

5. ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СЕРЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

5.1. Механизм окислительного стресса, сопровожающего различные патологии, и пути его предотвращения

В живых организмах кислород может проявлять токсические свойства из-за образования активных форм кислорода (АФК). В процессе жизнедеятельности аэробных организмов постоянно образуются АФК, которые являются необходимыми метаболитами, обеспечивающими протекание многих физиологических реакций (рис. 5.1) [1–4].

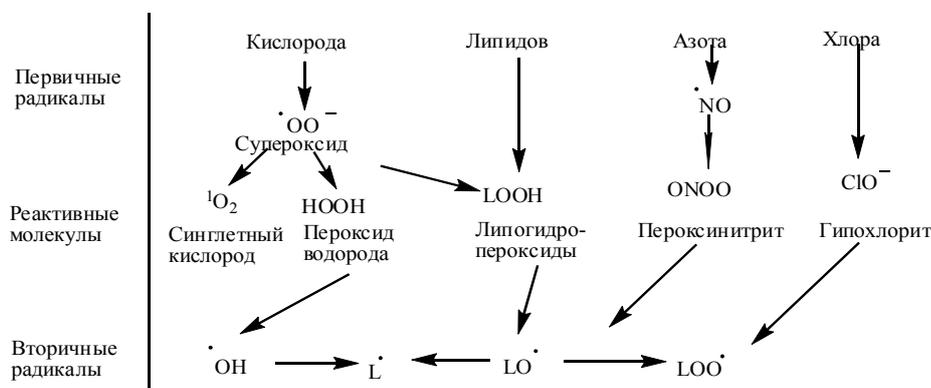


Рис. 5.1. Классификация активных форм кислорода

Повышенное образование активных радикалов, главным образом, за счет генерации АФК, и одновременное снижение эндогенной антиоксидантной защиты способствуют развитию окислительного стресса и смещению баланса анти-/прооксиданты (рис. 5.2).

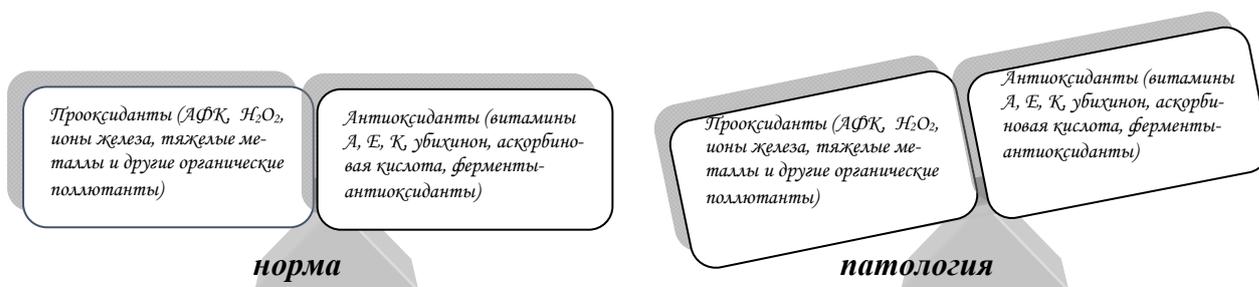
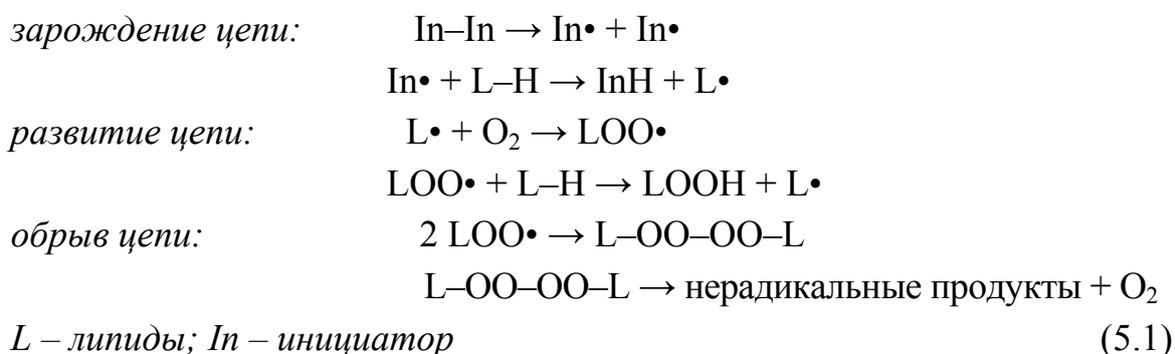


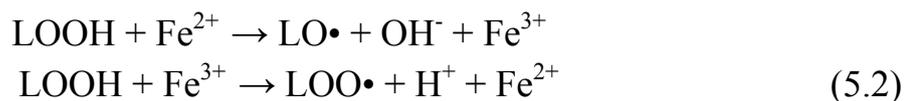
Рис. 5.2. Антиоксидантно-прооксидантный баланс в норме и при патологии
в живом организме

