДНК, более устойчивы к воздействию внешних агентов. Данный механизм связывания с ДНК наблюдается также у флавоноидов [12].

Цель настоящей работы – исследование физико-химических свойств 2'-гидроксифлаванона и его производного на основе модификации Шиффа, а также механизмов их взаимодействия с ДНК.

Для достижения цели нашего исследования были поставлены следующие задачи:

проанализировать физико-химические свойства 2'-гидроксифлаванона и его производного;

изучить особенности взаимодействия 2'-гидроксифлаванона и его производного с ДНК;

определить константу связывания 2'-гидроксифлаванона и его производного с ДНК.

Материалы и методы исследования. Производное 2'-гидроксифлаванона на основе модификации Шиффа с использованием тиокарбогидразида обозначено нами как 2'НФТСН. Для синтеза 2'НФТСН использовали тиокарбогидразид и 2'-гидроксифлаванон (Sigma Aldrich, США) согласно методу, приведенному в работе [13]. После полного растворения тиокарбогидразида в колбу с C_2H_5OH добавляли 2'-гидроксифлаванон и полученный раствор, постоянно помешивая, в течение 25 ч нагревали до 89 °С в присутствии 99 % концентрированной серной кислоты. Полученный желтый осадок фильтровали, промывали холодной водой и высушивали.

Качественный анализ синтезированного соединения – производного 2'-гидроксифлаванона на основе модификации Шиффа – был проведен с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР)

и ультрафиолетовой спектроскопии. Спектр ЯМР был записан на спектрометре Bruker AV200 200МН в ДМСО с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Для изучения фотостабильности использовали растворы 2'-гидроксифлаванона и производного 2'-гидроксифлаванона на основе модификации Шиффа в концентрации 0,01 М (ДМСО). Фотостабильность 2'-гидроксифлаванона и его производного исследовали с помощью ультрафиолетовой спектроскопии при длине волны 323 нм.

Для определения констант связывания с ДНК 2'-гидроксифлаванона и 2'НФТСН с ДНК осуществляли путем смешивания раствора исследуемого флавоноида (25 мкМ) с растворами ДНК (СТ-DNA, Sigma, Германия) в концентрации от 0 до 25 мкМ и затем рассчитывали спектры поглощения полученных растворов. Растворы СТ-DNA и флавоноидов готовили на фосфатном буфере (50 мМ калий-фосфатный буфер, рН 7,4). Для последующих расчетов использовали $\epsilon_{260} = 6600 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Все измерения проводили после инкубации в течение 10 мин при комнатной температуре. Анализ спектров поглощения осуществляли с помощью программы OriginPro8 (OriginLab, США). Константу связывания рассчитывали по уравнению

$$[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_b) + 1/\text{Kb}(\epsilon_a - \epsilon_f),$$

где [DNA] – концентрация ДНК, ϵ_a – коэффициент молярного поглощения комплекса исследуемого флавоноида с ДНК, ϵ_f – коэффициент молярного поглощения исследуемого флавоноида в отсутствие ДНК, ϵ_b – коэффициент молярного поглощения полностью связанного соединения и его производного с ДНК. Формула $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ в соотношении с [DNA] дает угловой коэффициент – $1/[\epsilon_a - \epsilon_f]$, а линейный коэффициент равен $1/\text{Kb}(\epsilon_b - \epsilon_f)$. Константа связывания (Kb) определяется через отношение углового коэффициента к линейному [14].

Результаты и их обсуждение. Химическое уравнение реакции синтеза производного на основе модификации Шиффа представлено на рис. 1. В состав молекулы вновь синтезированного соединения входят две молекулы 2'-гидроксифлаванона, соединенные между собой тиокарбонгидразильной группой.

С целью исключения изменения химической структуры 2'-гидроксифлаванона и 2'НФТСН нами была проверена фотостабильность соединений в ДМСО в течение 4 ч (рис. 2).

Наблюдаемые на рис. 2 незначительные изменения оптической плотности 2'-гидроксифлаванона (от 0,2566 до 0,27096 (рис. 2, а) и его производного (от 0,50828 до 0,49608 (рис. 2, б) свидетельствуют о стабильности данных химических соединений в ДМСО.

