УДК 542.943-92›78:616-006 DOI: 10.15372/SSMJ20180104

ОБРАТНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СИНТЕТИЧЕСКИХ МОНОФЕНОЛОВ СТРУКТУРНО ВЗАИМОСВЯЗАННОГО РЯДА И ИХ ТОКСИЧНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Павел Игоревич ГАЙНУТДИНОВ[1], Пётр Михайлович КОЖИН[1], Антон Владимирович ЧЕЧУШКОВ[1], Григорий Григорьевич МАРТИНОВИЧ[2], Сергей Викторович ХОЛЬШИН[3], Наталья Валерьевна КАНДАЛИНЦЕВА[3], Николай Константинович ЗЕНКОВ[1], Елена Брониславовна МЕНЬЩИКОВА[1]

[1] *НИИ экспериментальной и клинической медицины*
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

[2] *Белорусский государственный университет*
220030, г. Минск, просп. Независимости, 4

[2] *Новосибирский государственный педагогический университет*
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Целью настоящего исследования послужило изучение взаимосвязи между антиоксидантной активностью новых синтетических водорастворимых монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их влиянием на жизнеспособность опухолевых клеток *in vitro*. **Материал и методы.** Синтезированы пять оригинальных гидрофильных серо- и селен-содержащих монофенолов, различающихся длиной углеводородной цепи алкилтиосульфонатного заместителя, находящегося в *пара*-положении по отношению к гидроксильной группе, количеством *трет*-бутильных *орто*-заместителей и варьированием фрагмента «S–S»: 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил) этилтиосульфонат натрия (ТС-12), 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилсульфонат натрия (С-13), 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилселеносульфонат натрия (СеС-13), 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13), 3-(3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-17). Антиоксидантную активность соединений определяли в бесклеточной модельной тест-системе по способности ингибировать люминол-зависимую хемилюминесценцию азоинициатора ААРН, противоопухолевую цитотоксичность – по влиянию на жизнеспособность моноцито/макрофагоподобных клеток гистиоцитарной лимфомы человека U937 и клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 в МТТ-тесте. **Результаты и их обсуждение.** Все использованные в настоящем исследовании фенольные соединения проявляли антиоксидантную активность в бесклеточной модельной системе (ингибирование радикала азоинициатора ААРН$^{\bullet}$) и цитотоксичность в отношении клеток U937 и MCF-7, эффект зависел от дозы и структуры молекулы. Наблюдалась прямая зависимость между структурой монофенолов и их способностью угнетать жизнеспособность опухолевых клеток разных линий вне зависимости от происхождения последних, миелоидного (U937)

Гайнутдинов П.И. *– аспирант лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: pg@centercem.ru*
Кожин П.М. *– научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: kozhinpm@gmail.com*
Чечушков А.В. *– научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: achechushkov@gmail.com*
Мартинович Г.Г. *– д.б.н., зав. кафедрой биофизики, e-mail: martinovichgg@bsu.by*
Хольшин С.В. *– старший преподаватель кафедры химии, e-mail: s.kholshin@gmail.com*
Кандалинцева Н.В. *– к.х.н., директор Института естественных и социально-экономических наук, e-mail: aquaphenol@mail.ru*
Зенков Н.К. *– д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: lemen@centercem.ru*
Меньщикова Е.Б. *– д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: lemen@centercem.ru*

или эпителиального (MCF-7), и типа роста (соответственно неприкрепленных и прикрепленных), а также диапазона концентраций соединений (соответственно от 100 до 500 мкМ и от 2 до 150 мкМ). В то же время зависимость между антиоксидантной активностью монофенолов и их цитотоксичностью была реципрокной (при исключении из анализа СеС-13), что может быть связано как со способностью опухоли к самозащите от активированных кислородных метаболитов, так и с непрямым прооксидантным эффектом фенольных соединений.

Ключевые слова: монофенольные антиоксиданты, клетки MCF-7, клетки U937, жизнеспособность, токсичность, антиоксидантная активность.

История исследований терапевтического потенциала антиоксидантов берет свое начало с 40–50-х годов XX в., с открытия роли цепных свободнорадикальных процессов в биологических системах. Как это нередко бывает, бурный всплеск интереса к ним в 60–70-х годах и оптимизм в решении проблем терапии и профилактики заболеваний, связанных с развитием окислительного стресса, соблазнительно простым путем (с помощью антиоксидантов) сменился пессимизмом 1990–2000-х годов, когда в результате проведения большого количества когортных исследований с назначением различных комбинаций антиоксидантов не всегда удавалось добиться снижения риска развития сердечно-сосудистых, злокачественных, нейродегенеративных и других патологий [9, 15]. Однако в настоящее время маятник начинает закономерное движение в обратную сторону, и выясняется, что во многих случаях либо задача исследования была поставлена неадекватно [2], либо его результаты были неверно обсчитаны и интерпретированы [14].