Последние данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс участвует в патогенезе различных трудноизлечимых заболеваний [5–7]. В частности, известно, что такие заболевания, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, нейродегенеративные заболевания, сосудистые осложнения при сахарном диабете, катаракта, аутоиммунные и воспалительные заболевания, заболевания печени, СПИД, рак, ревматоидный артрит, эпилепсия и многие другие сопровождаются развитием окислительного стресса [8–11]. Интенсивность свободно-радикального окисления при данных патологиях практически во всех случаях повышена в той или иной степени [12–17]. Окислительные стрессы повреждают молекулы липидов, белков и ДНК, приводя в конечном итоге к гибели клеток и некрозу ткани. При отсутствии патологий в организме аэробных животных уровень АФК поддерживается на оптимальном уровне благодаря работе сложной, многоуровневой системы антиоксидантной защиты (рис. 5.2).

Известно, что пероксидное окисление липидов (ПОЛ) протекает по механизму сходному с процессом жидкофазного окисления углеводов и относится к цепным радикальным процессам [18–21]. Общепринятой является схема окисления, представленная в виде ряда следующих элементарных реакций (схема 5.1) [22, 23].



Известно, что под действием ионов металлов переменной валентности, таких как Fe^{2+} и Cu^{2+} , ускоряется распад гидропероксидов, присутствующих в клетках и внеклеточных средах (схема 5.2) [24].

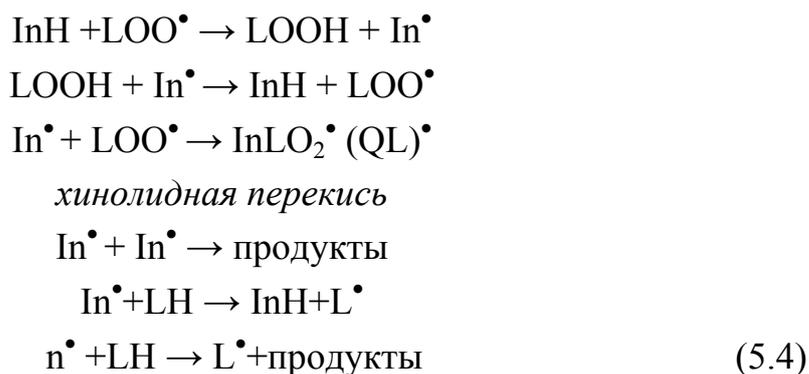


Суммарно реакция выглядит согласно схеме 5.3:



В процессе окисления образуются свободные радикалы, которые рекомбинируют с образованием малоактивных продуктов. Однако в живых организмах в реальных условиях вероятность рекомбинации мала из-за низкой концентрации свободных радикалов, поэтому с высокой скоростью идет взаимодействие активных радикалов с молекулами субстрата или с ингибиторами, которые могут присутствовать в биологических системах.

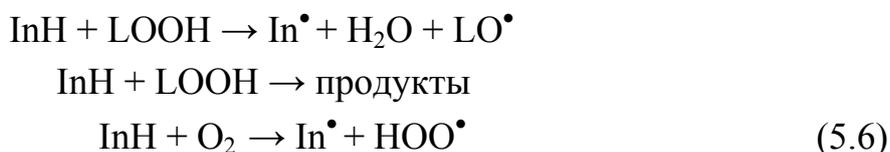
В присутствии ингибиторов, преимущественно фенольного типа, возможны следующие элементарные реакции (схема 5.4) [25, 26].



В присутствии непосредственно фенолов и хинонов обрыв цепей может происходить по схеме 5.5:



Последний механизм ингибирования реализуется в условиях недостаточности кислорода, когда количество $\text{L}^\bullet \gg \text{LOO}^\bullet$ [27]. Возможны также реакции с участием ингибитора и пероксидов, а также реакции окисления ингибитора (схема 5.6).



В случае применения смеси антиоксидантов между ними может происходить реакция обмена атомом водорода, приводящая к эффекту синергизма, что характерно для тех случаев, когда регенерируется более активный ингибитор (схема 5.7).



Эффективность применения ингибиторов процесса ПОЛ зависит от множества факторов. Например, вещества способны непосредственно взаимодействовать с пероксильными радикалами, ведущими цепной процесс, уменьшая их концентрацию, могут реагировать с алкильными радикалами, способны разлагать пероксиды без образования активных свободных радикалов.

Для предотвращения развития окислительных повреждений широко применяются антиоксиданты синтетического и природного происхождения, обладающие способностью в малых концентрациях нейтрализовать АФК различными путями [28]. Многие антиоксиданты используются в медицине, но некоторые из них недостаточно эффективны или имеют нежелательные побочные эффекты, поэтому следует изучить новых представителей этого класса [29, 30].

