

АНТИОКСИДАНТНАЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ МОНОФЕНОЛОВ**Мартинovich Г.Г.¹, Мартинovich И.В.¹, Вчерашняя А.В.¹, Зенков Н.К.²,
Меньщикова Е.Б.², Черенкевич С.Н.¹**¹Белорусский государственный университет*пр. Независимости, 4, г. Минск, 220030, РБ; e-mail: martinovichgg@bsu.by*²Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,
ул. Тимакова, 2, г. Новосибирск, 630117, РФ; e-mail: lemen@centercem.ru

Поступила в редакцию: 22.07.2019

Аннотация. В работе изучено действие новых синтетических серосодержащих монофенолов на эритроциты и опухолевые клетки. Для установления дескрипторов молекулярной структуры, характеризующих биологическую активность исследуемых соединений, использовали монофенолы структурно взаимосвязанного ряда, различающиеся длиной углеводородной цепи алкилтиосульфатного заместителя, находящегося в *para*-положении по отношению к гидроксильной группе, количеством *tert*-бутильных *ortho*-заместителей и варьированием фрагмента "S-S": 3-(3'-*tert*-бутил-4'-гидроксифенил)этилтиосульфат натрия (ТС-12), 3-(3'-*tert*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13), 3-(3'-*tert*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилсульфонат натрия (С-13), 3-(3',5'-ди-*tert*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-17). Показано, что исследуемые гидрофильные серосодержащие монофенолы увеличивают структурную устойчивость эритроцитов человека при окислительном гемолизе. Однако при действии антиоксиданта С-13, у которого в сравнении с другими монофенолами в *para*-пропильном заместителе тиосульфатная группа заменена сульфатной, повышение структурной стабильности эритроцитов при окислительном гемолизе было в несколько раз меньше в сравнении с другими антиоксидантами. Обнаружена также противоопухолевая активность ряда исследуемых монофенолов в отношении клеток карциномы гортани человека. Установлено, что ключевым дескриптором структуры новых серосодержащих антиоксидантов, определяющим токсические свойства соединений в отношении опухолевых клеток, является наличие тиосульфатной группы в *para*-пропильном заместителе соединения. Полученные результаты открывают новые возможности для развития методов противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: антиоксиданты, активные формы кислорода, эритроциты, опухолевые клетки, редокс-регуляция.

Функционирование и развитие организмов в кислородсодержащем окружении сопровождается генерацией активных форм кислорода (АФК), обладающих высокой биологической активностью. Показано участие АФК в регуляции широкого спектра биохимических и физиологических процессов, включая регенеративные и адаптационные процессы, дифференцировку клеток и апоптоз [1, 2]. Нарушение метаболизма АФК вызывает целый комплекс патофизиологических процессов и ответных реакций клетки, ведущих к развитию окислительного стресса. Поскольку защита клеток от повреждающего действия окислителей осуществляется многокомпонентной антиоксидантной системой, функционирование которой регулируется как на посттрансляционном уровне, так и на уровне экспрессии генов, коррекция метаболизма АФК с помощью фармакологических препаратов является сложной и до конца не решенной задачей.

Обнаружено, что многие природные и синтетические антиоксиданты, использование которых ориентировано на ингибирование известных окислительных процессов, часто не обладают ожидаемой клинической эффективностью при лечении и профилактике заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет окислительный стресс. Поэтому поиск и разработка эффективных средств и технологий регуляции метаболизма АФК является актуальной задачей современной медицинской биофизики.

Эффективными регуляторами клеточных редокс-процессов являются природные и синтетические фенольные антиоксиданты. Несмотря на то, что структурные особенности фенолов, определяющие их антиоксидантные свойства в модельных системах, достаточно хорошо исследованы, взаимосвязь между биологическим действием фенольных препаратов и их антиоксидантными свойствами зачастую не выявляется.