Вообще ни в одной области биологии нет такого количества прямо противоречащих друг другу точек зрения и экспериментальных результатов, как в области редокс-биологии [10], что объясняется самой природой ее составляющих: в определенных условиях прооксидант может стать антиоксидантом и наоборот. Нет и единой точки зрения на роль активированных кислородных метаболитов при многих патологиях, и прежде всего опухолевых процессах. Считается, что на начальной стадии антиоксиданты тормозят опухолевую трансформацию клеток, во многих ретроспективных исследованиях показана обратная зависимость между потреблением антиоксидантов и риском развития различных неоплазий, особенно много таких работ по фенольным антиоксидантам. Так, например, установлено, что меньший риск заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у приверженцев средиземноморской диеты обусловлен, в частности, высоким содержанием в их рационе оливкового масла, фенольные компоненты которого оказывают антиканцерогенное действие благодаря своим антиоксидантным свойствам и влиянию на передачу сигнала в опухолевых клетках, клеточный цикл и пролиферацию [7]; при увеличении потребления витамина Е снижается риск развития колоректального рака [11], рака легкого [19], при повышении поступления коэнзима Q_{10} – рака молочной железы [16]. В то же время многие исследователи обоснованно утверждают, что на поздних стадиях роста злокачественных новообразований антиоксиданты могут провоцировать метастазирование и развитие химиорезистентности опухолевых клеток [1, 6, 8].

Целью настоящего исследования послужило изучение взаимосвязи между антиоксидантной активностью новых синтетических водорастворимых фенольных антиоксидантов структурно взаимосвязанного ряда и их влиянием на жизнеспособность опухолевых клеток *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для целей настоящего исследования синтезированы пять оригинальных гидрофильных сера- и селен-содержащих фенольных антиоксидантов, различающихся длиной углеводородной цепи *пара*-алкилтиосульфонатного заместителя, находящегося в *пара*-положении по отношению к гидроксильной группе – 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)этилтиосульфонат натрия (ТС-12) и 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13), количеством *трет*-бутильных *орто*-заместителей – 3-(3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-17), заменой атома бивалентной серы на атом селена в *пара*-пропильном заместителе – 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилселенсульфонат натрия (СеС-13), а также его отсутствием – 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил) пропилсульфонат натрия (С-13).

Исследованные соединения получали из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола по последовательности превращений, представленной на рис. 1. Синтезы соединений С-13, ТС-13, ТС-17 и их предшественников ранее были описаны в [3], алканола **1** – в [4]. Термолизом алканола **1** получали

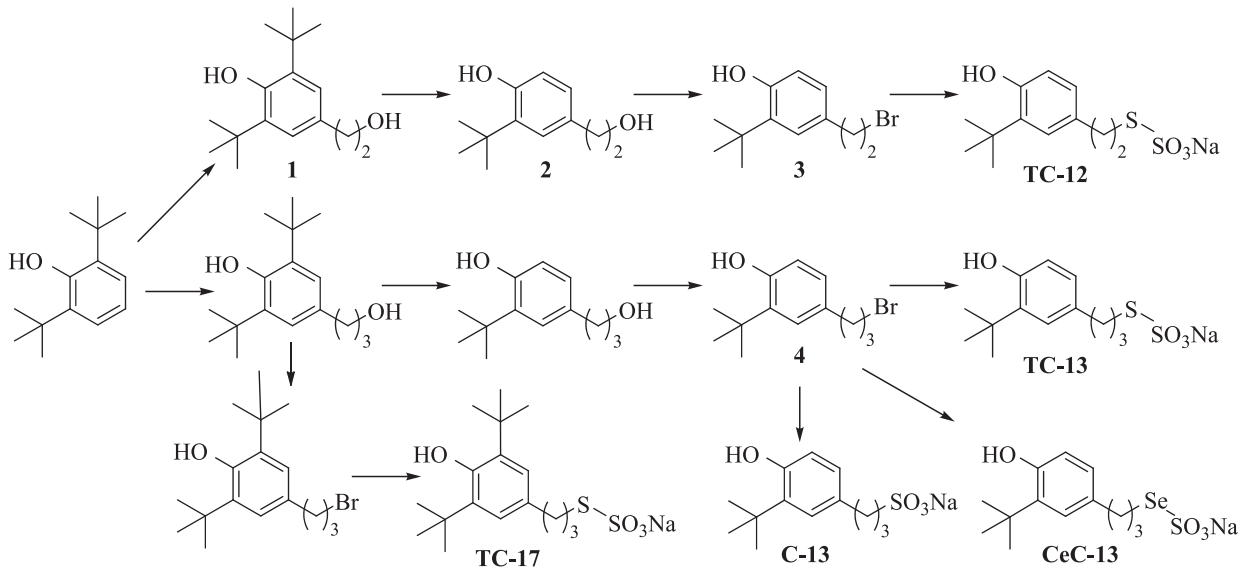

Рис. 1. *Схема синтеза соединений*

его моно-*орто*-замещенный гомолог **2**, нагреванием последнего с PBr_3 был синтезирован соответствующий бромид **3,** взаимодействие которого с $Na_2S_2O_3$ приводило к целевому ТС-12 с выходом 90 %. Селеносульфонат СеС-13 получали по реакции бромида **4** с Na_2SeSO_3, образующимся *in situ* из селена и Na_2SO_3. Строение синтезированных соединений подтверждалось данными элементного анализа, ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии. Спектры ЯМР ^1H записывались на спектрометре Bruker DRX-500 (Bruker, Германия) с рабочей частотой 500,13 МГц в D_2O, ИК-спектры – на Фурье-спектрометре Vector 22 (Bruker) в KBr (150:1), УФ-спектры – на спектрофотометре Specord HP-8453 (Hewlett Packard, Германия) в H_2O (табл. 1). Температуры плавления определяли в капилляре на приборе ПТП (Химлаборприбор, Россия) и на нагревательном столике конструкции Кофлера (Россия).

