

**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА
ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БИОАНТИОКСИДАНТОВ:
СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИЕ ФЕНОЛЫ**

Н.В. Кандалинцева
д-р хим.наук, доцент
aquaphenol@mail.ru
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
педагогический университет»
Новосибирск (Российская Федерация)

**PROMISING DIRECTIONS IN THE SEARCH FOR POLYFUNCTIONAL
BIOANTIOXIDANTS: SELENIUM-CONTAINING PHENOL**

N.V. Kandalintseva
Doctor of Chemical Sciences, Associate professor
aquaphenol@mail.ru
Novosibirsk State Pedagogical University
Novosibirsk (Russian Federation)

Аннотация. На основе анализа механизмов действия фенольных, сера- и селенсодержащих антиоксидантов обоснована перспективность направленного синтеза селенсодержащих алкилфенолов как полифункциональных антиоксидантов. По результатам пилотных исследований алкилированные фенолы с селенидными группами в заместителях эффективно ингибируют окисление липидных субстратов, *in vitro* и *in vivo* проявляют выраженные биоантиоксидантные свойства.

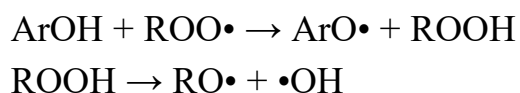
Abstract. Based on the analysis of the mechanisms of action of phenolic, sulfur- and selenium-containing antioxidants, the prospects for the targeted synthesis of selenium-containing alkylphenols as multifunctional antioxidants have been substantiated. According to the results of pilot studies, alkylated phenols with selenide groups in substituents effectively inhibit the oxidation of lipid substrates and exhibit pronounced bioantioxidant properties *in vitro* and *in vivo*.

Ключевые слова: фенольные биоантиоксиданты; селенсодержащие антиоксиданты

Key words: phenolic bioantioxidants; selenium-containing antioxidants.

Ферментативноконтролируемое окисление органических веществ молекулярным кислородом является основным источником энергии для животных организмов на нашей планете. Вместе с тем, образующиеся в этом процессе продукты неполного восстановления кислорода (так называемые активированные кислородные метаболиты, АКМ) индуцируют свободнорадикальное окисление, избыточная интенсивность которого (окислительный стресс) является универсальным патогенетическим фактором развития значительного числа заболеваний и патологических состояний. С окислительным стрессом, в частности, связаны болезни, которые по данным Всемирной организации здравоохранения относятся к 10 ведущим причинам смерти в современном мире: ишемическая болезнь сердца, инсульты, болезнь Альцгеймера, онкологические заболевания, сахарный диабет. Следует заметить, что еще в начале нынешнего века вклад данных патологий в структуру смертности был существенно ниже, а сахарный диабет и болезнь Альцгеймера в топ-10 не входили вовсе. Таким образом, в настоящее время наблюдается увеличение распространенности заболеваний, связанных с окислительным стрессом.

В системе природной защиты живых организмов от окислительного стресса важная роль принадлежит соединениям фенольного типа (токоферолы, флавоноиды и пр.), среди синтетических ингибиторов свободнорадикального окисления первую скрипку также играют фенольные антиоксиданты (дibuнол, эмоксипин, мексидол и др.). В основе антиоксидантного действия фенольных соединений (ArOH) лежит их способность инактивировать ведущие цепь окисления свободные радикалы, прежде всего пероксидные (ROO•). Между тем, фенолы не отменяют накопления в процессе окисления гидропероксидов (ROOH), разложение которых дает начало новым цепям окисления и приводит к самоускоренному развитию процесса:



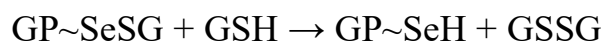
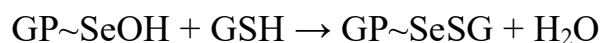
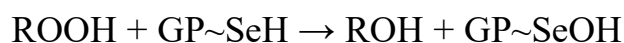
Данная проблема может быть решена дополнительным применением антиоксидантов (АО) противпероксидного действия. В качестве таковых чаще всего используют серасодержащие соединения. Сочетание фенольных и

серасодержащих групп в одной молекуле приводит к полифункциональным ингибиторам, обладающим высокой биоантиоксидантной и фармакологической активностью. Так, например для S-[3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]тиосульфата натрия (антиоксиданта ТС-13) показано наличие выраженной противовоспалительной активности, сопряженной со способностью активировать систему генов Keap-1/Nf2/ARE, а так же противоопухолевых, противотуберкулезных, хондропротекторных и геропротекторных свойств [1, 2].

