



UDC 547.22.541.127

SUPEROXIDE ANION CONTRIBUTION IN THE INHIBITION OF RADICAL CHAIN OXIDATION OF CUMENE BY POLYPHENOLS

Irina V. Efimova*, Yosip O. Opeida

*L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, 50, Kharkivs'ke shose, c. Kyiv, 02155, Ukraine**Received 6 November 2024; accepted 21 February 2024; available online 15 April 2025*

Abstract

Antioxidants of the phenolic type are able to prevent the cytotoxic effect of reactive oxygen species. Therefore, questions regarding the behavior of active oxygen formations and mechanisms that prevent their toxic effect in the presence of phenolic inhibitors remain relevant. The purpose of the study is to compare the action of different types of phenolic antioxidants in the presence of superoxide anion in the processes of radical-chain oxidation by molecular oxygen. The research was carried out using gas volumetric, spectrophotometric and electrochemical methods. The effect of phenolic antioxidants in the radical-chain oxidation of isopropylbenzene initiated by azodiisobutyronitrile in the presence of an anion-oxygen radical by C-H was considered. The effect of reducing the effectiveness of inhibitors in the presence of oxygen radical anion was revealed. Possible mechanisms of superoxide anion participation in radical chain oxidation were analyzed. A conclusion was made regarding the effectiveness of antioxidant action in the reaction of radical-chain oxidation along C-H bonds with the participation of peroxy radicals. It can significantly decrease in the presence of superoxide radical anion in the reaction system. The degree of reduction depends on the chemical structure of the antioxidant.

Key words: reactive oxygen species; radical chain oxidation; phenolic antioxidants.

ВНЕСОК СУПЕРОКСИД АНІОНУ В ІНГІБУВАННЯ РАДИКАЛЬНОГО ЛАНЦЮГОВОГО ОКИСЛЕННЯ КУМОЛУ ПОЛІФЕНОЛАМИ

Ірина В. Єфімова, Йосип О. Опейда

Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України, Харківське шосе, 50, місто Київ, 02155, Україна

Анотація

Антиоксиданти фенольного типу здатні попереджати цитотоксичну дію активних форм кисню. Тому питання стосовно поведінки активних кисневих утворень і механізмів, що запобігають їх токсичній дії в присутності фенольних інгібіторів, залишаються актуальними. Ціллю дослідження є порівняння дії різних типів фенольних антиоксидантів в присутності супероксид-аніону в процесах радикально-ланцюгового окиснення молекулярним киснем. Дослідження проводили за допомогою газоволюметричного, спектрофотометричного та електрохімічного методів. Розглянуто дію фенольних антиоксидантів у радикально-ланцюговому ініційованому азодіізобутиронітрилом окисненні ізопропілбензолу у присутності аніон-радикалу кисню за С-Н. Виявлено ефект зниження ефективності дії інгібіторів у присутності аніон-радикалу кисню. Проаналізовано можливі механізми участі супероксид-аніону в радикально-ланцюговому окисненні. Зроблено висновок стосовно ефективності дії антиоксидантної в реакції радикально-ланцюгового окиснення по С-Н зв'язках за участі пероксильних радикалів. Вона може суттєво зменшитися при наявності в реакційній системі супероксид аніон радикала. Ступінь зменшення залежить від хімічної будови антиоксидантної.

Ключові слова: активні форми кисню; радикально-ланцюгове окиснення; фенольні антиоксиданти.

*Corresponding author: e-mail: anjuta.efimova@gmail.com

© 2025 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v33i1.314746

Вступ

Антиоксиданти в біологічних системах виконують ряд важливих функцій, включаючи захист від окиснювального пошкодження та участь в основних сигнальних шляхах клітин. Багато біохімічних процесів в організмі протікають за участі активних форм кисню (АФК) — пероксиду водню, супероксид-аніону і вільних радикалів, таких як гідроксильний та пероксильний [1–3]. Ці частинки мають високу реакційну здатність і можуть пошкоджувати клітини, викликаючи ланцюгові реакції, наприклад, перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), що протікає в біологічних мембранах. Ініціювати ПОЛ можуть супероксид-аніон радикал $O_2^{\cdot-}$, гідропероксильний радикал HO_2^{\cdot} , гідроксильний радикал $\cdot OH$, синглетний кисень 1O_2 та пероксид водню H_2O_2 . Описано шляхи їх утворення, природа цитотоксичності, яка полягає в окисному пошкодженні ліпідів, ферментів і нуклеїнових кислот [4].