Ощутимую роль в защите организма от окислительного стресса играют комплексообразователи (хелаторы ионов металлов), которые препятствуют развитию окислительного процесса. Недостатком данных соединений является то, что они способны ингибировать только металлозависимые окислительные реакции за счёт образования комплексов с катионами металлов переменной валентности, которые катализируют реакции образования активных кислородных метаболитов [31].

Участие в реакциях свободно-радикального окисления образовавшихся комплексов зависит от множества факторов, в том числе от природы самого комплекса. Металлокомплексы могут проявлять как анти-, так и прооксидантные свойства, в зависимости от условий эксперимента, но в большей степени их активность зависит от химической природы вещества и от природы инициаторов окислительных процессов [32].

Самой распространенной группой антиоксидантов, которые применяются в медицине в качестве терапевтических препаратов, являются соединения – доноры протона. Механизм антиоксидантного действия соединений данной группы объясняется взаимодействием подвижного атома водорода от одной или нескольких функциональных групп, имеющих в составе молекулы, с активными радикалами $LOO\cdot$ и $LO\cdot$, образовавшимися в ходе пероксидации по схеме 5.8 [33]:



где RH – соединение – донор протона; $A\cdot$ – инициатор радикальный или радикальный промежуточный продукт реакции.

Образовавшиеся радикалы R^\bullet могут рекомбинироваться взаимодействием с радикалами R^\bullet или A^\bullet , либо R^\bullet продолжают цепной свободно-радикальный процесс окисления, вступая в побочные реакции. Дальнейшее поведение R^\bullet зависит от соотношения концентраций реагирующих веществ и условий протекания реакции. Интересный факт, что не наблюдается корреляции между антирадикальной активностью подобных антиоксидантов и их эффективностью ингибирования ПОЛ [34].

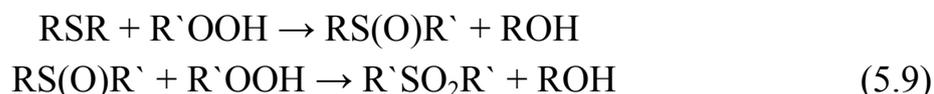
Распространенными антиоксидантами – донорами протона являются фенолы, тиоспирты. Наибольшая эффективность антиоксидантного действия установлена для пространственно-затруднённых фенолов [35]. Благодаря сочетанию термодинамического и кинетического факторов стабильности, образующиеся пространственно-затруднённые ароксильные радикалы, обладают высокой устойчивостью, что объясняет их высокую эффективность ингибирования радикальных реакций данными соединениями.

В настоящее время регулярно проводятся работы по модификации фенольных антиоксидантов с мишень ориентированными свойствами. Например, фенольные антиоксиданты должны обладать ограниченной диффузией в полимерной матрице и биомембранах, высокой реакционной способностью по отношению к алкильным радикалам.

Водородная связь внутримолекулярная или с близлежащей средой оказывает значительное влияние на активность природных и синтетических фенольных антиоксидантов, благодаря модуляции их реакционной способности с радикалами, такими как перекисные [36]. Различают внутри- или межмолекулярные водородные связи с участием *ОН*-группы. Антиоксидантная активность понижается, если *ОН*-группа действует как донор Н-связи, и наоборот действует как акцептор Н-связи. В случае полифенолов внутри- и межмолекулярная Н-связь может увеличить или уменьшить реакционную способность антиоксидантов по отношению к свободным радикалам, в зависимости от того, производится ли стабилизация связи.

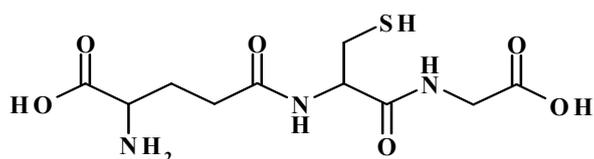
Эффективными ингибиторами окислительных процессов являются доноры протона – тиоспирты, которые обладают двойственным механизмом действия, т. к. помимо обрыва радикальных реакций за счет образования стабильного тиильного радикала способны еще хелатировать катионы переходных металлов. Тиолы, по сравнению с фенольными антиоксидантами, более эффективны в защите белков от окислительного разрушения. Но тиолы, как и фенольные антиоксиданты, обладают схожим существенным недостатком – способностью проявлять прооксидантное действие за счёт генерирования активных тиильных радикалов.