Исследования структурно взаимосвязанного ряда бифункциональных фенольных антиоксидантов, содержащих разное количество *ortho-tert*-бутильных заместителей, а также сульфатные и тиосульфатные группы в *para*-алкильных заместителях, позволили выявить соединения с выраженными противовоспалительными свойствами *in vivo* [3]. Противовоспалительный эффект серосодержащих фенольных антиоксидантов в организме определяется их действием на редокс-зависимые факторы транскрипции, включая Nrf2, транскрипционная активность которого регулируется специфическим ингибитором Keap1. Фактор Nrf2 регулирует экспрессию более 500 генов, главным образом антиоксидантных ферментов и ферментов детоксикации ксенобиотиков, в промоторных областях которых содержится регуляторная последовательность антиоксидант-респонсивного элемента (ARE) [4, 5]. Выявлено, что одним из активных синтетических индукторов сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE является фенольный антиоксидант 3-(3'-*tert*-бутил-4'-

гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13), содержащий тиосульфатную группу с лабильной S–S связью [3]. Обнаружено защитное действие ТС-13 при остром [6] и хроническом воспалении *in vivo* [7]. Показано также, что ТС-13 увеличивает выживаемость разных линий *Drosophila melanogaster* в условиях окислительного стресса, индуцированного H₂O₂ и паракватом [8].

Вместе с тем при превышении определенного порога активации Nrf2 запускается экспрессия генов, продукты которых способствуют развитию окислительного стресса. При высокой транскрипционной активности Nrf2 повышается содержание фактора транскрипции Klf9 (Kruppel-подобный фактор 9) [9]. В свою очередь, взаимодействие Klf9 с сайтами связывания ДНК изменяет экспрессию ряда белков, участвующих в регуляции метаболизма АФК, включая НАДФН-оксидазу [9]. Таким образом, фактор транскрипции Nrf2 является важным регулятором редокс-гомеостаза клеток, способным усиливать как восстановительные, так и окислительные процессы в клетках.

Нами обнаружено, что в клетках карциномы гортани человека фенольный антиоксидант ТС-13 индуцирует запрограммированную гибель клеток через митохондриально-опосредованный путь [10]. Показано также, что при действии ТС-13 наблюдается уменьшение редокс-буферной емкости, что приводит к снижению лекарственной устойчивости опухолевых клеток [11, 12]. В экспериментальной модели мышей с лимфолейкозом (Р-388) ТС-13 усиливал химиотерапевтическую активность цитостатика циклофосфана, взятого в субтерапевтической дозе, увеличивая индекс средней продолжительности жизни мышей с лейкемией со 196 до 283% по отношению к контролю [13]. При моделировании роста перевиваемой карциномы легких Льюис у мышей ТС-13 усиливал действие противоопухолевого агента доксорубина и тормозил рост опухоли [14]. Очевидно, что исследования гибридных антиоксидантов формируют основы нового направления терапии онкологических патологий с позиций коррекции редокс-баланса опухолевых клеток.

Для установления дескрипторов молекулярной структуры, характеризующих биологическую активность ТС-13, в настоящем исследовании изучено действие синтетических водорастворимых серосодержащих монофенолов структурно взаимосвязанного ряда на процессы окислительного гемолиза эритроцитов и пролиферативную активность клеток карциномы гортани человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали гидрофильные серосодержащие фенольные антиоксиданты 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)этилтиосульфат натрия (ТС-12), 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилсульфонат натрия (С-13), 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13) и 3-(3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-17), синтезированные в НИИ химии антиоксидантов (г. Новосибирск, Россия). Исследуемые соединения были получены из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола по последовательности превращений, описанной ранее [15]. Используемые антиоксиданты относятся к структурно взаимосвязанному ряду соединений и различаются длиной углеводородной цепи алкилтиосульфатного заместителя, находящегося в *пара*-положении по отношению к гидроксильной группе, количеством *трет*-бутильных *орто*-заместителей и варьированием фрагмента "S–S" (рис. 1).

В качестве тест-системы антиоксидантной активности препаратов использовали эритроциты человека. Эритроциты выделяли из крови здоровых доноров. Лейкоцитарный слой и плазму крови отделяли после восьмиминутного центрифугирования при 1500 об/мин. Оставшиеся эритроциты ресуспендировали три раза в фосфатно-солевом буфере (рН 7,4), содержащем 10 мМ Na₂HPO₄/KH₂PO₄, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 5 мМ D-глюкозы. Осаждение эритроцитов проводили центрифугированием при 1500 об/мин в течение 8 мин.