Антиоксиданти фенольного типу здатні попереджати цитотоксичну дію активних форм кисню. Тому питання стосовно поведінки подібних кисневих сполук і механізмів, що запобігають їх токсичній дії в присутності фенольних інгібіторів, залишається актуальним [5–8].

Вважається, що вільно-радикальні процеси відіграють важливу роль під час зараженні COVID-19 [5]. Відтак останнім часом зростає увага до антиоксидантів у лікуванні COVID-19, здатних зупинити запалення, з метою «гасіння» цитокінової «бурі», викликаній активними формами кисню [6]. Природні та синтетичні антиоксиданти, такі як водо- та жиророзчинні вітаміни, флаваноїди, поліфеноли, антоціани та ін., добре зарекомендували себе в практиці клінічних досліджень грипу, пневмонії, серцевих захворювань. Тому їх використання, скоріше за все, підвищить ефективність дії препаратів у комплексному підході до лікування коронавірусу і його нових модифікацій. Значний потенціал для запобігання респіраторної вірусної інфекції мають поліфеноли [7–8]. Поліфеноли можуть посилити протизапальний та антиоксидантний захист організму від вірусної інфекції, а також блокуванням клітинних рецепторів запобігти проникненню вірусу та його реплікації в клітини-господарі. Вивчається їх роль у антиоксидантному захисті та посиленні імунної системи хворих на COVID-19 [9–11]. Про противірусну

активність поліфенолів повідомляється в роботах [12–14]. Основним методом захисту біологічних систем людини від окиснення є використання специфічних харчових добавок або лікарських засобів, які гальмують цей процес [15].

Часто окремих антиоксидант навіть у великих кількостях не такий ефективний, як комплекс антиоксидантів у певних пропорціях. Відзначимо, що найбільш виражені властивості можливі у комплексів, розроблених з використанням антиоксидантів із декількома механізмами дії, і більш того, за присутності активних кисневих частинок, наприклад, *O*-центрованих радикалів [16]. Так, раніше нами було виявлено, що супероксид-аніон у ряді випадків посилює гальмівну дію на процес ініційованого радикально-ланцюгового окиснення вуглеводнів, а період індукції лінійно залежить від концентрації $O_2^{\cdot-}$ [16; 17].

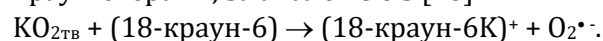
Супероксид-аніон – продукт одноелектронного відновлення молекулярного кисню – присутній майже в усіх клітинних компонентах. Він має достатньо складну хімічну будову, проявляючи себе як окисник, відновник, або нуклеофіл. Але головна особливість реакцій за його участю – утворення вільних радикалів [18–20]. Отже, для вирішення проблеми біоокиснення важливо розглянути роль $O_2^{\cdot-}$ як медіатора процесів радикально-ланцюгового окиснення.

Представлене дослідження присвячене порівнянню дії фенольних антиоксидантів, що належать до типів 1-OH (іонол), 1,2-(OH)₂ (кверцетин) та 1,2,3-(OH)₃ (етилловий етер галлової кислоти) в присутності супероксид-аніону у процесах радикально-ланцюгового окиснення молекулярним киснем.

Реакція окиснення кумолу молекулярним киснем у присутності азодіізобутіронітрилу (АІБН) як ініціатора була нами обрана модельною, бо в даному випадку вивчено всі її елементарні стадії і встановлено, що саме пероксильні ROO^{\cdot} -радикали забезпечують продовження процесу (тиск кисню складає 1 атм) [16].

Експериментальна частина

Супероксид-аніон отримували реакцією комплексоутворення супероксиду калію KO_2 з краун-етерами, за аналогією з [16]:



Як розчинник використовували диметилсульфоксид (ДМСО), в якому

супероксид-аніон є стабільним протягом тривалого часу.

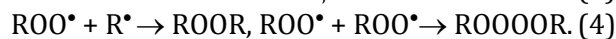
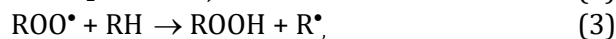
Очищення ДМСО, АІБН, кумолу, розрахунок швидкості окиснення проводили згідно з методиками, описаними у [16]. У роботі був використаний супероксид калію KO_2 марки ЧДА. 18-краун-6-поліетер у вигляді комплексу з ацетонітрилом був очищений, як описано в [16].