Для определения антиоксидантной активности соединений использовали метод Alho и Leinonen в собственной модификации [5], в его основе лежит способность азосоединений подвергаться спонтанному термолизу с образованием алкильных радикалов, при взаимодействии которых с люминолом возникает хемилюминесценция (ХЛ). В кюветы вводили бесцветную среду Хенкса, 100 мкМ раствора люминола (Serva, Германия) и тестируемые соединения в концентрациях от 2 до 40 мкМ, термостатировали в течение 5 мин, индуцировали радикалообразование путем добавления 10 мМ раствора 2,2'-азобис(2-амидинопропана) дигидрохлорида (Sigma-Aldrich) и регистрировали ХЛ. Результаты представлены в долях от единицы, за единицу принимали среднее значение ХЛ контрольных клеток. Для полученных данных выполняли приближение с помощью кривых, из уравнений аппроксимации рассчитывали IC_{50} (концентрацию соединения, в которой оно подавляет интенсивность ХЛ на 50 %).

В работе использовали моноцито/макрофагоподобные клетки гистиоцитарной лимфомы человека U937 и клетки аденокарциномы молочной железы человека MCF-7, которые культивировали в среде, приготовленной на основе среды RPMI-1640 (для клеток MCF-7 – среды DMEM), содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки (FBS), 1 % пенициллина, 1 % стрептомицина, 1 % глутамина. Тестируемые соединения вводили в среду культивирования в концентрациях от 0 до 500 мкМ, через 1 сут (клетки U937) или 4 сут (клетки MCF-7) определяли жизнеспособность клеток по их способности восстанавливать бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил тетразолия (МТТ, Sigma-Aldrich, США) до гранул формазана образующимся в дыхательной цепи митохондрий супероксидным анион-радикалом (МТТ-тест) [13]. Результаты представлены в долях от единицы, за единицу принимали среднее значение оптической плотности ($OD_{540\text{-}620}$) контрольных клеток; для полученных данных выполняли приближение с помощью кривых, из уравнений аппроксимации рассчитывали IC_{50} (концентрацию соединения, в которой оно подавляет жизнеспособность клеток на 50 %).

Результаты представлены в виде диаграмм рассеяния.

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	$T_{пл}$, °C	Элементный анализ, найдено/вычислено, %			Брутто-формула	ЯМР ^{1}H спектр, δ, м.д.	ИК-спектр, $\nu_{мах}$, $см^{-1}$	УФ-спектр, λ, нм (lg · ε)
		C	H	S				
ТС-12	130	46,01/ 46,14	5,40/ 5,49	20,28/ 20,53	$C_{12}H_{17}O_4S_2Na$	1,30 с (9H, *t*-Bu), 2,94 т (2H, ArC<u>H</u>$_2$), 3,24 т (2H, CH_2S, J = 7,5 Гц), 6,77 д (1H, J = 8 Гц, $H_{аром}$), 6,99 дд (1H, J = 8 Гц, J = 2 Гц, $H_{аром}$), 7,19 д (1H, J = 2 Гц, $H_{аром}$)		
С-13	235	53,00/ 53,05	6,10/ 6,51	10,50/ 10,89	$C_{13}H_{19}O_4SNa$	1,43 с (9H, *t*-Bu), 2,10 м (2H, Ar-CH_2-C<u>H</u>$_2$), 2,66 т (2H, Ar-C<u>H</u>$_2$, J = 7,5 Гц), 2,98 т (2H, CH_2-S, J = 7,5 Гц), 6,92 д (1H, J = 8 Гц, $H_{аром}$), 7,06 дд (1H, J = 8 Гц, J = 2 Гц, $H_{аром}$), 7,18 д (1H, J = 2 Гц, $H_{аром}$)	3512 (PhOH), 2958 (CH), 1196 и 1056 ($-SO_3^-$)	198 (2,81), 277 (0,16)
ТС-13	206–207	47,80/ 47,84	5,60/ 5,87	19,77/ 19,65	$C_{13}H_{19}O_4S_2Na$	1,43 с (9H, *t*-Bu), 2,37 м (2H, Ar-CH_2-C<u>H</u>$_2$), 3,02 т (2H, Ar-C<u>H</u>$_2$, J = 7,5 Гц), 2,98 т (2H, CH_2-S, J = 7,5 Гц), 7,18 д (1H, J = 8 Гц, $H_{аром}$), 7,36 дд (1H, J = 8 Гц, J = 2 Гц, $H_{аром}$), 7,55 д (1H, J = 2 Гц, $H_{аром}$)	3513 (PhOH), 2957 (CH), 1196 и 1056 ($-SO_3^-$)	203 (3,28), 278 (0,28)
ТС-17	153–155	53,02/ 53,38	7,80/ 7,11	16,00/ 16,77	$C_{17}H_{27}O_4S_2Na$	1,43 с (18H, *t*-Bu), 2,12 м (2H, Ar-CH_2-C<u>H</u>$_2$-), 2,71 т (2H, Ar-C<u>H</u>$_2$, J = 8 Гц), 3,22 т (2H, C<u>H</u>$_2$-Sб J = 7 Гц), 7,11 с (2H, $H_{аром}$)	3640 (PhOH), 2957 (CH), 1215 и 1043 ($-SO_3^-$)	200 (2,88), 275 (0,12)
СеС-13	276–278	41,91/ 41,83	5,06/ 5,13	8,90/ 8,59	$C_{13}H_{19}O_4SSeNa$	1,39 с (9H; *t*-Bu), 2,03 м (2H; CH_2C<u>H</u>$_2CH_2$), 2,70 т (2H; $ArCH_2$; J = 7,8 Гц), 2,93 т (2H; CH_2SeSO_3; J = 7,8 Гц), 6,95 д (1H; ArH; J = 7,8 Гц), 7,05 дд (1H; ArH; J = 7,8 Гц, J = 2,4 Гц), 7,26 д (1H; ArH; J = 2,4 Гц)	3532 (PhOH), 2956 (CH), 1199 и 1038 ($-SO_3^-$)	228 (3.83), 280 (3.32)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наибольшую антирадикальную активность в использованной системе проявили ТС-13 и его селен-содержащий аналог СеС-13 (табл. 2, рис. 2, *а*, *б*). В целом по своей антиоксидантной активности исследуемые соединения расположились в следующем порядке: СеС-13 ≈ ТС-13 > > ТС-12 > С-13 > ТС-17 (см. табл. 2, рис. 2).