В 1970-х годах механизм антиоксидантного действия тиолов интенсивно изучался и оказался достаточно непростым. В этом механизме основное место занимает реакция тиолов с гидропероксидами ($R'OOH$) [37]. В 1945 г. Денисон впервые показал способность диалкилсульфидов окисляться гидропероксидами $R'OOH$ до сульфоксидов, которые дальше окисляются до сульфонов, а $R'OOH$ восстанавливается до спирта согласно реакциям по схеме 5.9:



Данная реакция протекает бимолекулярно в присутствии спиртов и кислот, где, предположительно, кислота выполняет каталитическую роль. Таким образом, сераорганические соединения являются потенциально эффективными ингибиторами окислительного повреждения благодаря множественному механизму антиоксидантного действия. Данный факт побуждает исследователей вести целенаправленный поиск лидеров в ряду серосодержащих соединений с целью дальнейшего применения в комплексной терапии различных заболеваний.

Известным тиолом является глутатион, который определяет редокс-статус внутриклеточной среды, защищает клетку от активных свободных радикалов, поэтому важность данного тиола определяется не только его антиоксидантными свойствами [38, 39].



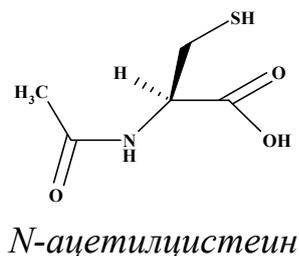
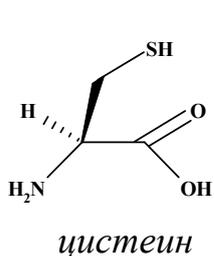
Глутатион защищает клетки печени и головного мозга от токсического действия алкоголя, некоторых лекарственных препаратов и токсикантов, содержащихся в сигаретном дыме. Глутатион может ускорять процессы выздоровления при заболеваниях органов дыхания, активизировать лейкоциты и лимфоциты [40]. Известно, что диаллилполисульфиды увеличивают количество глутатиона в клетках и действуют как мощные индукторы ферментов детоксикации [41].

Тиоловые группы глутатиона в клетке находятся в высокой концентрации, примерно 5 мМ в восстановленной форме (SH), что позволяет восстановить любую дисульфидную связь между цистеинами цитозольных белков (S-S). При этом восстановленный глутатион GSH превращается в окисленную форму

GSSG. Восстановление окисленного глутатиона происходит под действием глутатионредуктазы, постоянно находящейся в клетке в активном состоянии, и индуцирующей при окислительном стрессе. Важнейшим параметром, отражающим состояние внутриклеточной токсичности, а именно уровень окислительного стресса, является соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона внутри клетки.

Протеиногенная аминокислота цистеин является предшественником глутатиона и также способствует обезвреживанию токсических веществ, попавших в организм, защищая от радиоактивного повреждающего действия. Было проведено определение антиоксидантной активности типичных серосодержащих аминокислот с использованием различных методов *in vitro*: антирадикальная активность (ДФПГ-тест и ABTS), определение супероксидных радикалов, хелатирующая активность и т. д. [42]. Из трех серосодержащих аминокислот цистеин обладал наивысшей антирадикальной активностью, за исключением способности хелатировать Fe^{2+} . Метионин и таурин не проявили радикал перехватывающую активность в тестах ДФПГ и ABTS. Авторами предлагается использование данных серосодержащих аминокислот, обладающих высокой антиоксидантной активностью, в качестве дополнительных фармакологических препаратов, помогающих противостоять повреждениям клеток, которые были вызваны окислительным стрессом.

Цистеин является сам по себе мощным низкомолекулярным эндогенным антиоксидантом, но при одновременном приеме аскорбиновой кислоты и селена, обнаружено усиление антиоксидантного действия цистеина. Производное цистеина – N-ацетилцистеин способен защищать печень от токсического воздействия некоторых веществ.



N-ацетилцистеин – мощное средство для подавления рака и замедления старения, способное снижать у гипертоников кровяное давление, вызывая расслабление кровеносных сосудов и улучшая кровоток [43, 44].

Установление взаимосвязи между структурой химического соединения и его непосредственным антиоксидантным действием является необходимой предпосылкой для целенаправленного поиска новых мишеней ориентирован-

ных ингибиторов окислительных процессов с заранее заданными целями в определенных процессах. Определяющую роль в решении этой задачи играют те или иные ступени цепного свободно радикального процесса.

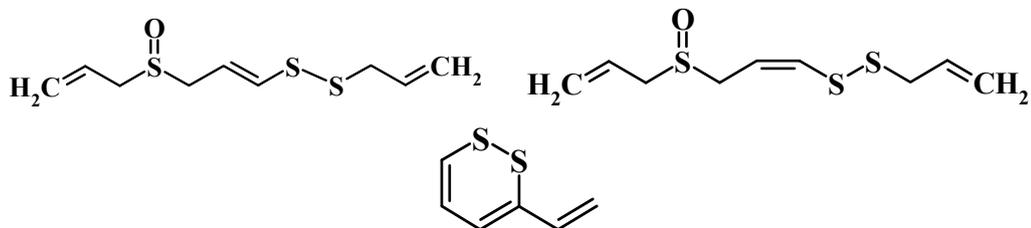
В настоящее время повышен интерес к продуктам природного происхождения, обладающих антиоксидантными свойствами. В работе [45] были изучены лекарственные травы, показавшие хороший терапевтический эффект, но определить, какие соединения являются самыми активными компонентами, до сих пор не удаётся для большинства растений.