Чистоту производного на основе модификации Шиффа 2'НФТСН проверяли с помощью метода ЯМР (рис. 3). Характерные области химических сдвигов протонов различных фрагментов (NH, OH, H, H₂O, DMSO) в спектре ЯМР указывали на наличие определенных атомных групп в молекуле 2'НФТСН.

На рис. 4 представлены спектры поглощения 2'-гидроксифлаванона и его производного на основе модификации Шиффа 2'НФТСН при наличии и отсутствии ДНК, характеризующие ДНК-связывающие свойства исследуемых соединений.

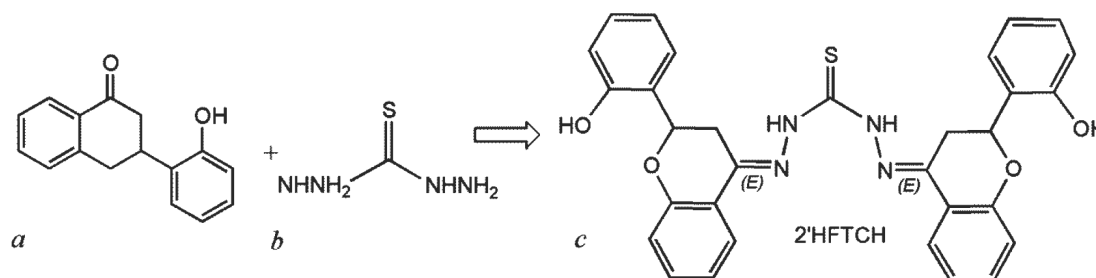


Рис. 1. Реакция синтеза производного 2'-гидроксифлаванона на основе модификации Шиффа:
а – 2'-гидроксифлаванон; б – тиокарбонгидразид; с – 2'НФТСН

Fig. 1. Synthesis of Schiff base derivative of the 2'-hydroxyflavanone: а – 2'-hydroxyflavanone;
b – thiocarbonyl dihydrazide; с – 2'НФТСН

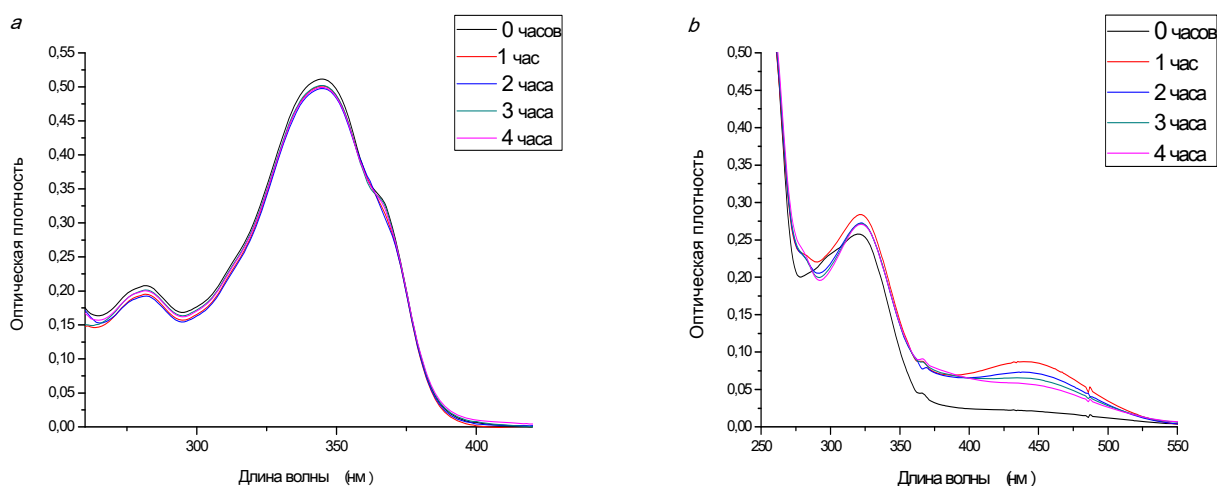


Рис. 2. Фотостабильность 2'-гидроксифлаванона (а) и 2'HFTCH (b)

