

# ХАЛКОНЫ КАК КЛЮЧ К ПРЕОДОЛЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ *HOMO* И *LUMO*

С. Н. Шахаб<sup>1)</sup>, Д. В. Горегляд<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь, siyamakshahab@mail.ru

Рассеянный склероз (РС) - хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся демиелинизацией нервных волокон, нейровоспалением и прогрессирующей нейродегенерацией. Современные методы терапии направлены на подавление иммунного ответа и замедление прогрессирования болезни, однако поиск новых многоцелевых соединений, способных воздействовать на ключевые патогенетические механизмы (окислительный стресс, воспаление, апоптоз нейронов), остается актуальным. Халконы - класс флавоноидов природного и синтетического происхождения - привлекают внимание благодаря их уникальным биологическим свойствам, включая антиоксидантную, противовоспалительную и нейропротекторную активность. Электронная структура халконов, определяемая параметрами высшей занятой (HOMO) и низшей свободной (LUMO) молекулярных орбиталей, играет ключевую роль в их взаимодействии с биологическими мишениями, что открывает новые возможности для разработки препаратов против РС [4].

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; халконы; LUMO-HOMO; нейропротекция; окислительный стресс.

## HALCONES AS THE KEY TO OVERCOMING MULTIPLE SCLEROSIS THROUGH THE LENS OF *HOMO* AND *LUMO*

S. N. Shahab<sup>1)</sup>, D. V. Goreglyad<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Dolgobrodskaya str., 23/1, 220070, Minsk, Belarus, siyamakshahab@mail.ru

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease characterized by demyelination of nerve fibers, neuroinflammation, and progressive neurodegeneration. Modern therapies are aimed at suppressing the immune response and slowing the progression of the disease, but the search for new multi-purpose compounds capable of affecting key pathogenetic mechanisms (oxidative stress, inflammation, and apoptosis of neurons) remains relevant. Chalcones, a class of flavonoids of natural and synthetic origin, attract attention due to their unique biological properties, including antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective activity. The electronic structure of chalcones, determined by the parameters of the highest occupied (HOMO) and lowest free (LUMO) molecular orbitals, plays a key role in their interaction with biological targets, which opens up new opportunities for the development of drugs against MS [4].

**Keywords:** multiple sclerosis; chalcones; LUMO-HOMO; neuroprotection; oxidative stress.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2025-1-418-421>

Рассеянный склероз – заболевание центральной нервной системы, при котором иммунные клетки атакуют миелиновую оболочку нервных волокон, приводя к демиелинизации, нарушению передачи нервных импульсов и прогрессирующей нейродегенерации. Современные методы лечения, такие как иммуномодуляторы (интерферон- $\beta$ , глатирамера ацетат) и моноклональные антитела (натализумаб), направлены на подавление иммунного ответа, однако их эффективность ограничена побочными эффектами и неспособностью восстановить поврежденный миелин. Халконы – привлекают внимание как многофункциональные агенты, способные воздействовать на несколько звеньев патогенеза РС.

Халконы представляют собой органические соединения с общей структурой 1,3-диарилпропенона. Они широко распространены в природе, встречаются в растениях, фруктах и овощах. Их биологическая активность обусловлена наличием фенольных групп, которые способствуют нейтрализации свободных радикалов и подавлению окислительного стресса. Кроме того, халконы модулируют ключевые сигнальные пути, что делает их эффективными в борьбе с воспалением и нейродегенерацией. Воспаление играет ключевую роль в патогенезе РС. Халконы ингибируют выработку провоспалительных цитокинов и снижают активность иммунных клеток, таких как микроглия и Т-лимфоциты. Это способствует уменьшению нейровоспаления и предотвращению повреждения миелиновой оболочки.

Окислительный стресс является одним из ключевых факторов прогрессирования РС. Халконы нейтрализуют реактивные формы кислорода (ROS) и повышают активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза, что защищает нейроны от повреждения. Также Халконы способствуют сохранению целостности нейронов и миелиновой оболочки, стимулируя синтез нейротрофических факторов (например, BDNF) и подавляя апоптоз.

HOMO и LUMO являются ключевыми параметрами, определяющими способность молекулы участвовать в химических реакциях. HOMO представляет собой орбиталь с наивысшей энергией, занятой электронами, а LUMO - орбиталь с наименьшей энергией, свободная для принятия электронов. Разница энергий между HOMO и LUMO (энергетическая щель) влияет на стабильность молекулы и ее способность к взаимодействию с другими молекулами, включая белки, ДНК и активные формы кислорода [4].