5.2. Растительные продукты – источники фармакологически активных сераорганических соединений

Медицина не ограничивается использованием синтетических лекарств, направленных на конкретные расстройства, а ищет инклюзивные и комбинированные методы лечения, сочетающие в себе элементы традиционной медицины и новые компоненты, полученные из природных источников. Биологически активные составляющие натуральных продуктов постоянно тестируются в ходе экспериментальных и клинических испытаний и полученные данные свидетельствуют о том, что они могут облегчать и предотвращать патологические состояния.

Особое внимание уделяется тем природно-химическим соединениям, которые содержатся в овощах, традиционно используемых для приготовления разнообразных блюд. Это, в частности, чеснок (*Allium sativum* L.), используемый во всем мире не только благодаря особому запаху и вкусу, но и благодаря многим целебным свойствам. Биологически активные соединения чеснока обладают антиоксидантными свойствами, что определяет его терапевтические свойства [46].

Чеснок считается одним из самых важных овощей, с различным использованием во всем мире, т. к. является одним из самых богатых источников фенольных соединений, среди обычно потребляемых овощей. Вклад в рацион человека фенольных соединений чеснока был высоко оценен, но особый акцент был сделан на содержание сераорганических соединений (аллиин, аллицин, аджоен ((E,Z)-4,5,9-триадека-1,6,11-триен-9 оксид), аллилсульфиды и 1,2-винилдитиин), т. к. они способствуют эффективному проявлению биологической активности чеснока [47].



(*E*)-аджоен

(*Z*)-аджоен

1,2-винилдитиин

Тем не менее, не все употребляют сырой чеснок из-за его неприятного запаха и вкуса, поэтому разрабатываются различные варианты чесночных препаратов, которые не обладают нежелательными признаками, но при этом сохраняют свою биологическую ценность. Например, был получен и исследован *in vitro* и *in vivo* выдержанный черный чеснок – чесночный препарат с кисло-сладким вкусом, без сильного запаха. Было установлено [48], что выдержанный чёрный чеснок обладает антиоксидантной, противовоспалительной, противораковой, противодиабетической, противоаллергической активностями, кардио- и гепатопротекторными свойствами. В то же время, сравнение биологической активности и функций выдержанного чёрного чеснока с обычным чесноком показало, что черный чеснок проявляет более низкий противовоспалительный, антикоагулянтный, иммуномодулирующий и противоаллергический эффекты.

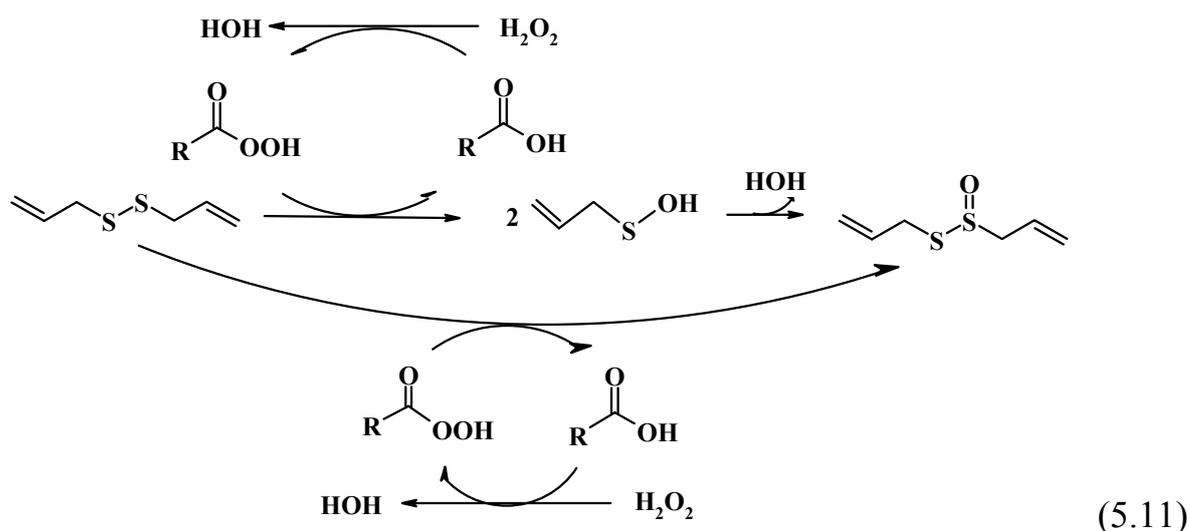
Польза для здоровья чеснока и других серосодержащих продуктов объясняется их анти- и/или прооксидантной активностью. Действие чеснока удивительно похоже на воздействие сероводорода (H_2S), который выделяется из чеснока при определенных условиях. Однако последние данные свидетельствуют о том, что именно полисульфиды, а не H_2S , могут быть фактическим медиатором физиологической передачи сигналов [49]. В данном исследовании было показано, что для выделения H_2S из чесночного масла требуются другие низкомолекулярные тиолы, такие как цистеин или глутатион, тогда как полисульфиды легко обнаруживаются только в чесночном масле.