При инкубировании с клетками линии как U937, так и MCF-7 селен-содержащий СеС-13 оказался наиболее токсичным (см. табл. 2, рис. 3, *е*, рис. 4, *е*). Остальные соединения по способности угнетать жизнеспособность клеток линии U937 выстроились практически в том же порядке, в котором падала их антиоксидантная активность; наименьшую токсичность проявлял частично экранированный тиосульфонат ТС-13, при этом в концентрациях 100 и 200 мкМ достоверно повышая жизнеспособность клеток (возможно, увеличивая их пролиферацию, см. рис. 3, *а*, *б*). При инкубировании с клеточной линией MCF-7 наименьшее влияние на жизнеспособность показал С-13 (см. рис. 4, *а*), IC_{50} которого определялась далеко за пределами использованных диапазонов концентраций (см. табл. 2); при исключении этого вещества из анализа наблюдалась прямая корреляция между величинами IC_{50} в отношении использованных линий опухолевых клеток, коэффициент корреляции Пирсона 0,99, $p = 0{,}007$.

Таким образом, можно заключить, что использованная в данном исследовании линейка препаратов схожим образом угнетает жизнеспособность опухолевых клеток разных линий вне зависимости от их происхождения, миелоидного (U937) или эпителиального (MCF-7) [18], и типа роста (соответственно неприкрепленных и прикрепленных [17]), а также диапазона концентраций веществ (соответственно от 100 до 500 мкМ и от 2 до 150 мкМ). Наименьшую токсичность проявляет несимметрично экранированный пропилтиосульфонат ТС-13, укорочение *пара*-алкильного заместителя на одно метиленовое звено, полное экранирование ОН-группы *трет*-бутильными заместителями и замена атома «активной» серы на селен последовательно увеличивают способность соединения подавлять рост клеток. Исключение составляет аналог ТС-13 без атома бивалентной серы С-13, проявивший довольно высокую токсичность в отношении клеток U937 и слабо влияющий на жизнеспособность опухолевых клеток линии MCF-7.

С другой стороны, наблюдается еще одна закономерность: чем выше антиоксидантная активность соединения в использованной нами модельной системе, тем менее выражена его способность подавлять жизнеспособность опухолевых клеток; исключение составили высокотоксичный СеС-13 и малотоксичный для клеток MCF-7 С-13. Между величинами IC_{50} для антиоксидантной активности и токсичности в отно-

Таблица 2

Антиоксидантная и цитотоксическая активность соединений

Соединение	Ингибирование радикалов AAPH$^{\cdot}$		Угнетение жизнеспособности клеток			
			U937		MCF-7	
	Вид аппроксимации и ее достоверность (R^2; p)	IC_{50}, мкМ	Вид аппроксимации и ее достоверность (R^2; p)	IC_{50}, мкМ	Вид аппроксимации и ее достоверность (R^2; p)	IC_{50}, мкМ
СеС-13	Экспоненциальная (1,00; 0,0000)	2,37	Экспоненциальная (0,96; 0,0000)	80	Экспоненциальная (0,96; 0,0035)	23,5
ТС-13	Экспоненциальная (1,00; 0,0000)	3,04	Линейная (0,92; 0,0000)	658*	Экспоненциальная (0,87; 0,0025)	130,7
ТС-12	Экспоненциальная (1,00; 0,0000)	6,66	Линейная (0,94; 0,0000)	438	Экспоненциальная (0,98; 0,0000)	87,0
С-13	Линейная (0,96; 0,0000)	11,41	Линейная (0,95; 0,0000)	291	Линейная# (0,89; 0,0010)	> 10 мМ
ТС-17	Линейная (0,71; 0,0000)	22,57	Линейная (0,95; 0,0000)	302	Экспоненциальная (0,95; 0,0000)	52,7

Примечание. Соединения расположены по мере уменьшения антиоксидантной активности; * – данные приведены без учета стимулирующих концентраций; # – десятичный логарифм концентрации.