Fig. 2. Fotostability of 2'-hydroxyflavanone (a) and 2'HFTCH (b)

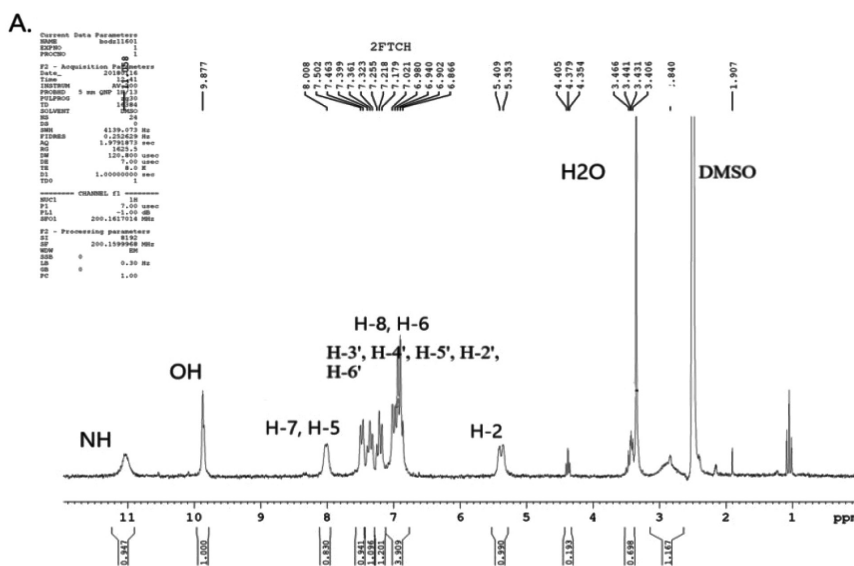


Рис. 3. Спектр ядерного магнитного резонанса 2'HFTCH

Fig. 3. Nuclear magnetic resonance spectra 2'HFTCH

Основываясь на том, что фенольный каркас молекул флавоноидов содержит 15 атомов углерода, образующих два ароматических кольца (рис. 4, а, б), которые соединены тремя углеродными атомами, исследуемый 2'HFTCH находится в системе В (второй пик на рис. 4). Исходя из этого, в спектре 2'-гидроксифлаванона максимальный пик приходится на длину волны 323 нм. В случае с производным на основе модификации Шиффа 2'HFTCH максимальный пик приходится на длину волны 357 нм. При добавлении ДНК к раствору 2'-гидроксифлаванона с фосфатным буфером происходит незначительный сдвиг (на 1 нм) максимума поглощения при $\lambda_{\max} = 323$ нм, в то время как при добавлении ДНК к 2'HFTCH в фосфатном буфере наблюдается значительный сдвиг (на 10 нм) максимума поглощения в фиолетовую (коротковолновую) сторону (синее смещение) при $\lambda_{\max} = 357$ нм. Это обусловлено тем, что взаимодействие между ДНК и исследуемыми соединениями происходит путем интеркаляции. Синий сдвиг может быть обусловлен Н-связыванием между интеркалирующим соединением и ДНК [15].

Значительное изменение интенсивности поглощения наблюдалось в двух случаях: на спектре с 2'-гидроксифлаванона экстинкция увеличилась от 0,08301 (оптическая плотность несвязанной