Влияние антиоксидантов на структурную устойчивость эритроцитов оценивали путем сравнения доли неразрушенных клеток при окислительном гемолизе в присутствии и в отсутствие исследуемых соединений. Гемолиз проводили в фосфатно-солевом буфере при температуре 37°C путем добавления хлорноватистой кислоты (НОСl) в концентрации 0,2 мМ к суспензии эритроцитов. При определении влияния антиоксидантных препаратов на гемолиз эритроцитов исследуемое соединение вводили в суспензию клеток за 5 мин до добавления

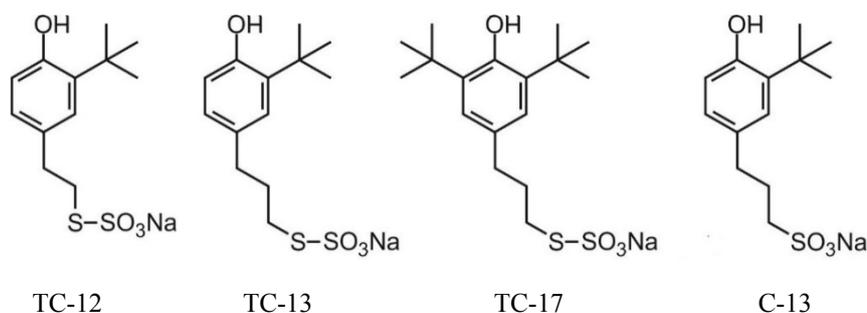


Рисунок 1. Структурные формулы гидрофильных серосодержащих фенольных антиоксидантов

НОСІ. Антиоксидантный эффект (I_A) определяли как долю неразрушенных эритроцитов, выраженную в процентах, по формуле:

$$I_A = \frac{I - I_0}{1 - I_0} \cdot 100,$$

где I – отношение оптической плотности суспензии эритроцитов после гемолиза к оптической плотности до добавления хлорноватистой кислоты в присутствии антиоксиданта; I_0 – отношение оптической плотности суспензии эритроцитов после гемолиза к оптической плотности суспензии эритроцитов до добавления хлорноватистой кислоты в отсутствие антиоксиданта. Оптическую плотность измеряли на длине волны 640 нм с использованием компьютеризированного спектрофлуориметра СМ 2203 научно-производственного центра «СОЛАР» (Минск, Беларусь).

Для оценки противоопухолевой активности соединений использовали культуру клеток эпидермоидной карциномы гортани человека линии НЕР-2. Клетки линии НЕР-2 культивировали в среде MEM (“Sigma”, USA) с добавлением 8-10 % эмбриональной бычьей сыворотки и гентамицина (80 мг/л) в CO₂-инкубаторе (5 % CO₂) при температуре 37 °С. Для определения влияния препаратов на пролиферативную активность опухолевых клеток исследуемое соединение в растворе объемом 5 мкл (разведение 1:1000) добавляли в чашки Петри через сутки после пересева клеток. Подсчет клеток проводили через трое суток культивирования. При оценке противоопухолевой активности препарата определяли долю выживших клеток по отношению к контролю. Полученные данные представлены как средние значения плюс-минус стандартное отклонение среднего для 3 независимых экспериментов. Достоверность значений определяли с помощью t-критерия Стьюдента, принимая различия достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании эритроциты человека использовали в качестве специфической клеточной тест-системы, в которой отсутствует ряд мишеней действия фенолов, таких как белки митохондрий и белки сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE. С целью сравнения антиоксидантных эффектов ТС-13 и структурно близких соединений изучено их действие на процессы окислительного гемолиза эритроцитов.

Показано, что ТС-13 в микромолярных концентрациях снижает скорость окислительного гемолиза эритроцитов (рис. 2а), что свидетельствует об увеличении структурной стабильности эритроцитов в присутствии антиоксиданта. С ростом концентрации ТС-13 происходит уменьшение доли гемолизированных эритроцитов (рис. 2б). Как видно из представленного вида кривой «доза-эффект» максимальное защитное действие антиоксиданта наблюдается в концентрации 100 мкмоль/л и выше. Протекторный эффект при окислительном гемолизе наблюдался также и при действии структурно близких с ТС-13 гидрофильных фенольных антиоксидантов (рис. 3).