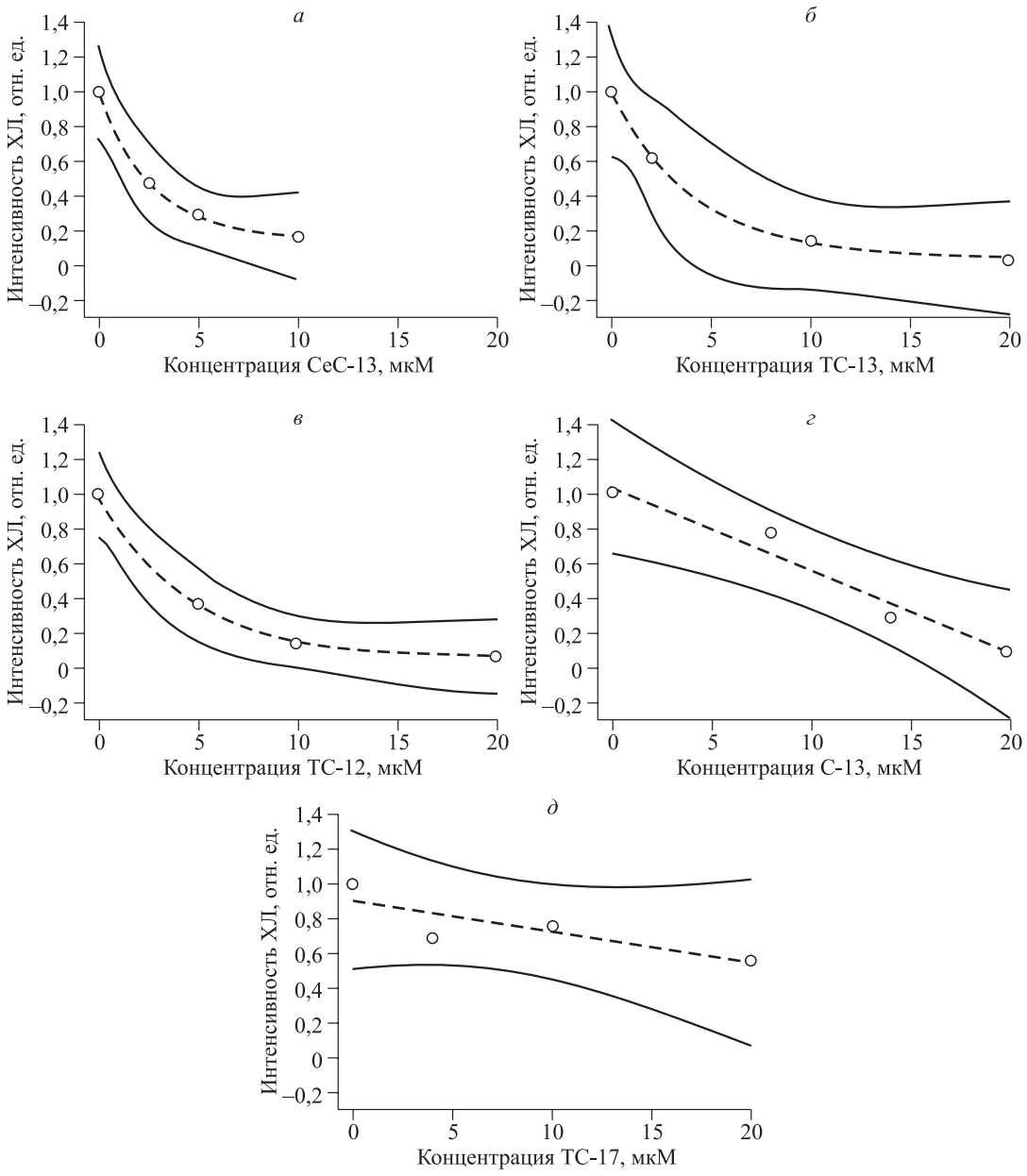

Рис. 2. *Зависимость между антирадикальной активностью синтетических монофенолов в системе «ААРН – люминол» и их концентрацией: а – СеС-13, б – ТС-13, в – ТС-12, г – С-13, д – ТС-17. Здесь и на рис. 2, 3 кружками обозначены средние значения по 2–4 экспериментам, пунктирной линией – аппроксимация, сплошными – 95%-я доверительная полоса*

шении клеток U937 (при исключении из анализа Се-С13) зависимость была экспоненциальной ($R^2 = 0,95$, $p = 0,0000$).

Возможно, наблюдаемая реципрокная зависимость служит иллюстрацией способности опухолей на определенном этапе канцерогенеза быть «ловушкой антиоксидантов», которая дает им нежелательные преимущества, позволяя адаптироваться к гипоксии, избегать апоптоза и приобретать множественную лекарственную устойчивость. Существует и другое предположение, основанное на парадоксальной природе свободнорадикальных процессов. Показано, что важным аспектом антиканцерогенного действия фенолов и полифенолов является их избирательная токсичность в отношении раковых клеток в отличие от нормальных [6, 12]. Такая специфичность не связана с их антиоксидантным действием, а объясняется, в частности, опосредованным прооксидантным действием – мобилизацией хроматин-связанных ионов меди и, соответственно, усилением образования ОН-радикала в реакци-