Введение чесночного масла в клетки быстро увеличивает концентрацию внутриклеточных полисульфидов, но не оказывает практически влияния на содержание H_2S , если только цистеин или глутатион не присутствуют во внеклеточной среде. Отмечено, что чесночное масло и диаллилтрисульфид участвуют в прямом окислении органических субстратов, где полисульфид выступает в качестве медиатора, без образования промежуточных АФК. В то же время, применительно к клеткам, чесночное масло становится эффективным внутриклеточным восстановителем, независимым от наличия внеклеточного цистеина или глутатиона. Это свидетельствует о том, что

Аллицин представляет собой основной компонент чеснока с широкими антимикробными активностями в диапазоне низких концентраций против грамположительных и отрицательных бактерий, включая штаммы, устойчивые к антибиотикам и грибкам. Аллицин реагирует с тиольными группами и может инактивировать ферменты. Однако аллицин нестабилен при комнатной температуре, антимикробная активность теряется в течение нескольких минут при нагревании свыше 80 °С. Антимикробная активность аллицина в первую очередь обусловлена тиосульфидной группой.

В связи с этим был синтезирован ряд аналогов аллицина (диметил-, диэтил-, диаллил-, дипропил- и дибензилтиосульфиды) и оценены их антимикробные свойства и термическая стабильность [51]. Летучие соединения проявляли значительные антимикробные свойства в газовой фазе. Химико-генетический скрининг показал, что способ действия аналогов был идентичен способу действия аллицина. Тиосульфиды отличались по своей эффективности против определённых микроорганизмов, а некоторые были термически более стабильными, чем аллицин. Исследованные аналоги аллицина могут быть пригодны для применения в медицине и сельском хозяйстве по отдельности или в сочетании с другими противомикробными средствами.

Исследователи систематически занимаются усовершенствованием методов получения фармакологически активного аллицина и поиском его новых терапевтических эффектов. Так, аллицин был синтезирован модернизированным методом с хорошими выходами и высокой степенью чистоты окислением диаллил дисульфида H_2O_2 с использованием уксусной кислоты в качестве катализатора (схема 5.11) [52].



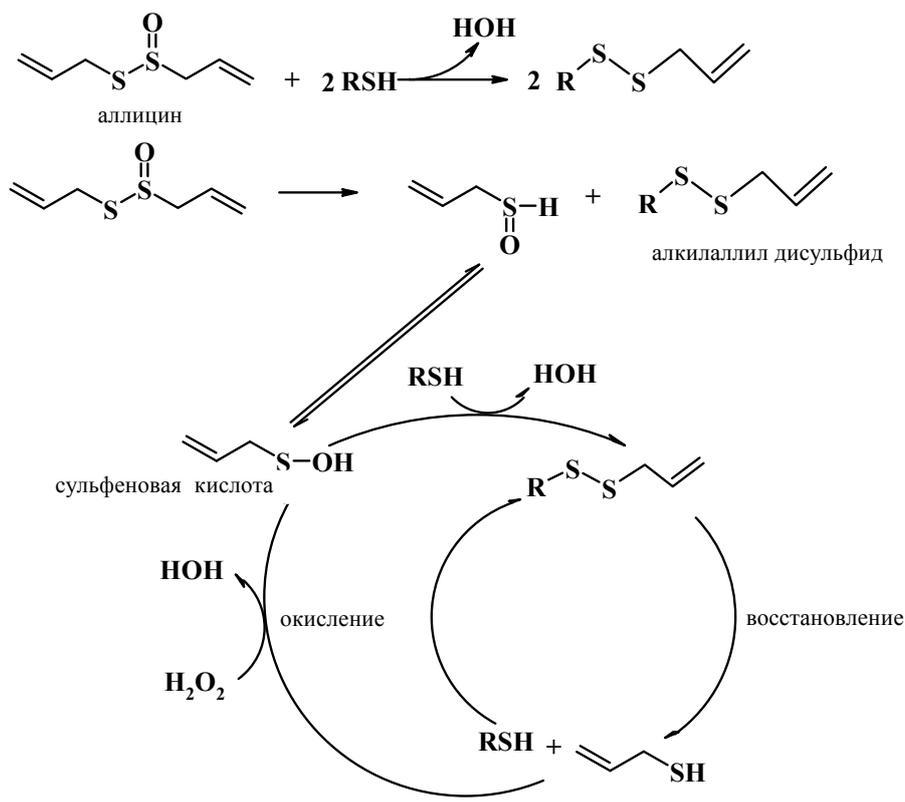
Эффективность экстракта чеснока в отношении ряда патогенных для растений организмов была проверена *in vitro* в отношении прототрофного изолята *E. coli* в сравнении с активностью обычных антибиотиков ампицилина и канамицина [53]. Была установлена антибактериальная активность