Розчин краун-етеру з KO_2 заданої концентрації готували аналогічно до [17]. Час досягнення рівноваги встановлений кондуктометричним методом і становить від 6 до 24 годин в залежності від концентрації вихідних компонентів. Наявність супероксид-аніону $\text{O}_2^{\cdot-}$ була підтверджена якісною реакцією з тетразолієвим синім, а також спектрофотометрично (248–250 нм) [16]. Вимірювання кількості поглиненого кисню під час реакції проводили наступним чином. У реактор з наважкою АІБН додавали 1 мл кумола, потім 1 мл розчину краун-етеру з KO_2 , витриманого до встановлення стаціонарної концентрації іонів, який розбавляли до необхідної концентрації розчинником. Для «холостого» досліду замість зазначеного розчину додавали аліквоти ДМСО того ж об'єму. Потім вимірювали кількість поглиненого кисню в часі за зміною його об'єму за постійного парціального тиску кисню 760 мм. рт. ст. З отриманих кінетичних кривих у координатах $V(\text{O}_2) = f(t)$ величину періоду індукції визначали графічно, шляхом екстраполювання прямолінійних ділянок кінетичних кривих до їх перетину, потім з точки перетину опускали перпендикуляр на вісь абсцис і визначали значення періоду індукції як відрізок, що відсікається на осі часу. Швидкість поглинання кисню $W_{[\text{O}]}$ досліджуваню системою визначали за

тангенсом кута нахилу кінетичної кривої в координатах $V(\text{O}_2) = f(t)$ [16; 18]. Умови проведення дослідів: $[\text{O}_2^{\cdot-}] = [\text{Ph}(\text{OH})_x] = 1.38 \cdot 10^{-3}$ моль/л, ДМСО, 75 °С.

Результати та їх обговорення

Для оцінки ефективності антиоксидантів, що сповільнюють окиснення органічних сполук по С-Н зв'язках, використовують алкіларени, в яких такі зв'язки в бензольному положенні є доволі слабкими (75–85 ккал/моль), що дозволяє проводити процес окиснення молекулярним киснем за невисоких температур. Прикладом таких сполук є кумол з енергією гомолітичної дисоціації 84.5 ккал/моль [16; 20]. Радикально-ланцюгове окиснення кумолу (RH) в присутності ініціатора описується схемою



Після додавання сполук фенольного типу швидкість радикально-ланцюгового окиснення зменшується, а за певної концентрації антиоксиданту реакція зупиняється, і лише після періоду індукції реакція розвивається та швидкість її виходить на певний стаціонарний рівень. Однією з найбільш поширених оцінок ефективності інгібітору є величина періоду індукції [16]. Результати вимірювання об'єму поглиненого під час окиснення кумолу кисню в часі, що охоплював період індукції та вихід з періоду індукції на стаціонарну швидкість окиснення, представлені на рис. 1–4. А також у табл. 1 приведені періоди індукції (τ) окиснення кумолу в присутності $\text{O}_2^{\cdot-}$ та фенольних сполук.

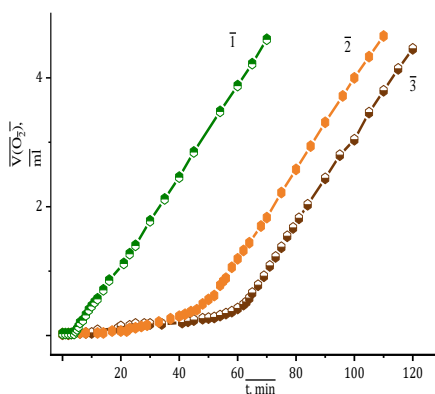


Fig. 1. Kinetic curves of the oxidation process of cumene in the presence of substrates: 1 - superoxide anion, 2 - superoxide anion and ionol, 3 - ionol

Рис.1. Кінетичні криві процесу окиснення кумолу в присутності субстратів: 1 - супероксид-аніон, 2 - супероксид-аніон та іюнол, 3 - іюнол