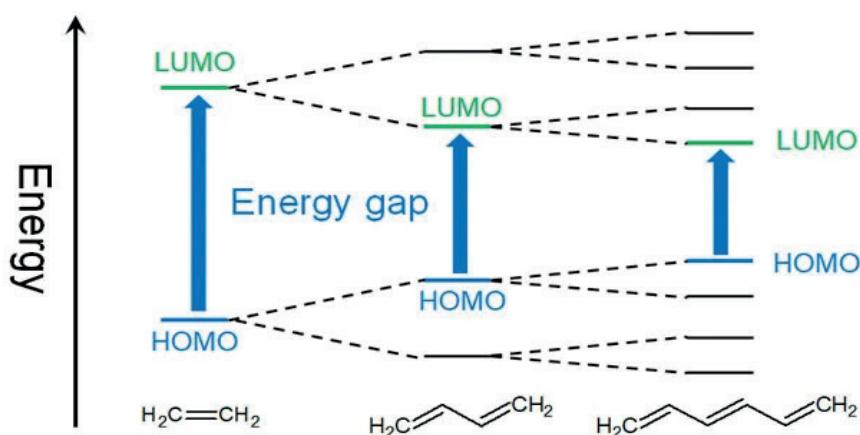


Рис. 1. HOMO и LUMO зоны

Халконы проявляют антиоксидантные свойства благодаря способности отдавать электроны или нейтрализовать свободные радикалы. Также антиоксидантные свойства халконов обусловлены их способностью нейтрализовывать реактивные формы кислорода (ROS) и азота (RNS), которые играют ключевую роль в повреждении олигодендроцитов и аксонов. Гидроксильные группы в структуре халконов действуют как доноры электронов, прерывая цепные реакции перекисного окисления липидов. Это особенно важно для защиты митохондрий нейронов, где оксидативный стресс приводит к нарушению энергетического метаболизма и апоптозу. Низкая энергия HOMO облегчает отдачу электронов, что делает халконы эффективными антиоксидантами [4]. Это особенно важно в контексте РС, где окислительный стресс играет ключевую роль в повреждении нейронов и миелиновой оболочки [1].

HOMO и LUMO также определяют способность халконов взаимодействовать с ферментами, рецепторами и сигнальными путями. Например, они могут ингибировать провоспалительные ферменты, такие как циклооксигеназа (COX) и липоксигеназа (LOX), за счет взаимо-

действия их молекулярных орбиталей с активными центрами ферментов [3]. Это подавляет выработку провоспалительных медиаторов, таких как простагландины и лейкотриены [2].

Способность халконов защищать нейроны от повреждения может быть связана с их электронодонорными свойствами, которые определяются энергией HOMO. Низкая энергия HOMO способствует стабилизации свободных радикалов и предотвращению окислительного повреждения клеточных мембран и ДНК [4]. Стереотипы о расстройствах личности могут сильно влиять на самоидентификацию и поведение людей, страдающих этими расстройствами. Постоянное ощущение стигмы и негативных обобщений может привести к заниженной самооценке, чувству стыда и изоляции. Люди начинают верить в негативные представления, что осложняет их способность обращаться за помощью и принимать свою личность [3]. В результате они могут избегать социальных взаимодействий, скрывать свои проблемы и испытывать трудности в отношениях и работе. Это подчеркивает важность разрушения стереотипов и создания поддерживающей и информированной среды [4].

Связь HOMO и LUMO с терапевтическим потенциалом халконов при РС

#### 1. Оптимизация структуры халконов:

Изучение HOMO и LUMO позволяет оптимизировать структуру халконов для повышения их биологической активности. Например, введение электронодонорных или электроноакцепторных групп в структуру халкона может изменить энергию HOMO и LUMO, что приведет к усилению антиоксидантных или противовоспалительных свойств [2].

#### 2. Улучшение биодоступности:

Энергетические параметры HOMO и LUMO также влияют на растворимость и проницаемость халконов через биологические мембранны. Это важно для повышения их биодоступности и эффективности в условиях *in vivo* [5].

#### 3. Снижение побочных эффектов:

Понимание электронной структуры халконов позволяет минимизировать их токсичность и побочные эффекты, что является важным аспектом при разработке новых лекарственных средств [2].

#### Методы исследования:

Вот несколько ключевых методов, которые могут быть применены:

##### *Синтез и химическая характеристика халконов*

– Синтез производных халконов:

– Использование реакции Клайзена-Шмидта между ацетофенонами и ароматическими альдегидами в щелочных условиях [1].

– Очистка и идентификация

– Колоночная хроматография (силикагель, элюент: гексан/этилацетат)

##### *Квантово-химический анализ*

– Метод DFT (Density Functional Theory). Метод показывает, что электронодонорные заместители (-OH, -OCH<sub>3</sub>) снижают  $\Delta E$ , усиливая антиоксидантную и противовоспалительную активность.

– Энергетический зазор  $\Delta E$  определен как разность между LUMO и HOMO.

##### *Доклинические исследования на животных моделях*

– Введение халконов перорально (10–50 мг/кг/день) на 7–21 день после иммунизации.

– Гистологический анализ:

– Окрашивание спинного мозга гематоксилином и эозином (воспаление) и Люксолом фаст блю (демиелинизация).

Таким образом, халконы, благодаря уникальному сочетанию биологической активности и электронных свойств (LUMO-HOMO), представляют собой многообещающий инструмент для борьбы с рассеянным склерозом. Их уникальные свойства, включая противовоспалительное, антиоксидантное, нейропротекторное и иммуномодулирующее действие, делают их пер-

спективными кандидатами для создания препаратов, способных не только замедлить прогрессирование РС, но и улучшить качество жизни пациентов. Дальнейшие исследования, включая компьютерное моделирование и клинические испытания, позволят раскрыть полный потенциал этих соединений и появлению новых эффективных лекарственных средств для борьбы с этим тяжелым заболеванием.

### Библиографические ссылки

1. *Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A.* Immunopathology of multiple sclerosis // *Nature Reviews Immunology*. 2015. Vol. 15, № 9. P. 545–558.
2. *Zhuang C., Zhang W., Sheng C. et al.* Chalcone: A privileged structure in medicinal chemistry // *Chemical Reviews*. 2017. Vol. 117, № 12. P. 7762–7810.
3. *Mendes-da-Silva F.J., Francisco A.F., Rodrigues C.M.* Chalcone derivatives ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating neuroinflammation // *Journal of Neuroimmunology*. 2020. Vol. 349. P. 577–586.
4. *Parthasarathi R., Subramanian V., Sathyamurthy N.* Molecular orbital studies on the antioxidant properties of chrysin and tectochrysin // *Journal of Physical Chemistry A*. 2006. Vol. 110, № 9. P. 3349–3355.
5. *Wang G., Zhang J., Liu L.* Flavonoids in neurodegeneration: Limitations and strategies to cross CNS barriers // *Current Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 28, № 33. P. 332–358.