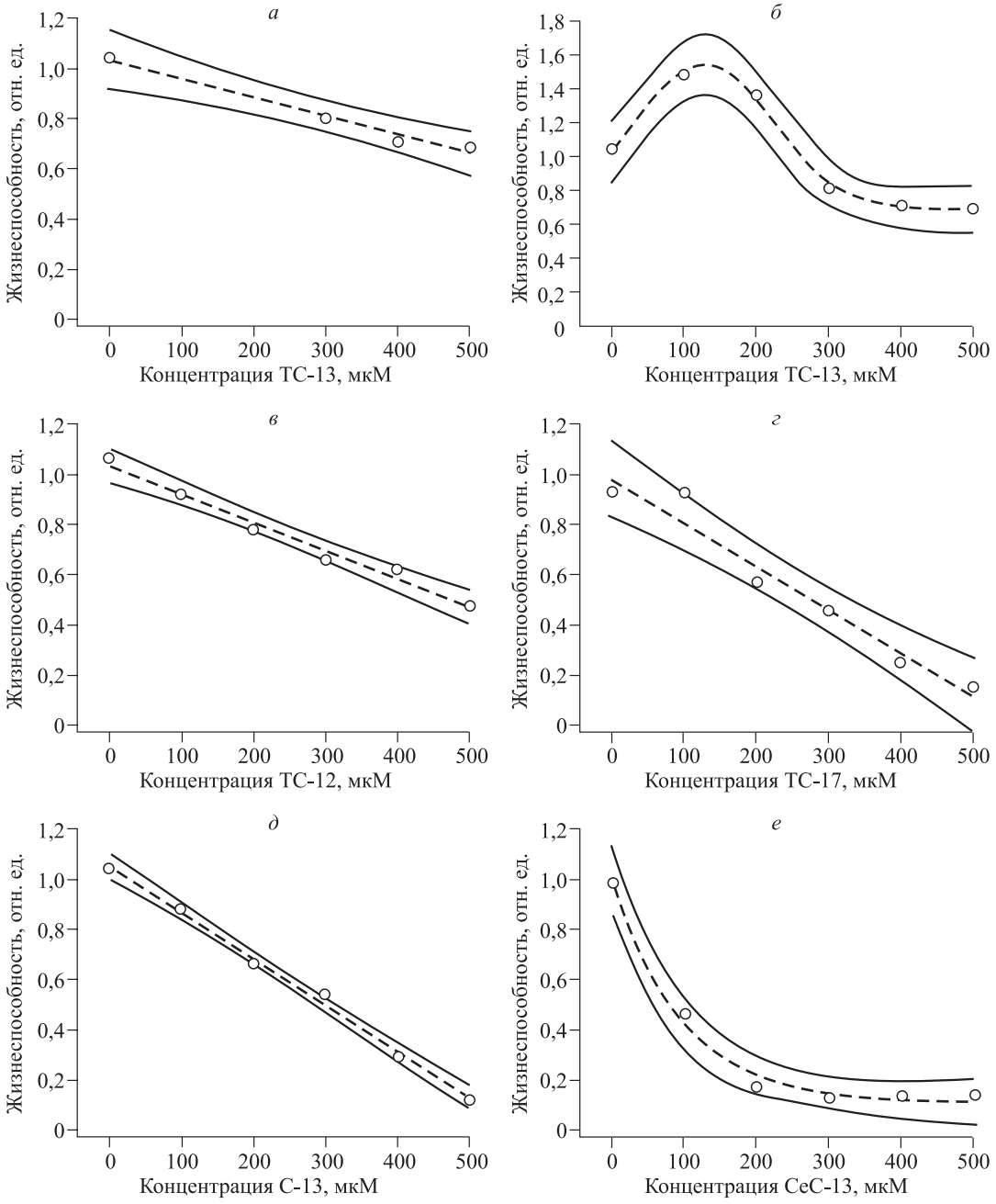

Рис. 3. *Влияние синтетических монофенолов на жизнеспособность клеток линии U937: а, б – ТС-13, в – ТС-12, г – ТС-17, д – С-13, е – СеС-13*

ях Фентона и Габера – Вейса (известно, что при многих злокачественных новообразованиях содержание ионов меди в клетках и тканях опухоли повышено в 2–3 раза – «Ахиллесова пята» рака [12, 20]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использованные в настоящем исследовании новые синтетические водорастворимые фенольные соединения структурно взаимосвязанного ряда схожим образом угнетают жизнеспособность опухолевых клеток разных линий вне зависимости от их происхождения, миелоидного (U937) или эпителиального (MCF-7), и типа роста (соответственно неприкрепленных и прикрепленных), а также диапазона концентраций веществ (соответственно от 100 до 500 мкМ и от 2 до 150 мкМ). В то же время зависимость между антиоксидантной активностью соединений в бесклеточной модельной системе (ингибирование радикала азоинициатора ААРН$^{\bullet}$) и их цитотоксичностью была реципрокной, что может быть связано как со способностью опухоли к самоза-