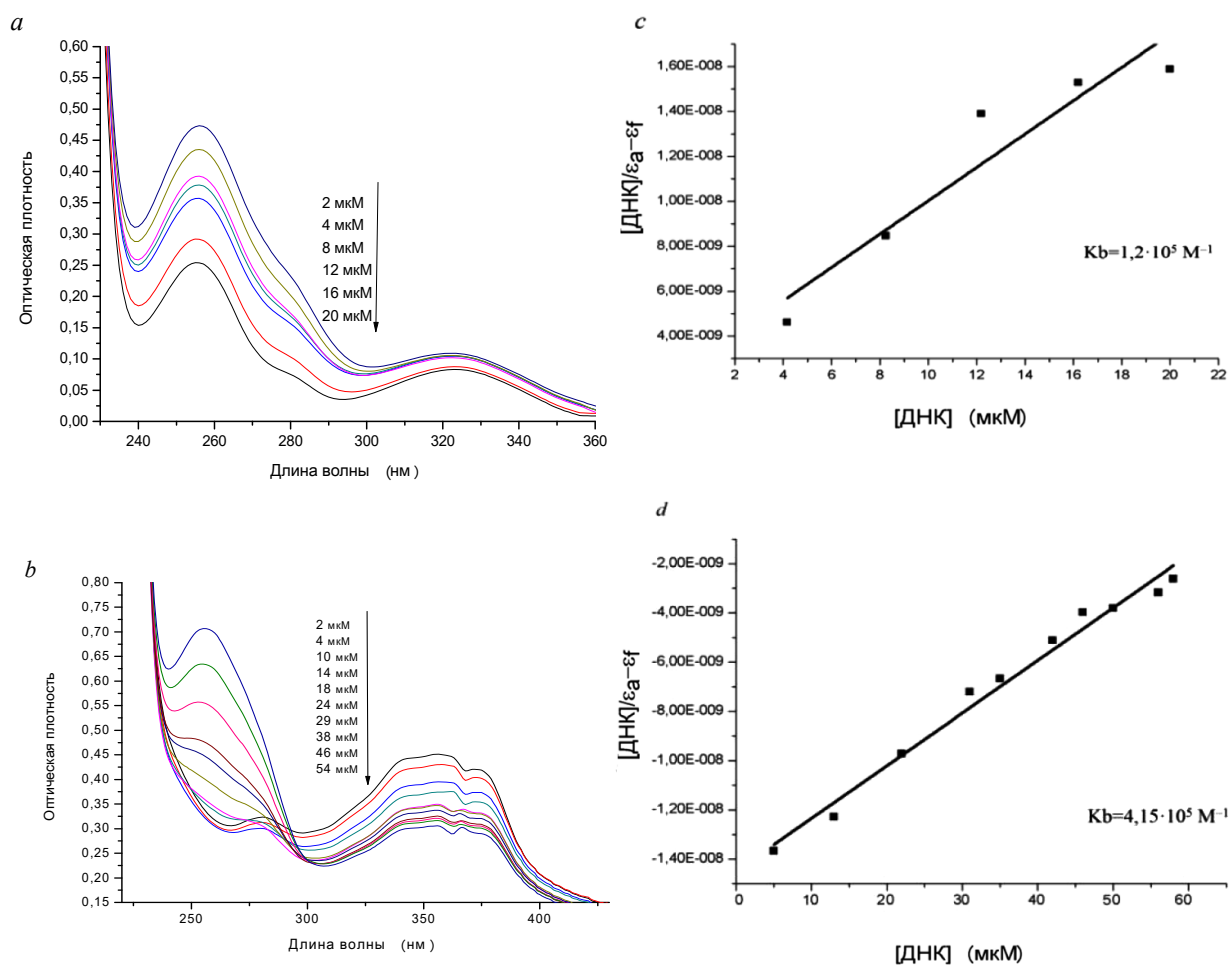


Рис. 4. Спектры поглощения и константы связывания с ДНК 2'-гидроксифлаванона и 2'HFTCH при различных концентрациях ДНК тимуса телянка: *a*, *b* – спектры поглощения 2'-гидроксифлаванона и 2'HFTCH соответственно; *c*, *d* – графики определения константы связывания с ДНК для 2'-гидроксифлаванона и 2'HFTCH соответственно. Время инкубации 10 мин. Стрелка показывает направление изменения оптической плотности при добавлении различных концентраций ДНК. Концентрация исследуемого флаваноида во всех пробах $2,5 \cdot 10^{-5}$ М. K_b – константа связывания с ДНК