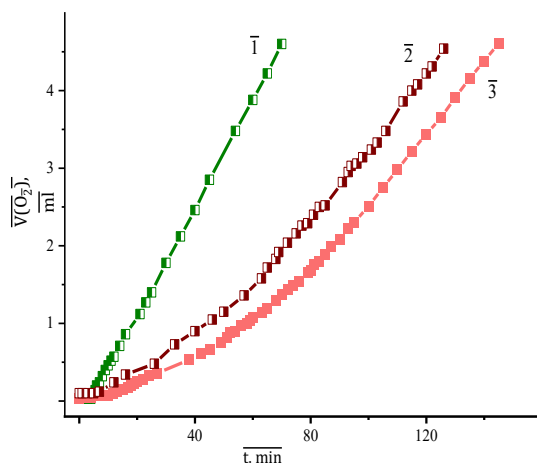


Fig. 2. Kinetic curves of the oxidation process of cumene in the presence of substrates: 1 - superoxide anion, 2 - superoxide anion and quercetin, 3 - quercetin
Рис.2. Кінетичні криві процесу окиснення кумолу в присутності субстратів: 1 - супероксид-аніон, 2 - супероксид-аніон і кверцетин, 3 - кверцетин

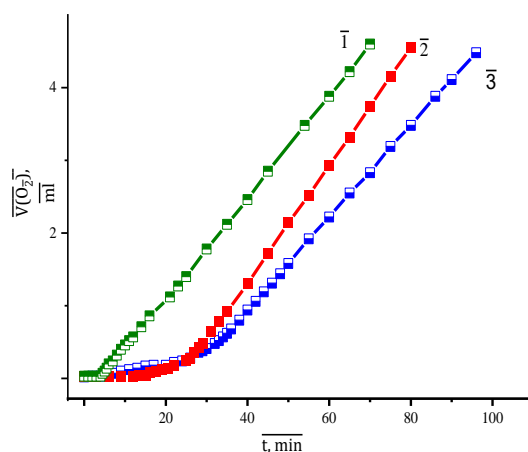


Fig.3. Kinetic curves of the oxidation process of cumene in the presence of substrates: 1 - superoxide anion, 2 - superoxide anion and ethyl gallic acid ester, 3 - ethyl gallic acid ester
Рис.3. Кінетичні криві процесу окиснення кумолу в присутності субстратів: 1 - супероксид-аніон, 2 - супероксид-аніон та етиловий етер галлової кислоти, 3 - етиловий етер галлової кислоти

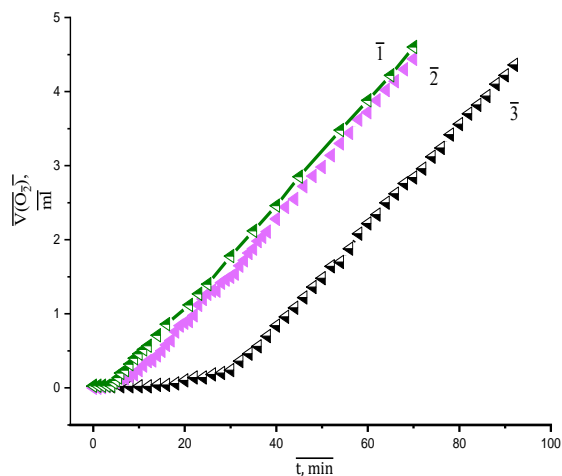
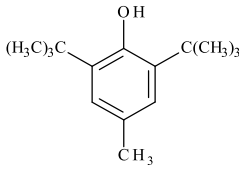
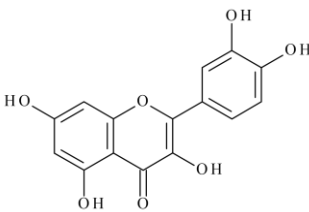
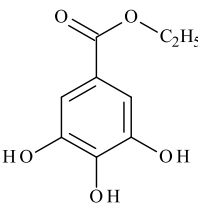
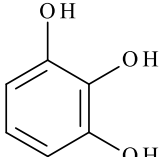


Fig.4. Kinetic curves of the oxidation process of cumene in the presence of substrates: 1 - superoxide anion, 2 - superoxide anion and pyrogallol, 3 - pyrogallol
Рис.4. Кінетичні криві процесу окиснення кумолу в присутності субстратів: 1 - супероксид-аніон, 2 - супероксид-аніон і пірогалол, 3 - пірогалол