В ряду химических элементов ближайшим аналогом серы является селен. В отличие от серы селен принято считать токсичным элементом: даже в следовых концентрациях раздражает слизистые, вызывает головную боль и тошноту, при действии на кожу вызывает дерматит и ожоги, концентрация селена в питьевой воде 0,4 – 0,5 мг/л вызывает отравление крупного рогатого скота. Для человека токсичность селена проявляется при суточном потреблении более 1 мг. В то же время недостаток селена в рационе (менее 5 мкг в сутки) так же негативно сказывается на здоровье: по эпидемиологическим данным дефицит селена повышает смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [3].

Биологическая роль селена обусловлена его участием в построении активных центров глутатионпероксидаз (GP) – ферментов, катализирующих восстановление органических пероксидов (ROOH) и пероксида водорода глутатионом и играющих ключевую роль в системе эндогенной защиты живых организмов от окислительного стресса.

Каталитический цикл GP хорошо изучен и может быть описан следующей последовательностью превращений:



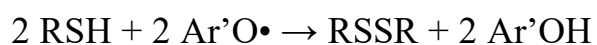
суммарно:



Практическое использование GP для терапии свободнорадикальных заболеваний оказалось малоперспективным вследствие низкой стабильности

этого фермента во внеклеточных средах и сложностью его синтеза традиционными методами генной инженерии (входящий в состав активного центра GP селеноцистеин кодируется стоп-кодом UGA). Это определило целесообразность направленного синтеза низкомолекулярных соединений с глутатионпероксидазной активностью. Наиболее известным из них на сегодняшний день, без сомнения, является 2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3(2H)-он (эбселен). Эбселен эффективно ослабляет проявления окислительного стресса *in vivo* и, несмотря на невысокую по сравнению с GP каталитическую активность, проявляет выраженные противовоспалительные, кардио- и нейропротекторные свойства при отсутствии токсических эффектов. В ряде стран, в частности в Японии и Германии, эбселен применяется в терапевтической практике [2].

Потенциальная возможность создания полифункциональных ингибиторов окислительного стресса, сочетающих антирадикальную активность с глутатионпероксидазной, обуславливает интерес исследователей к селенсодержащим производным фенольных АО. Среди последних самым известным и наиболее изученным является несомненно α -токоферол, в связи с чем его молекулу часто используют в качестве базовой для моделирования структур новых биоантиоксидантов. В работах ряда авторов описаны синтез и свойства аналогов α -токоферола, содержащих в хромановом ядре атом селена взамен кислорода. S. Kumar с соавторами провели комплексное исследование целого ряда таких соединений, в результате ими было установлено [4], что подобного рода замена кислорода на селен сопровождается снижением антирадикальной активности токоферола и подобных ему соединений, что соответствует увеличению энергии связи ArO–H. Вместе с тем, в условиях инициированного окисления в присутствии добавок N-ацетил-L-цистеина ситуация меняется, и селенсодержащие АО получают преимущество. Авторы исследования полагают, что это связано с регенерацией радикалов селенсодержащего фенольного ингибитора (Ar'O•) N-ацетил-L-цистеином (RSH):



Для «классических», не содержащих селена ингибиторов такого восстановления не происходит вследствие иного редокс-потенциала.

Нами был осуществлен синтез селенидов, диселенидов и селеносульфатов ω -(4-гидроксифенил)пропильного ряда, серосодержащие аналоги которых ранее зарекомендовали себя как эффективные АО [1]. В модельной реакции разложения гидропероксида кумола было установлено, что такие селеносодержащие фенолы существенно превосходят по противопероксидной активности серосодержащие аналоги даже в отсутствие глутатиона, цистеина и иных соединений с активными группами SH. Названные селеносодержащие АО проявляли выраженную фармакологическую активность. Так, бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселенид в условиях аллоксанового диабета у крыс проявлял гипогликемическую активность [5], а 3-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]пропионат калия демонстрировал выраженное противоопухолевое действие на линии клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 [6]. В обоих случаях серосодержащие аналоги были менее эффективны.