Fig. 4. Absorption spectra and binding constant with CT-DNA of 2'-hydroxyflavanone and 2'HFTCH at varicose concentration of CT-DNA: *a*, *b* – absorption spectra of 2'-hydroxyflavanone and 2'HFTCH, respectively; *c*, *d* – plots of determination binding constant of CT-DNA for 2'-hydroxyflavanone and 2'HFTCH, respectively. Incubation time 10 minutes. The arrow shows the direction of the change wavelength when adding different concentration of CT-DNA. The concentration of the flavanoids in all of samples are $2,5 \cdot 10^{-5}$ M. K_b – binding constant with DNA

формы флаваноида) до 0,10905 (при максимальной концентрации ДНК 20 мкМ), а на спектре с 2'HFTCH оптическая плотность снизилась с 0,45087 (оптическая плотность несвязанной формы флаваноида) до 0,34686 (при максимальной концентрации ДНК 54 мкМ). Наблюдаемое изменение оптической плотности доказывает взаимодействие исследуемых флавоноидов с ДНК.

Константы связывания (K_b) 2'-гидроксифлаванона и его производного на основе модификации Шиффа 2'HFTCH с ДНК определяли с помощью графиков, отражающих отношение $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ к $[DNA]$ (рис. 4, *c*, *d*). Константа связывания с ДНК для 2'-гидроксифлаванона составила $1,2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$, а для производного на основе модификации Шиффа 2'HFTCH – $4,15 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Более высокое значение K_b для 2'HFTCH свидетельствует о его более высоких ДНК-связывающих свойствах.

Закключение. Согласно полученным данным, 2'-гидроксифлаванон и его производное 2'HFTCH фотостабильны в ДМСО. Это является хорошим результатом, так как их химическая структура остается постоянной на протяжении всего эксперимента. Взаимодействие 2'-гидроксифлаванона

и его производного на основе модификации Шиффа 2'-НФТСН происходит по механизму интеркаляции. Изменение структуры молекулы 2'-гидроксифлаванона путем модификации Шиффа приводит к усилению ДНК-связывающих свойств. Таким образом, ДНК является мишенью в клетке для 2'-гидроксифлаванона и его производного на основе модификации Шиффа. Высокая аффинность связывания с ДНК 2'-гидроксифлаванона и его производных в форме модификации Шиффа может найти применение при разработке противоопухолевых и антимикробных лекарств.

Список использованных источников

1. Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans / T. Walle [et al.] // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135, N 1. – P. 48–52. <https://doi.org/10.1093/jn/135.1.48>
2. The interaction of flavonoids with mitochondria: effects on energetic processes / D. J. Dorta [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2005. – Vol. 152, N 2–3. – P. 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.02.004>
3. Denny, B. J. Antagonistic interactions between the flavonoids hesperetin and naringenin and beta-lactam antibiotics against *Staphylococcus aureus* / B. J. Denny, P. W. West, T. C. Mathew // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2008. – Vol. 65, N 3. – P. 145–147. <https://doi.org/10.1080/09674845.2008.11732819>
4. A Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) study of the antioxidant activity of flavonoids / B. F. Rasulev [et al.] // *QSAR Combinatorial Sci.* – 2005. – Vol. 24, N 9. – P. 1056–1065. <https://doi.org/10.1002/qsar.200430013>
5. Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma / A. P. Rogerio [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2007. – Vol. 56, N 10. – P. 402–408. <https://doi.org/10.1007/s00011-007-7005-6>
6. 2'-Hydroxyflavone effectively targets RLIP76-mediated drug transport and regulates critical signaling networks in breast cancer / L. D. Nagaprashantha [et al.] // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, N 26. – P. 18053–18068. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24720>
7. Hegde, A. H. Interaction of antioxidant flavonoids with calf thymus DNA analyzed by spectroscopic and electrochemical methods / A. H. Hegde, S. N. Prashanth, J. Seetharamappa // *J. Pharmaceut. Biomed. Analysis.* – 2012. – Vol. 63. – P. 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.01.034>
8. Schiff bases: a short review of their antimicrobial activities / C. M. da Silva [et al.] // *J. Adv. Res.* – 2011. – Vol. 2, N 1. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2010.05.004>
9. Schiff bases as an antimicrobial agent / A. Rani [et al.] // *JBCS.* – 2015. – Vol. 2, N 1. – P. 62–91.
10. Chelating ability and biological activity of hesperetin Schiff base / E. Lodyga-Chruscinska [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2018. – Vol. 143. – P. 34–47. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.11.005>
11. Exploration of mode of binding of ctDNA with 3-hydroxyflavone: a contrast to the mode of binding with flavonoids having additional hydroxyl groups / J. Barnali [et al.] // *J. Phys. Chem.* – 2011. – Vol. 116, N 1. – P. 639–645. <https://doi.org/10.1021/jp2094824>
12. Physicochemical, antioxidant, DNA cleaving properties and antimicrobial activity of fisetin-copper chelates / E. Lodyga-Chruscinska [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2018. – Vol. 180. – P. 101–118. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.12.006>
13. Mixed-ligand complexes of ruthenium (II): factors governing binding to DNA / A. M. Pyle [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – Vol. 111, N 8. – P. 3051–3058. <https://doi.org/10.1021/ja00190a046>
14. Interaction of chalcones with ct-dna by spectrophotometric analysis and theoretical simulations / X. Zarate [et al.] // *Química Nova.* – 2016. – Vol. 39, N 8. – P. 914–918. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20160114>
15. Kumaramangalam, J. DNA/protein binding and cytotoxicity studies of copper(II) complexes containing N,N0,N00-trisubstituted guanidine ligands / J. Kumaramangalam, S. Nagamani, S. P. Nattamai // *RSC Advances.* – 2014. – Vol. 4, N 33. – P. 17179–17195. <https://doi.org/10.1039/c4ra01459f>