Изменение структуры монофенольного серосодержащего антиоксиданта ТС-13 путем уменьшения длины углеводородной цепи (ТС-12), либо путем введения дополнительных метильных групп (ТС-17) не привело к значительным изменениям протекторных свойств соединений при окислительном гемолизе. Однако при действии антиоксиданта С-13, у которого в сравнении с ТС-13 в *para*-пропильном заместителе тиосульфатная группа заменена сульфатной, повышение структурной стабильности эритроцитов при окислительном гемолизе было в несколько раз меньше в сравнении с другими антиоксидантами. Таким образом, можно предположить,

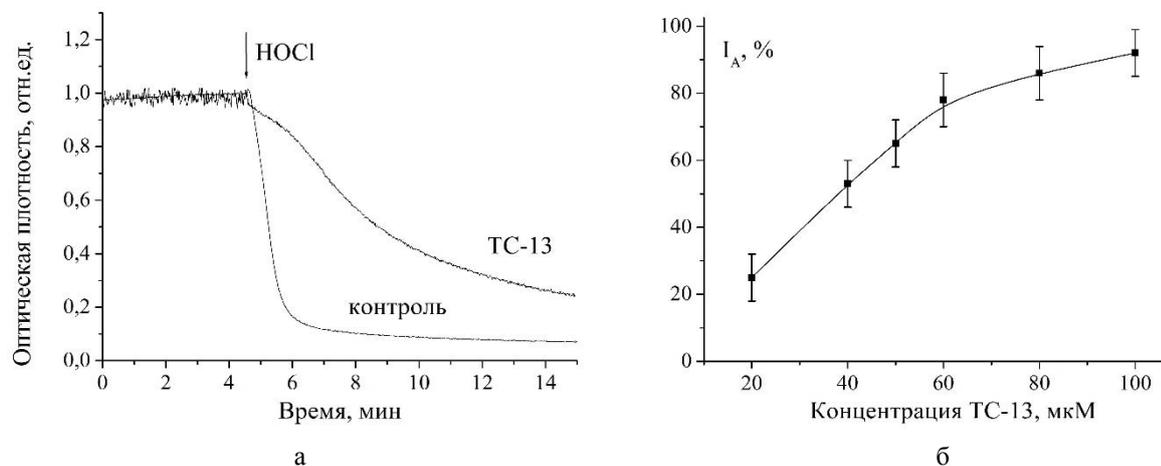


Рисунок 2. Влияние антиоксиданта ТС-13 на скорость гемолиза эритроцитов: а – концентрация антиоксиданта 20 мкМ; б – зависимость антиоксидантного эффекта ТС-13 от концентрации

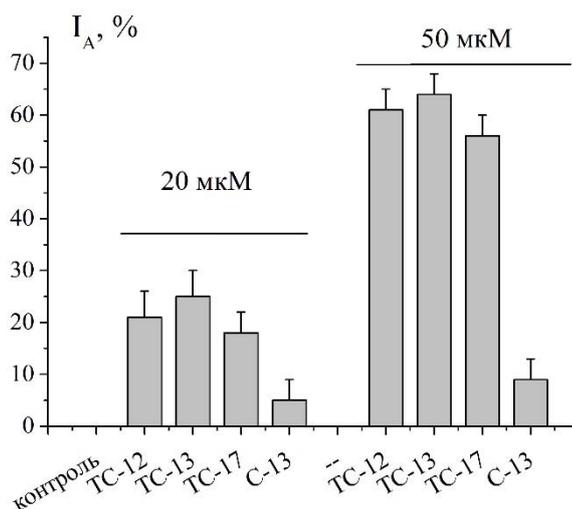


Рисунок 3. Доля негемолизированных эритроцитов в присутствии антиоксидантов

что наличие тиосульфатной группы в *para*-пропильном заместителе является одним из главных дескрипторов молекулярной структуры, определяющих эффективность действия синтетических монофенольных соединений на структурную стабильность эритроцитов.

Аналогичная зависимость биологического действия гидрофильных фенольных антиоксидантов от особенностей молекулярной структуры наблюдалась при действии на опухолевые клетки. Все исследуемые препараты, за исключением С-13, в микромолярных концентрациях приводили к снижению числа клеток в культуре (рис. 4). Гидрофильные фенольные антиоксиданты, молекулярная структура которых отличалась от ТС-13 длиной углеводородной цепи (ТС-12) и количеством *tert*-бутильных орто-заместителей (ТС-17), проявляли более выраженное токсическое действие в отношении клеток карциномы гортани.