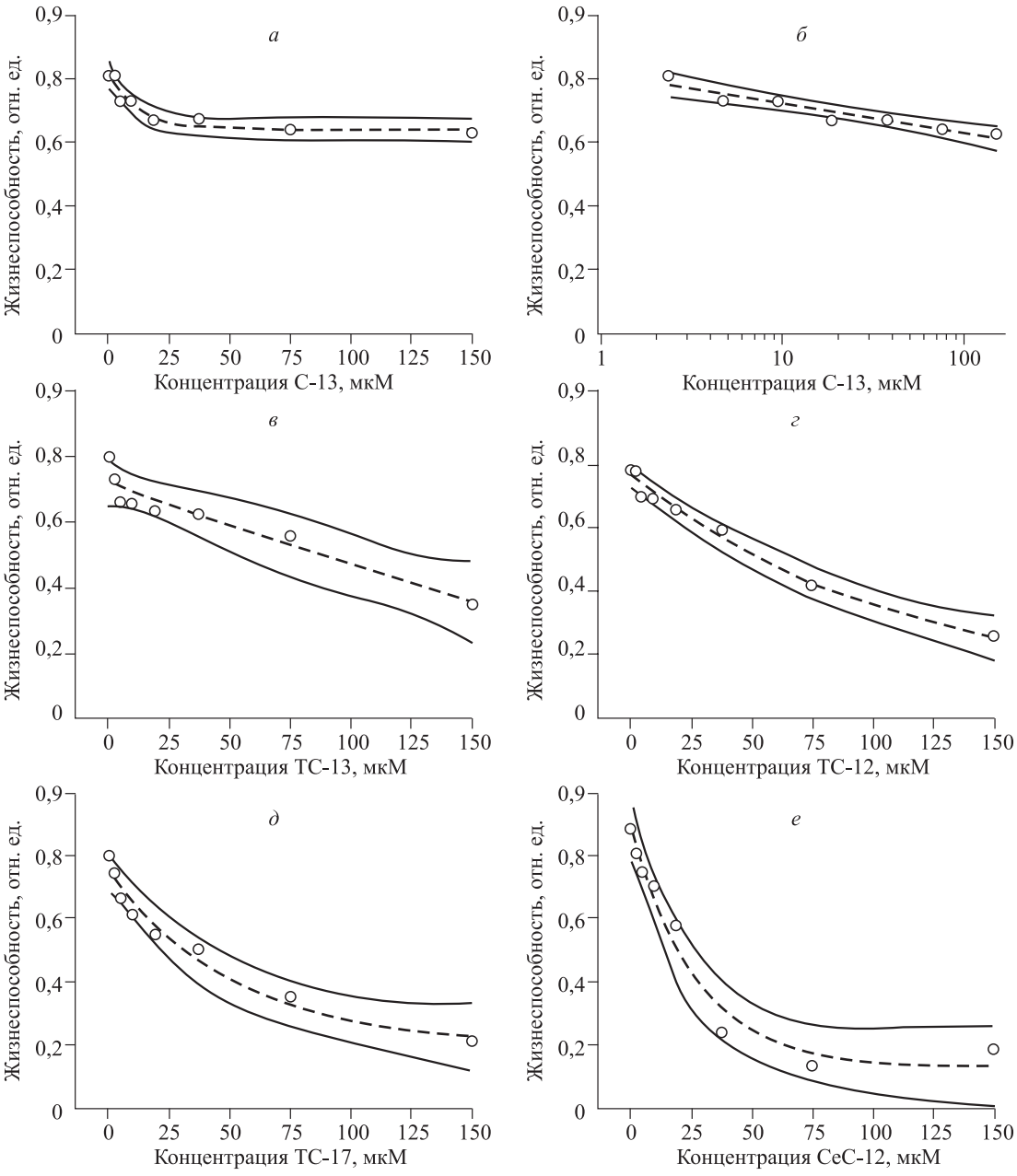

Рис. 4. *Влияние синтетических монофенолов на жизнеспособность клеток линии MCF-7: а, б – ТС-13, в – ТС-12, г – ТС-17, д – С-13, е – СеС-13*

щите от активированных кислородных метаболитов, так и с непрямым прооксидантным эффектом фенольных соединений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при поддержке РФФИ (грант 16-54-00050 Бел_а) и БРФФИ (грант М16Р-022) с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» НИИЭКМ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Зиновьева В.Н., Спасов А.А*. Механизмы антиканцерогенных эффектов растительных полифенолов I. Блокирование инициации канцерогенеза // Биомед. химия. 2012. 58. (2). 160–175.

2. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В*. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Saarbrucken: LAP LAMBERT Acad. Publishing, 2012. 496 с.

3. *Олейник А.С., Куприна Т.С., Певнева Н.Ю., Марков А.Ф., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Григорьев И.А*. Синтез и антиоксидантные свойства S-[3-(гидроксиарил)пропил]тиосульфатов и [3-(гидроксиарил)пропан]-1-сульфонатов натрия // Изв. АН. Сер. хим. 2007. (6). 1094–1101.

4. Патент СССР 877918. Способ получения 4-оксиалкил-2,6-ди-*трет*-бутилфенолов / А.П. Крысин, И.И. Пустовских, Л.А. Борисенко, В.А. Коптюг, Н.Н. Городецкая; Опубл. 15.06.1979.

5. *Шкурупий В.А., Куликов В.Ю., Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Жиляков И.В*. Влияние бальнеологического фактора курорта Белокуриха на антиоксидантную активность сыворотки крови и на ее изменение в динамике хронического неспецифического гранулематозного воспаления // Бюл. СО РАМН. 2006. 26. (2). 159–165.

6. *Assi M*. The differential role of reactive oxygen species in early and late stages of cancer // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2017. 313. (6). R646–R653.

7. *Capurso C., Vendemiale G*. The Mediterranean diet reduces the risk and mortality of the prostate cancer: A narrative review // Front Nutr. 2017. 4. 38.

8. *Chikara S., Nagaprashantha L.D., Singhal J., Horne D., Awasthi S., Singhal S.S*. Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment // Cancer Lett. 2018. 413. 122–134.

9. *Clarke M.W., Burnett J.R., Croft K.D*. Vitamin E in human health and disease // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2008. 45. (5). 417–450.

10. *Davies J.M.S., Cillard J., Friguet B., Cadenas E., Cadet J., Cayce R., Fishmann A., Liao D., Bulteau A.L., Derbre F., Rebillard A., Burstein S., Hirsch E., Kloner R.A., Jakowec M., Petzinger G., Sauce D., Sennlaub F., Limon I., Ursini F., Maiorino M., Economides C., Pike C.J., Cohen P., Salvayre A.N., Halliday M.R., Lundquist A.J., Jakowec N.A., Mechta-Grigoriou F., Mericskay M., Mariani J., Li Z., Huang D., Grant E., Forman H.J., Finch C.E., Sun P.Y., Pomatto L.C.D., Agbulut O., Warburton D., Neri C., Rouis M., Cillard P., Capeau J., Rosenbaum J., Davies K.J.A*. The Oxygen Paradox, the French Paradox, and age-related diseases // Geroscience. 2017.

11. *Dong Y., Liu Y., Shu Y., Chen X., Hu J., Zheng R., Ma D., Yang C., Guan X*. Link between risk of colorectal cancer and serum vitamin E levels: A meta-analysis of case-control studies // Medicine (Baltimore). 2017. 96. (27). e7470.