References

1. Walle T., Browning A. M., Steed L. L., Reed S. G., Walle U. K. Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans. *Journal of Nutrition*, 2005, vol. 135, no. 1, pp. 48–52. <https://doi.org/10.1093/jn/135.1.48>
2. Dorta D. J., Pigoso A. A., Mingatto F. E., Rodrigues T., Prado I. M. R., Helena A. F. C., Uyemura S. A., Santos A. C., Curti C. The interaction of flavonoids with mitochondria: effects on energetic processes. *Chemico-Biological Interactions*, 2005, vol. 152, no. 2–3, pp. 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.02.004>
3. Denny B. J., West P. W., Mathew T. C. Antagonistic interactions between the flavonoids hesperetin and naringenin and beta-lactam antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *British Journal of Biomedical Science*, 2008, vol. 65, no. 3, pp. 145–147. <https://doi.org/10.1080/09674845.2008.11732819>
4. Rasulev B. F., Abdullaev N. D., Syrov V. N., Leszczynski J. A Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) study of the antioxidant activity of flavonoids. *QSAR & Combinatorial Science*, 2005, vol. 24, no. 9, pp. 1056–1065. <https://doi.org/10.1002/qsar.200430013>
5. Rogerio A. P., Kanashiro A., Fontanari C., da Silva E. V. G., Lucisano-Valim Y. M., Soares E. G., Faccioli L. H. Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma. *Inflammation Research*, 2007, vol. 56, no. 10, pp. 402–408. <https://doi.org/10.1007/s00011-007-7005-6>

6. Nagaprashantha L. D., Singhal J., Li H., Warden Ch., Liu X., Horne D., Awasthi S., Salgia R., Singhal S. S. 2'-Hydroxyflavanone effectively targets RLIP76-mediated drug transport and regulates critical signaling networks in breast cancer. *Oncotarget*, 2018, vol. 9, no. 26, pp. 18053–18068. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24720>

7. Hegde A. H., Prashanth S. N., Seetharamappa J. Interaction of antioxidant flavonoids with calf thymus DNA analyzed by spectroscopic and electrochemical methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2012, vol. 63, pp. 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.01.034>

8. Da Silva C. M., da Silva D. L., Modolo L. V., Alves R. B., de Resende M. A., Martins C. V. B., de Fátima Â. Schiff bases: a short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2011, vol. 2, no. 1, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2010.05.004>

9. Rani A., Kumar M., Khare R., Tuli H. S. Schiff bases as an antimicrobial agent. *JBCS*, 2015, vol. 2, no. 1, pp. 62–91.