Induction periods (τ) of cumene oxidation in the presence of $O_2^{\cdot -}$ and phenolic compounds, superoxide anion in the system KO_2 -18-crown-6 in DMSO, $[AIBN] = 2 \cdot 10^{-2}$ mol/l, $[KO_2] = 1.38 \cdot 10^{-3}$ mol/l, $[18\text{-crown-6}] = 1.6 \cdot 10^{-3}$ mol/l, $75^\circ C$

Таблиця 1

Періоди індукції (τ) окиснення кумолу в присутності $O_2^{\cdot -}$ та фенольних сполук, супероксид-аніон в системі KO_2 -18-краун-6 в ДМСО, $[AIBN] = 2 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[KO_2] = 1.38 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $[18\text{-краун-6}] = 1.6 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $75^\circ C$

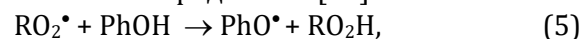
Реагент	Ph (OH) _x	Ku + O ₂ ^{·-}
 іюнол	55.3	43.2
 кверцетин	28.5	43.6
 етиловий етер галлової кислоти	25.2	23.1
 пірогаллол	30	33

Участь фенольних сполук в інгібуванні радикально-ланцюгового окиснення.

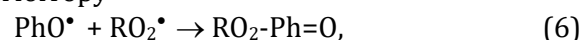
Вільні радикали можуть реагувати з багатьма сполуками, що містяться в клітинах, за різними механізмами – переміщення електрону до чи від радикала з отриманням відповідних іонів; відщеплення атома водню з утворенням нових радикалів та ймовірністю ланцюгового механізму; утворення хелатних комплексів з d-металами; протонізація вільних радикалів з накопиченням іон-радикалів; реакції приєднання, диспропорціонування, самоанігіляції тощо [2; 21; 22].

Підвищена стабільність антиоксидантних радикалів пов'язана з резонансною делокалізацією структур, які містять фенольне ядро, чи просторовим екрануванням реакційного центру об'ємними замісниками [21; 23]. Більшість поліфенольних сполук, як природних, так і синтетичних, мають антиоксидантні властивості завдяки

наявності в їх молекулах гідроксильних груп [20;23]. У нашому випадку, в присутності фенольних сполук утворені в реакції радикально-ланцюгового окиснення кумолу пероксирадикали кумолу обривають ланцюги внаслідок реакції з атомом водню, що легко відщеплюється, наприклад, фенольної гідроксигрупи, з утворенням гідропероксидів і фенокисильних радикалів [19]:

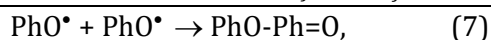


які в свою чергу швидко рекомбінують з пероксирадикалами з утворенням малоактивних продуктів. Якщо переважаючою буде реакція та не відбувається регенерація інгібітору



то ефективність інгібітору, яка визначається через кількість радикалів ROO^{\cdot} (в цьому випадку 2 радикали), що «гинуть» на одній молекулі антиоксиданта і визначена тривалістю періоду індукції, буде найвищою.

У випадку, коли домінує реакція

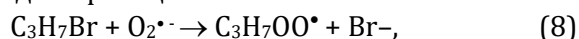


і на одній молекулі антиоксиданту гине 1 радикал RO_2^\bullet , вона буде вдвічі нижчою. За даними табл. 1 ми спостерігаємо, що період індукції іонулу, в якого лише одна група OH, є набагато довшим, ніж у двох інших, де наявність у фенольних кільцях додаткових OH-груп робить їх схильнішими до реакцій саме з утворюваними радикалами фенокисьного типу за реакцією (7). Однак в обох випадках (6), (7) ми маємо на увазі утворення хіноїдних сполук: $\text{RO}_2\text{-Ph=O}$, PhO-Ph=O .

Участь $\text{O}_2^{\cdot-}$ в радикально-ланцюговому окисненні кумола.

Що саме інгібує чи не інгібує краун-етер? Можна очікувати, що пероксильні радикали, які утворюються після відриву H-атома від кільця, обриватимуть ланцюг з набагато вищою константою швидкості, ніж третинні кумільні пероксирадикали, які мають найнижчі з відомих пероксильних радикалів константи швидкості обриву ланцюгів. Тут діятиме не механізм інгібування, а механізм сумісного окиснення з перехресним обривом ланцюгів. Такий механізм зокрема діє у випадку, коли супероксид-радикал взаємодіє з *n*-бромідом пропану.