12. *Khan H.Y., Zubair H., Ullah M.F., Ahmad A., Hadi S.M*. A prooxidant mechanism for the anticancer and chemopreventive properties of plant polyphenols // Curr. Drug Targets. 2012. 13. (14). 1738–1749.

13. *Mosmann T*. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // J. Immunol. Methods. 1983. 65. (1-2). 55–63.

14. *Oliver C.J., Myers S.P*. Validity of a Cochrane Systematic Review and meta-analysis for determining the safety of vitamin E // BMC Complement. Altern. Med. 2017. 17. (1). 408.

15. *Omenn G.S*. Chemoprevention of lung cancers: lessons from CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial, and prospects for the future // Eur. J. Cancer Prev. 2007. 16. (3). 184–191.

16. *Tafazoli A*. Coenzyme Q10 in breast cancer care // Future Oncol. 2017. 13. (11). 1035–1041.

17. *Trendowski M., Wong V., Yu G., Fondy T.P*. Enlargement and multinucleation of U937 leukemia and MCF7 breast carcinoma cells by antineoplastic agents to enhance sensitivity to low frequency ultrasound and to DNA-directed anticancer agents // Anticancer Res. 2015. 35. (1). 65–76.

18. *Waskewich C., Blumenthal R.D., Li H., Stein R., Goldenberg D.M., Burton J*. Celecoxib exhibits the greatest potency amongst cyclooxygenase (COX) inhibitors for growth inhibition of COX-2-negative hematopoietic and epithelial cell lines // Cancer Res. 2002. 62. (7). 2029–2033.

19. *Zhu Y.J., Bo Y.C., Liu X.X., Qiu C.G*. Association of dietary vitamin E intake with risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2017. 26. (2). 271–277.

20. *Zuo X.L., Chen J.M., Zhou X., Li X.Z., Mei G.Y*. Levels of selenium, zinc, copper, and antioxidant enzyme activity in patients with leukemia // Biol. Trace Elem. Res. 2006. 114. (1-3). 41–53.

INVERSE RELATIONSHIP BETWEEN THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF STRUCTURALLY RELATED SYNTHETIC MONOPHENOLS AND THEIR TOXICITY IN TUMOR CELLS

Pavel Igorevich GAYNUTDINOV[1], Peter Mikhaylovich KOZHIN[1], Anton Vladimirovich CHECHUSHKOV[1], Grigoriy Grigorievich MARTINOVICH[2], Sergey Viktorovich KHOLSHIN[3], Natal'ya Valer'evna KANDALINTSEVA[3], Nikolay Konstantinovich ZENKOV[1], Elena Bronislavovna MENSHCHIKOVA[1]

[1] *Research Institute for Experimental and Clinical and Medicine*
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

[2] *Belarusian State University*
220030, Minsk, Nezavisimosti av., 4

[3] *Novosibirsk State Pedagogical University*
630126, Novosibirsk, Viluyskaya str., 28

The aim of the study was to study investigate the relationship between the antioxidant activity of new synthetic structurally related water-soluble monophenols and their effect on the tumor cell viability in vitro. **Material and methods.** Five original hydrophilic sulfur- and selenium-containing 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 are synthesized: 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 seleniumsulfonate (SeS-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). The antioxidant activity of the compounds was determined in a cell-free model test system by the ability to inhibit the luminol-dependent chemiluminescence of free radical-generating azo compound AAPH. Antitumor cytotoxicity was evaluated by their effect on the viability of human histiocytic lymphoma cell line U937 (monocyte/macrophage-like cells) and human breast adenocarcinoma cell line MCF-7 in the MTT test. **Results and discussion.** All tested phenolic compounds exerted antioxidant activity in the cell-free model system (inhibition of azo initiator radical AAPH$^{\bullet}$) and cytotoxicity against U937 and MCF-7 cells, the effect depended on the dose and structure of the molecule. There was a direct relationship between the structure of monophenols and their ability to inhibit the viability of tumor cells of different lines, regardless of the origin of the latter, myeloid (U937) or epithelial (MCF-7), and growth type (respectively anchorage-independent and attached), as well as the concentration range of compounds (respectively from 100 to 500 μM and from 2 to 150 μM). At the same time, the relationship between the antioxidant activity of monophenols and their cytotoxicity was inverse (when SeS-13 was excluded from analysis), which may be related both to the ability of the tumor to self-defense against reactivate oxygen metabolites and to the indirect pro-oxidant effect of phenolic compounds.

Key words: monophenolic antioxidants, MCF-7 cell line, U937 cell line, viability, toxicity, antioxidant activity.

Gaynutdinov P.I. *– postgraduate student, laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: pg@centercem.ru*
Kozhin P.M. *– researcher, laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: kozhinpm@gmail.com*
Chechushkov A.V. *– researcher, laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: achechushkov@gmail.com*
Martinovich G.G. *– doctor of biological sciences, head of the chair for biophysics, e-mail: martinovichgg@bsu.by*
Kholshin S.V. *– senior lecturer of the chair for chemistry, e-mail: s.kholshin@gmail.com*
Kandalintseva N.V. *– candidate of chemical sciences, head of the Institute of Natural and Social and Economic Sciences, e-mail: aquaphenol@mail.ru*
Zenkov N.K. *– doctor of biological sciences, leading researcher, laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: lemen@centercem.ru*
Menshchikova E.B. *– doctor of medical sciences, head of the laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: lemen@centercem.ru*