10. Lodyga-Chruscinska E., Symonowicz M., Sykula A., Bujacz A., Garribba E., Rowinska-Zyrek M. [et al.]. Chelating ability and biological activity of hesperetin Schiff base. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2018, vol. 143, pp. 34–47. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.11.005>

11. Barnali J., Sudipta S., Debanjana G., Debosreeta B., Nitin C. Exploration of mode of binding of ctDNA with 3-hydroxyflavone: a contrast to the mode of binding with flavonoids having additional hydroxyl groups. *Journal of Physical Chemistry*, 2011, vol. 116, no. 1, pp. 639–645. <https://doi.org/10.1021/jp2094824>

12. Łodyga-Chruscińska E., Pilo M., Zucca A., Garribba E., Klewicka E., Symonowicz M., Chruscinski L., Cheshev V. Physicochemical, antioxidant, DNA cleaving properties and antimicrobial activity of fisetin-copper chelates. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2018, vol. 180, pp. 101–118. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.12.006>

13. Pyle A. M., Rehmann J. P., Meshoyrer R., Kumar C. V., Turro N. J., Barton J. K. Mixed-ligand complexes of ruthenium (II): factors governing binding to DNA. *Journal of the American Chemical Society*, 1989, vol. 111, no. 8, pp. 3051–3058. <https://doi.org/10.1021/ja00190a046>

14. Zarate X., Schott E., Escobar C. A., Lopez-Castro R., Echeverria C., Alvarado-Soto L., Ramirez-Tagle R. Interaction of chalcones with ct-dna by spectrophotometric analysis and theoreticalsimulations. *Química Nova*, 2016, vol. 39, no. 8, pp. 914–918. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20160114>

15. Jeyalakshmi K., Selvakumaran N., Bhuvanesh N. S. P., Sreekanth A., Karvembu R. DNA/protein binding and cytotoxicity studies of copper(II) complexes containing N,N0,N00-trisubstituted guanidine ligands. *RSC Advances*, 2014, vol. 4, no. 33, pp. 17179–17195. <https://doi.org/10.1039/c4ra01459f>

Информация об авторах

Королевич Виолетта Михайловна – магистр биол. наук. Полесский государственный университет (ул. Днепровской флотилии, 23, 225710, г. Пинск, Брестская область, Республика Беларусь). E-mail: Violetta.Korolevich@mail.ru

Паулина Блажинска – магистр хим. наук, аспирант. Лодзинский технический университет (ул. Стефановски, 4/10, 90-924, Лодзь, Польша). E-mail: Paulina.blazinska@edu.p.lodz.pl

Анна Сыкула – канд. хим. наук, доцент. Лодзинский технический университет (ул. Стефановски, 4/10, 90-924, Лодзь, Польша). E-mail: Anna.sykula@p.lodz.pl

Елизавета Лодыга-Хруцинска – д-р хим. наук, профессор. Лодзинский технический университет (ул. Стефановски, 4/10, 90-924, г. Лодзь, Польша). E-mail: Elalodyg@p.lodz.pl

Information about the authors

Violetta M. Korolevich – Master of Biology. Polesky State University (23, Dneprovskaya Flotiliya Str., 225710, Pinsk, Republic of Belarus). E-mail: Violetta.Korolevich@mail.ru

Paulina Blazińska – Master of Chemistry, Postgraduate student. Lodz University of Technology (4/10, Stefanowskii Str., 90-924, Lodz, Poland). E-mail: paulina.blazinska@edu.p.lodz.pl

Anna Sykula – Ph. D. (Chem.), Assistant Professor. Lodz University of Technology (4/10, Stefanowskii Str., 90-924, Lodz, Poland). E-mail: anna.sykula@p.lodz.pl

Elżbieta Lodyga-Chruscińska – D. Sc. (Chem.), Professor. Lodz University of Technology (4/10, Stefanowskii Str., 90-924, Lodz, Poland). E-mail: elalodyg@p.lodz.pl