Участь $\text{O}_2^{\cdot-}$ в процесі інгібування радикально-ланцюгового окиснення спостерігається під час введення пропілброміду в систему кумол – ДМСО: супрамолекулярна сполука утворюється завдяки реакції

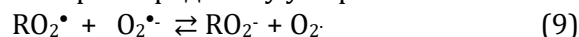


аналогічно до описаної в літературі [16] взаємодії $\text{O}_2^{\cdot-}$ з бутілбромідом. Водночас утворюється первинний пероксильний радикал $\text{C}_3\text{H}_7\text{OO}^\bullet$, константа швидкості обриву ланцюгів яким на 4 порядки вища, ніж для теоретичного кумільного пероксильного радикала, що природно призводить до зниження швидкості окиснення кумолу. Тобто тут сповільнення реакції відбувається завдяки перехресному обриву ланцюгів різними пероксильними радикалами.

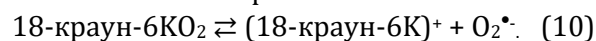
Як показують дані рис. 1–3, додавання в систему супероксид-аніону обумовлює появу невеликого інгібуючого ефекту. Спеціальними дослідженнями показано, що введення одного краун-етеру в кількості, що дорівнює його вмісту в доданому комплексі, не викликає інгібуючого ефекту.

Наявність інгібування свідчить, що радикали, які ведуть ланцюг, виводяться з

ланцюгового процесу. Найімовірніше це відбувається за описаною в літературі [16; 20] реакцією одноелектронного відновлення алкілпероксирадикалу у пероксианіон:



Невеликий (3–7 хв) період індукції під час додавання CrownKO_2 може бути пояснений часом встановлення рівноваги



Спільна участь фенольних сполук і $\text{O}_2^{\cdot-}$ в радикально-ланцюговому окисненні.

Як показують дані табл.1, у присутності $\text{O}_2^{\cdot-}$ та іонулу період індукції в 1.3 рази нижчий, ніж у присутності тільки іонулу, для кверцетину – в 1.6, для етилового етеру галової кислоти – в 1.1, для пірогалолу – в 9 разів.

За присутності одночасно фенольних сполук і $\text{O}_2^{\cdot-}$ в системі можуть протікати кілька конкурентних реакцій: обрив RO_2^\bullet -радикалів фенольною сполукою, обрив RO_2^\bullet -радикалів $\text{O}_2^{\cdot-}$ та взаємодія $\text{O}_2^{\cdot-}$ з фенольним антиоксидантом. Залежно від активності фенольної сполуки по відношенню до RO_2^\bullet -радикалів і $\text{O}_2^{\cdot-}$ результат буде різним.

Перша стадія – відрив H-атома від фенольної групи OH. За відсутності супероксид-аніону, в подальшому до утвореного фенокисьного радикалу може приєднатися або пероксильний або фенокисьний радикал з утворенням сполук, не активних в реакціях з пероксильним радикалом. У випадку присутності в системі супероксид-аніона показано, що в реакціях з супероксид-аніон радикалом фенольні антиоксиданти виступають як донори протонів (тобто є кислотами Бренстеда). Константи швидкості взаємодії для фенольних антиоксидантів з супероксид-аніон радикалом співрозмірні та знаходяться в інтервалі $6.8 \cdot 10^4 \div 11.0 \cdot 10^4$ л/моль·с, зокрема вона складає для *трет*-бутилгідрокситолуолу $11.0 \cdot 10^4$, кверцитину – $7.6 \cdot 10^4$, галової кислоти – $7.7 \cdot 10^4$ л/моль с. Тобто можна заключити, що електронні властивості OH-групи, які впливають на реактивність молекули в реакції з супероксид-аніоном, залежать лише від присутності замісників в *орто*-положенні до цієї групи [20; 23]. В цьому випадку зменшення періоду індукції пояснюється тим, що супероксид-аніон виводить частину молекул антиоксиданта з реакції.