Таким образом, структурные особенности, определяющие противоопухолевую активность гидрофильных серосодержащих фенольных антиоксидантов, связаны с наличием тиосульфатной группы в *para*-пропильном заместителе соединения. При этом фенольные антиоксиданты, содержащие тиосульфатную группу, проявляют не только противоопухолевую активность, но также повышают структурную устойчивость эритроцитов в условиях индуцированного окислительного стресса.

Полученные нами результаты открывают новые возможности для развития методов противоопухолевой терапии. Специфичность редокс-регуляции в опухолевых клетках позволяет рассматривать антиоксиданты

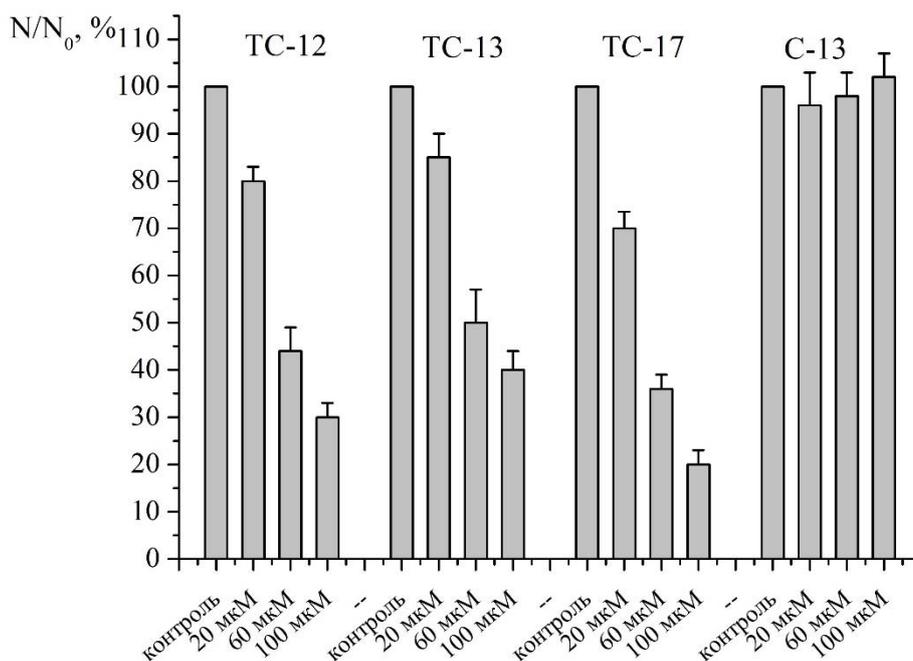


Рисунок 4. Изменение числа клеток линии HEp-2 при культивировании с антиоксидантами

направленного действия в качестве потенциальных корректоров свойств опухолевых клеток, включая их устойчивость к противоопухолевым препаратам [16]. В сравнении с другими хемосенсибилизаторами важным преимуществом монофенольных серосодержащих антиоксидантов являются протекторные свойства этих соединений, проявляемые по отношению к нетрансформированным клеткам в условиях патологии и стресса.

Список литературы / References:

1. Sauer H., Wartenberg M., Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. *Cellular physiology and biochemistry*, 2001, vol. 11, no. 4, pp. 173-186. DOI: 10.1159/000047804.
2. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 2002, vol. 82, no 1, pp. 47-95. DOI: 10.1152/physrev.00018.2001.
3. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинцева Н.В., Олейник А.С., Просенко А.Е., Гусаченко О.Н., Шкляева О.А., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений. *Биохимия*, 2007, т. 72, с. 790-798. [Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Oleyunik A.S., Prosenko A.E., Gusachenko O.N., Shklyayeva O.A., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Antioxidant and antiinflammatory activity of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds. *Biochemistry (Moscow)*, 2007, vol. 72, no. 6, pp. 644-651. DOI: 10.1134/S0006297907060077.]
4. Yamamoto M., Kensler T.W., Motohashi H. The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis. *Physiological reviews*, 2018, vol. 98, pp. 1169-1203. DOI: 10.1152/physrev.00023.2017.
5. Cuadrado A., Rojo A.I., Wells G., Hayes J.D., Cousin S.P., Rumsey W.L., Attucks O.C., Franklin S., Levonen A.L., Kensler T.W., Dinkova-Kostova A.T. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, vol. 18, pp. 295-317. DOI: 10.1038/s41573-018-0008-x.
6. Меньщикова Е.Б., Ткачев В.О., Зенков Н.К., Лемза А.Е., Шаркова Т.В., Кандалинцева Н.В. Противовоспалительная активность индуцирующего систему антиоксидант-респонсивного элемента (ARE) фенольного антиоксиданта ТС-13. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2013, т. 155, с. 344-348. [Menshchikova E.B., Tkachev V.O., Zenkov N.K., Lemza A.E., Sharkova T.V., Kandalintseva N.V. Anti-Inflammatory Activity of TS-13, ARE-Inducing Phenol Antioxidant. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2013, vol. 155, no. 3, pp. 366-369. DOI: 10.1007/s10517-013-2155-8.]
7. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Лемза А.Е., Ткачев В.О., Кандалинцева Н.В. Защитное действие ARE-индуцирующего фенольного антиоксиданта ТС-13 при хроническом воспалении. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2013, т. 155, с. 305-309. [Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Tkachev V.O., Lemza A.E., Kandalintseva N.V. Protective effect of are-inducing phenol antioxidant TS-13 in chronic inflammation. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2013, vol. 155, no. 3, pp. 330-334. DOI: 10.1007/s10517-013-2146-9.]
8. Вайсман Н.Я., Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Голубовский М.Д. Влияние индуцирующего антиоксидант-респонсивный элемент фенола на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*. *Успехи геронтологии*, 2011, т. 24, с. 591-600. [Vaisman N., Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Kandalintseva N.V., Golubovskii M.D. Effect of antioxidant responsive element inducing phenol on *D. melanogaster* life span. *Advances in gerontology*, 2011, vol. 24, no. 4, pp. 591-600. (In Russ.)]
9. Zucker S.N., Fink E.E., Bagati A., Mannava S., Bianchi-Smiraglia A., Bogner P.N., Wawrzyniak J.A., Foley C., Leonova K.I., Grimm M.J., Moparthy K., Ionov Y., Wang J., Liu S., Sexton S., Kandel E.S., Bakin A.V., Zhang Y., Kaminski N., Segal B.H., Nikiforov M.A. Nrf2 amplifies oxidative stress via induction of Klf9. *Molecular cell*, 2014, vol. 53, pp. 916-928. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.01.033.
10. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинцева Н.В., Черенкевич С.Н. Индуктор экспрессии ARE-регулируемых генов фенольный антиоксидант ТС-13 вызывает гибель опухолевых клеток через митохондриально-опосредованный путь. *Биофизика*, 2015, т. 60, № 1, с. 120-128. [Martinovich G.G., Martinovich I.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Cherenkevich S.N. Phenolic antioxidant TS-13 regulating ARE-driven genes induces tumor cell death by a mitochondria-dependent pathway. *Biophysics*, 2015, vol. 60, pp. 94-100. DOI: 10.1134/S0006350915010194.]
11. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Вчерашняя А.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Черенкевич С.Н. Регуляция химиорезистентности опухолевых клеток фенольными антиоксидантами. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, 2017, т. 2, № 1, с. 411-415. [Martinovich G.G., Martinovich I.V., Vcherashniaya A.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Cherenkevich S.N. Regulation of tumor cells chemoresistance by phenolic antioxidants. *Russian Journal of Biological Physics and Chemistry*, 2017, vol. 2, no. 1, pp. 411-415. (In Russ.)]
12. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Вчерашняя А.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинцева Н.В., Черенкевич С.Н. Механизмы редокс-регуляции химиорезистентности опухолевых клеток фенольными антиоксидантами. *Биофизика*, 2017, т. 62, № 6, с. 1142-1152. [Martinovich G.G., Martinovich I.V., Vcherashniaya A.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Cherenkevich S.N. Mechanisms of redox regulation of chemoresistance in tumor cells by phenolic antioxidants. *Biophysics*, 2017, vol. 62, no. 6, pp. 942-949. DOI: 10.1134/S000635091706015X.]
13. Богатыренко Т.Н., Кандалинцева Н.В., Сашенкова Т.Е., Мищенко Д.В. Серосодержащие фенольные антиоксиданты в повышении противоопухолевой эффективности циклофосфана и его комбинации с донором оксида азота. *Известия Академии наук. Серия Химическая*, 2018, № 4, с. 700-704. [Bogatyrenko T.N., Sashenkova T.E., Mishchenko D.V., Kandalintseva N.V. Sulfur-containing phenolic antioxidants increasing antitumor

efficiency of cyclophosphamide and its combination with nitric oxide donor. *Russian Chemical Bulletin*, 2018, vol. 67, no. 4, pp. 700-704. DOI: 10.1007/s11172-018-2125-4.]

14. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Ковнер А.В., Храпова М.В., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г. Синтетический фенольный антиоксидант ТС-13 подавляет рост перевиваемой карциномы легких Льюис и потенцирует онколитический эффект доxorубина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2018, т. 166, № 11, с. 592-597. [Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Kovner A.V., Khrapova M.V., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G. Synthetic phenolic antioxidant TS-13 suppresses the growth of Lewis lung carcinoma and potentiates oncolytic effect of doxorubicin. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2019, vol. 166, no. 5, pp. 646-650. DOI: 10.1007/s10517-019-04410-6]

15. Гайнутдинов П.И., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Хольшин С.В., Кандалинцева Н.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Обратная зависимость между антиоксидантной активностью синтетических монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их токсичностью в отношении опухолевых клеток. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2018, т. 38, № 1, с. 22-31. [Gainutdinov P.I., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Inverse relationship between the antioxidant activity of structurally related synthetic monophenols and their toxicity in tumor cells. *Siberian Scientific Medical Journal*, 2018, vol. 38, no. 1, pp. 22-31. DOI: 10.15372/SSMJ20180104. (In Russ.)]

16. Зенков Н.К., Кожин П.М., Вчерашняя А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Особенности редокс-регуляции в опухолевых клетках. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2019, т. 39, № 9, с. 11-26. [Zenzov N.K., Kozhin P.M., Vcherashnyaya A.V., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Futures of redox regulation in tumor cells. *Siberian Scientific Medical Journal*, 2019, vol. 39, no. 2, pp. 11-26. DOI: 10.15372/SSMJ20190202. (In Russ.)]

ANTIOXIDANT AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF NEW SYNTHETIC SULFUR-CONTAINING MONOPHENOLS

Martinovich G.G.¹, Martinovich I.V.¹, Vcherashniaya A.V.¹, Zenkov N.K.², Menshchikova E.B.², Cherenkevich S.N.¹

¹Belarusian State University,

Nezavisimosti Ave., 4, Minsk, 220030, Republic of Belaru; e-mail: martinovichgg@bsu.by

²Federal Research Centre fundamental and translational medicine,

Timakova St., 2, Novosibirsk, 630117, Russia; e-mail: lemen@centercem.ru

Abstract. Effects of new synthetic sulfur-containing monophenols on erythrocytes and tumor cells were studied. To establish the molecular structure descriptors characterizing the biological activity of the compounds, new synthetic structurally related water-soluble monophenols with varying length of the hydrocarbon chain of the *para*-alkylthiosulfonate substituent, the amount of *tert*-butyl *ortho*-substituents and the "S-S" fragment structure were used: sodium 3-(3'-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl)ethyl thiosulfonate (TS-12), sodium 3-(3'-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl)propyl sulfonate (S-13), sodium 3-(3'-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl)propyl thiosulfonate (TS-13), sodium 3-(3',5'-di-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl)propyl thiosulfonate (TS-17). It was shown that the studied monophenols increase the structural stability of human erythrocytes during oxidative hemolysis. However, under the action of the antioxidant C-13, in which the thiosulfonate group in the *para*-propyl substituent is replaced by the sulfonate group in comparison with other monophenols, the increase in the structural stability of erythrocytes during oxidative hemolysis was several times less in comparison with other antioxidants. It was also found the antitumor activity of several monophenols against human larynx carcinoma cells. It has been established that the key structural descriptor of new sulfur-containing antioxidants, that determine the toxic properties of compounds against tumor cells, is the presence of the thiosulfonate group in the *para*-propyl compound substituent. The obtained results provide new opportunities for the development of antitumor therapy methods.

Key words: antioxidants, reactive oxygen species, erythrocytes, tumor cells, redox regulation.