против различных патогенных бактерий для риса, картофеля, что позволяет рассматривать возможность разработки чесночных препаратов чеснока для альтернативного использования в качестве фунгицидов при выращивании органических продуктов питания.

Препараты на основе луковых растений являются наиболее продаваемыми травяными добавками для лечения многих заболеваний. Кроме того, данные препараты на основе рода луковых продемонстрировали перспективу их применения в качестве экологически чистых пестицидов [54]. Уникальные свойства рода луковых объясняются авторами наличием целого ряда относительно простых серосодержащих химических соединений, которые гениально упакованы природой в эти растения.

В работе [50] аллицин был синтезирован путем окисления диаллил сульфида пероксидом водорода H_2O_2 с использованием муравьиной кислоты в качестве катализатора и исследована его цитотоксичность в отношении клеток эпителия легких, толстой кишки человека, фибробластов мышей *in vitro*. Показано, что аллицин в виде паров ингибирует рост бактерий, а его активность увеличивается в присутствии глутатиона. Авторами отмечено, что поскольку для лечения легочных инфекций отсутствуют антибиотики, применяемые путем прямого вдыхания, то аллицин в сублетальных дозах и в сочетании с пероральными антибиотиками, может стать ценным дополнением к доступным в настоящее время методам лечения.

Аллицин является активным видом серы, способным к тиол-дисульфидному обмену (схема 5.12).



(5.12)

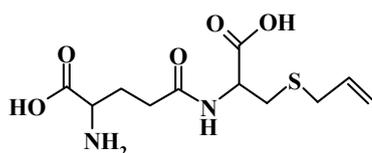
В результате реакции аллицина с одной молекулой RSH, образуется одна аллилтиольная молекула и одна молекула смешанного аллил дисульфида. Аллилтиольная молекула находится в таутомерном равновесии с аллилсульфеновой кислотой, которая легко реагирует с еще одной молекулой RSH с образованием второго алкилаллил дисульфида. Образующийся алкилаллил дисульфид может вступать в дальнейшие реакции обмена с RSH без образования воды, в результате чего может образоваться окислительно-восстановительный каскад, который в клетках стимулируется различными каталитическими ферментами, например, тиоредоксинами и глутаредоксинами. Если рассматриваемые RSH являются остатками цистеина в белках, то образующиеся дисульфиды белка будут потенциальными субстратами для тиоредоксинов и/или глутаредоксинов. Полученные RSH, в том числе аллилмеркаптан, могут быть повторно окислены до сульфеновых кислот пероксиредоксином. Влияние аллицина на клеточный тиоловый гомеостаз белков и клеточных окислительно-восстановительных буферов, таких как глутатион, может быть достаточно глубоким. Например, аллицин реагирует с доступными в белках цистеинами и способен инактивировать незаменимые ферменты, также аллицин вступает в реакцию с глутатионом, сдвигая окислительно-восстановительный потенциал клеток в более окисленное состояние, вызывая тем самым дисульфидный стресс. В связи с этим аллицин считается внутриклеточным окислительно-восстановительным токсином.

Один зубчик чеснока весом примерно 10 г производит до 5 мг аллицина, но в зависимости от получаемой дозы аллицин может вызывать апоптоз или некроз ткани и даже биосовместимые дозы влияют на клеточный метаболизм. Считается, что окисление белковых тиолов и истощение запасов глутатиона отвечают за физиологические эффекты аллицина. Аллицин вызывает ингибирование активности фермента енолазы, которая является мишенью для лечения онкологии.

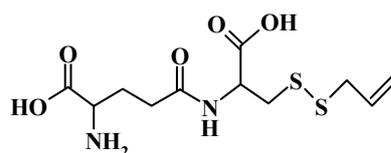
Аллицин и его производные (аджоены и винилдитиины) являются биологически активными компонентами чеснока, проявляя высокую антимикробную, противовирусную, антиоксидантную и антиканцерогенную активность. Но для данных фармакологически активных соединений есть существенные недостатки – высокая летучесть и нестабильность, что значительно ограничивает их коммерческое применение [55]. В связи с этим последние исследования были посвящены стабилизации аллицина за счет комплексообразования с циклодекстринами, которое способствует сохранению аллицина и его микробиологической активности в течение 60 дней. Также было продемонстрировано, что аллицин не теряет свою антимикробную активность при включении в гидрофобный гель.