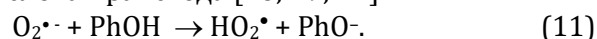
З іншого боку [18], відомо, що фенокисьні радикали, які утворюються під час відщеплення атома водню від молекули фенолу, взаємодіють з супероксид-аніоном за

двома паралельними механізмами: приєднання $O_2^{\cdot-}$ в орто- або пара-положенні фенокисьного радикалу з подальшим перегрупованням і можливим розкриттям кільця та перенесення електрона з $O_2^{\cdot-}$ на фенокисьний радикал з утворенням O_2 і фенолят-іона. Причому внесок другої реакції залежить від редокс-потенціалу фенокисьного радикалу. Константа швидкості взаємодії фенокисьного радикалу з супероксид-аніоном становить близько $1 \cdot 10^9$ моль $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$.

Загалом супероксид-аніон може реагувати з фенолами за двома механізмами.

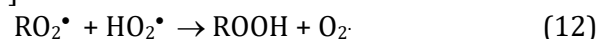
Хімічна реакція з переносом протона

Це основний механізм реакції між монофенолами й $O_2^{\cdot-}$ в апротонних розчинниках (ДМФА, ДМСО), і це найпростіша ситуація, оскільки стосується тільки одного ОН [16; 21]. Механізм включає перенесення протона між $O_2^{\cdot-}$, що діє як слабка основа, і фенольною сполукою (PhOH), що діє як кислота Бранстеда [16; 19; 21]

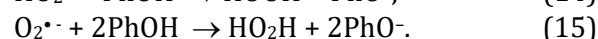
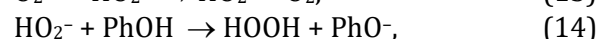
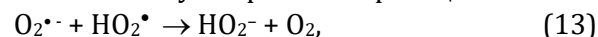


Утворений гідропероксильний радикал HO_2^{\cdot} може вступати в реакцію обриву ланцюга

з пероксильним радикалом за механізмом [19; 21]:



У цьому випадку ефективність антиоксиданта залишиться високою. До її зниження можуть призвести реакції



За реакцією (13) із системи вилучаються молекули антиоксиданта, що беруть участь у реакції обриву ланцюгів, які ведуть *O*-центровані радикали, в тому числі й пероксильні. Таким чином, частина молекул антиоксиданту виводиться зі сфери реакцій з пероксильними радикалами.

Висновки

Ефективність дії антиоксиданту в реакції радикально-ланцюгового окиснення по С-Н зв'язках за участі пероксильних радикалів, яка визначається через період індукції процесу, може суттєво зменшитися за наявності в реакційній системі супероксид-аніон радикала. Ступінь зменшення залежить від хімічної будови антиоксиданту.

References

- [1] Halliwell, B., Gutteridge, J.M. (2015). Free radicals in biology and medicine, 5th edn. *Oxford University Press*, Oxford. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001>
- [2] Ingold, K. U., Pratt, D. A. (2014). Advances in radical-trapping antioxidant chemistry in the 21st century: a kinetics and mechanisms perspective. *Chemical reviews*, 114(18), 9022–9046. <https://doi.org/10.1021/cr500226n>
- [3] Lushchak, V. I. (2015). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. *Ukr. Biochem. J.*, 87(6), 11–18. <https://doi.org/10.15407/ubj87.06.011>
- [4] Denisov, E., Afanas'ev, I. (2005). *Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology*. CBC Taylor & Francis Group. Boca Raton-London-New York-Singapore.
- [5] Yelins'ka, A. M., Akimov, O. Y., Kostenko, V. O. (2019). Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr. Biochem. J.*, 91(1), 80–856. <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080>
- [6] Solovyova, N. V., Kuznetsova, T. Y. (2015). Quantum chemical modeling of antioxidant activity of glutathione interacting with hydroxyl- and superoxide anion radicals. *Ukr. Biochem. J.*, 87(2), 156–162. <https://doi.org/10.15407/ubj87.02.156>
- [7] Kuznetsova, T. Y., Solovyova, N. V., Solovyov, V. V., Kostenko, V. O. (2017). Antioxidant activity of melatonin and glutathione interacting with hydroxyl and superoxide anion radicals. *Ukr. Biochem. J.*, 89(6), 22–30. <https://doi.org/10.15407/ubj89.06.022>
- [8] Brazhko, O. O., Zavgorodny, M. P., Kruglyak, O. S., Omeljanchik, L. O., Shapoval, G. A. (2015). Antioxidant activity of alkoxy derivatives of (quinoline-4-ylthio) carboxylic acids. *Ukr. Biochem. J.*, 87(2), 95–102. <https://doi.org/10.15407/ubj87.02.095>
- [9] Shadyro, O., Samovich, S., Edimecheva, I., Novitsky, R., Khrutskiy, V., Ihnatovich, L., Dubovik, B. (2021). Potential role of free-radical processes in biomolecules damage during COVID-19 and ways of their regulation. *Free Radical Research*, 1–27. <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.1938024>
- [10] Darenskaya, M., Kolesnikova, L., Kolesnikov, S. (2021). The Association of Respiratory Viruses with Oxidative Stress and Antioxidants. Implications for the COVID-19 Pandemic. *Current Pharmaceutical Design*, 27(13), 1618–1627. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210222113351>
- [11] El-Missiry, M. A., Fekri, A., Kesar, L. A., Othman, A. I. (2021). Polyphenols are potential nutritional adjuvants for targeting COVID-19. *Phytotherapy Research*, 35(6), 2879–2889. <https://doi.org/10.1002/ptr.6992>
- [12] Levy, E., Delvin, E., Marcil, V., Spahis, S. (2020). Can phytotherapy with polyphenols serve as a powerful approach for the prevention and therapy tool of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 319(4), E689–E708. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00298.2020>
- [13] Kamei, M., Nishimura, H., Takahashi, T., Takahashi, N., Inokuchi K., Mato T., Takahashi K. (2016). Anti-influenza virus effects of cocoa. *Journal of the Science of*