В модельной реакции термического автоокисления метиловых эфиров ненасыщенных жирных кислот нами было установлено, что в структурно-связанных рядах алкилфенолов с сульфидными и селенидными группами идентичные изменения в строении различным образом отражаются на антиокислительных свойствах соединений. Эффективность полифункциональных ингибиторов, как известно, зачастую определяется не столько активностью отдельных функциональных групп, сколько синергизмом их совместного действия. Это позволило предположить, что обсуждаемые различия также связаны с синергической составляющей. В этой связи мы провели исследование ингибирующей активности бинарных композиций дидодецилсульфида и дидодецилселенида с алкилфенолами разных структур, в результате было показано, что композиции с селенидом при определенном строении алкилфенолов дают существенно больший синергический эффект, нежели аналогичные с сульфидной компонентой [7]. Направленный синтез полифункциональных АО, соответствующих таким композициям – 2-додецилселенометил-5-гидрокси-2,3-дигидробензофуранов, – позволил получить новые крайне эффективные ингибиторы окисления липидных субстратов [8].

В целом, представленные выше данные свидетельствуют о несомненной перспективности поиска новых активных агентов профилактики развития и

коррекции окислительного стресса среди селенсодержащих фенольных антиоксидантов.

Библиографические ссылки

1. Кандалинцева, Н.В. Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность: Дис. ... д-ра хим. наук. – Новосибирск, 2020. – 401 с.

2. Bogatyrenko, T.N. Hydrophilic sulfur-containing antioxidant sodium 3-(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propylthiosulfate as a modulator of the activity of antitumor cytostatics and their combinations with a NO donor / T.N. Bogatyrenko, T.E. Sashenkova, U.Y. Allayarova, D.V. Mishchenko, N.V. Kandalintseva // *Russian Chemical Bulletin*. – 2022. – V. 71. – P. 517–523.

3. Меньщикова, Е.Б., Окислительный стресс: Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. – Москва: Слово, 2006. – 556 с.

4. Kumar, S. Regenerable chain-breaking 2,3-dihydrobenzo[b]selenophene-5-ol antioxidants / S. Kumar, H. Johansson, L. Engman, L. Valgimigli, R. Amorati, M.G. Fumo, G.F. Pedulli // *Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – V. 72. – P. 2583–2595.

5. Айзман, Р. И. Бис-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)селенид, обладающий антиоксидантной и гипогликемической активностью / Р.И. Айзман, А.П. Гайдарова, Н.В. Кандалинцева, Г.А. Корощенко, А.Е. Просенко, С.В. Хольшин, С.Е. Ягунов С. Е. – Пат. 2586067 РФ (2015).

6. Klyushova, L.S. Antioxidant activity of new sulphur- and selenium-containing analogues of potassium phenosan against H₂O₂-induced cytotoxicity in tumour cells / L.S. Klyushova, N.V. Kandalintseva, A.Yu. Grishanova // *Current Issues in Molecular Biology*. – 2022. – V. 44. – N 7. – P. 3131–3145.

7. Кандалинцева, Н.В. Перспективные направления поиска полифункциональных биоантиоксидантов: не изменить ли серу на селен.../ Н.В. Кандалинцева, С.Е. Ягунов, С.В. Хольшин, А.С. Олейник, А.Е. Просенко // *Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты: Междунар. конф. мол. ученых и VIII школа им. акад. Н. М. Эмануэля: Лекции и тезисы*. – Москва: РУДН, 2019. – С. 105–129.

8. Ягунов, С.Е. Полифункциональные антиоксиданты ряда 5-гидрокси-2,3-дигидробензофурана. Сообщение 2. Синтез 5-гидрокси-2-додецилселенометил-2,3-дигидробензофуранов и исследование их антиоксидантной активности в сравнении с 2-додецилтиометилзамещенными аналогами / С.Е. Ягунов, С.В. Хольшин, Н.В. Кандалинцева, А.Е. Просенко // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2018. – № 5. – С. 844–851.