- Food and Agriculture*, 96(4), 1150–1158. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7197>
- [14] Nagai, E., Iwai, M., Koketsu, R., Sogabe, R., Morimoto, R., Suzuki, Y., Isegawa, Y. (2018). Inhibition of influenza virus replication by adlay tea. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(5), 1899–1905. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8671>
- [15] Song, J.M., Lee K.H., Seong B.L. (2005). Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antiviral Research*, 68(2), 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.06.010>
- [16] Efimova, I. V., Smirnova, O. V., Opeida, I. A., Vakhitova, L. N. (2020). [Effect of ascorbic acid and superoxide anion on the processes of inhibition of chainradical oxidation in an aprotic medium]. *Issues of Chemistry and Chemical Technology*, (4), 55–59 (in Ukrainian) <https://doi.org/10.32434/03214095202013145559>
- [17] Efimova I. V., Smirnova O. V., Shendrik T. G. (2024). Antioxidant properties of brown coal humic substances. *Naukovyi Visnyk Natsionalnoho Hirnychoho Universytetu*. (3), 116–121. <https://doi.org/10.33271/nvngu/20243/116>
- [18] Shendryk, O.M., Odariuk, V.V., Odariuk, I.D. (2018). [Radicals and chemiluminescence in the reactions of phenols with oxygen in water]. Vinnytsia, Ukraine: TOV TVORY (in Ukrainian).
- [19] Ghosh, M., Singh, K. K., Panda, C., Weitz, A., Hendrich, M. P., Collins, T. J., Sen Gupta, S. (2014). Formation of a room temperature stable FeV (O) complex: Reactivity toward unactivated C–H bonds. *Journal of the American Chemical Society*, 136(27), 9524–9527. <https://doi.org/10.1021/ja412537m>
- [20] Opeida, I. A., Sheparovych, R. B., Hrynda, Y. M., Khavunko, O. Y., Kompanets, M. O., Shendryk, A. N. (2019). Kinetics of oxidation of benzyl alcohols with molecular oxygen catalyzed by N-hydroxyphthalimide: Role of hydroperoxyl radicals. *International Journal of Chemical Kinetics*, 51(9), 679–688. <https://doi.org/10.1002/kin.21287>
- [21] Reznikov, O. H., Polumbryk, O. M., Balon, Ya. H., Polumbryk, M. O. (2014). [Pro- and antioxidant systems and pathological processes in humans], *Visnik Nacionalnoi Akademii Nauk Ukraini*, (10), 17–29 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.15407/visn2014.10.017>
- [22] Carochi, M., Ferreira, I.C.F.R. (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem. Toxicol*, (57), 15–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021>
- [23] Francenia Santos-Sánchez, N., Salas-Coronado, R., Villanueva-Cañongo, C., Hernández-Carlos, B. (2019). Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism. In E. Shalaby. *Antioxidants*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85270>