В исследовании [56] было продемонстрировано влияние аллицина на основные клеточные функции выбранных мишеней, многие из которых выступают мишенями для терапии рака. Окислительный стресс может привести к окислению белковых тиолов с последующим выделением иона Zn^{2+} . Аллицин также приводит к высвобождению из клеток подопытных мышей иона Zn^{2+} , который является вторым наиболее распространенным микроэлементом в организме человека и незаменимым кофактором для многих ферментов, необходимым для правильной работы иммунной системы. Остатки цистеина и гистидина в белках функционируют как Zn^{2+} -связывающие лиганды в клеточных белках.

В исследовании [57] был проанализирован химический состав репчатого лука и чеснока и изучены их антимикробные свойства. Было установлено, что основными составляющими, ответственными за антимикробную активность чеснока, являются сераорганические соединения (N- γ -глутамил-S-аллилцистеин, N- γ -глутамил-S-аллилтаиоцистеин), а в репчатом луке – флавоноиды.



N- γ -глутамил-S-аллилцистеин

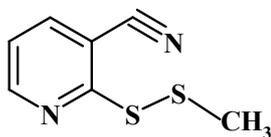


N- γ -глутамил-S-аллилтаиоцистеин

Лиофилизированные образцы лука и чеснока показали более сильную антимикробную активность по сравнению с высушенными образцами, в целом была отмечена и большая активность чеснока.

Антибактериальная активность чеснока и лука определяются наличием сераорганических соединений, но некоторые из них могут быть потенциально опасны. Например, были исследованы *in vitro* цитотоксичность и мутагенный/генотоксический потенциал пропилпропантиосульфидата и показано отсутствие его мутагенности, при этом зарегистрированы генотоксические эффекты на клетках млекопитающих [58].

Устойчивость к антибиотикам – это глобальная проблема настоящего и будущего времени, которая продолжает бросать вызов здравоохранению, особенно в отношении таких клинически значимых патогенов, как устойчивый к метициллину золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus*. В работе [59] было описано выделение и выяснение структуры биоактивного соединения из рода луковых *Allium Conditionitum* с антимикробной активностью. Установлена структура активного соединения, как 2-(метилдитио)пиридин-3-карбонитрил, и подвергнута скринингу на антимикробную активность.



Минимальные ингибирующие концентрации (МИС) данного соединения составили от 0,5 до > 64 мкг/мл для тестируемых видов бактерий и от 0,25 до 2 мкг/мл для *Candida spp.*

В исследовании [60] был изучен профилактический эффект чесночного масла и его сераорганического компонента диаллилдисульфида на воспаление дыхательных путей, вызванное сигаретным дымом. Было установлено ингибирование инфильтрации воспалительных клеток в ткани легких, индуцированной табачным дымом. Полученные результаты показали, что чесночное масло и диаллилдисульфид являются потенциальными профилактическими средствами при индуцированном сигаретным дымом воспалении дыхательных путей.

Было исследовано протекторное действие диаллилдисульфида в случае почечной токсичности, вызванной трихлорметаном (CHCl_3) [61]. Введение перорально CHCl_3 в дозе 200 мг/кг крысам приводило к снижению в почках активности каталазы и глутатионпероксидазы, одновременно увеличивался уровень экспрессии TUNEL-положительных клеток (апоптоз), а также концентрация перекиси водорода, оксида азота. Обработка диаллилдисульфидом способствовала увеличению активности антиоксидантных ферментов и снижению апоптотически положительных клеток, уровней H_2O_2 и NO , что подтверждает протекторные свойства диаллилдисульфида от индуцированной CHCl_3 почечной токсичности.

Было исследовано противовоспалительное и сосудорасширяющее действие диаллилдисульфида, диметилдисульфида и пропилдисульфида, которые были выделены из рода луковых [62]. Соединения продемонстрировали противовоспалительную активность в анализе индуцибельной NO -синтазы и циклооксигеназы. В сосудорасширяющем анализе исследуемые дисульфиды были неэффективны в продуцировании NO в клетках SVEC4-10, но они увеличили производство простагландина. Предварительная обработка клеток с диаллилдисульфидом, диметилдисульфидом и пропилдисульфидом уменьшала генерацию АФК в H_2O_2 -индуцированных клетках SVEC4-10. В совокупности установлено было, что исследуемые дисульфиды являются потенциальными противовоспалительными и сосудорасширяющими медиаторами.

Аллилметилсульфид, содержащийся в чесноке, демонстрирует широкий диапазон лекарственного действия при различных заболеваниях. В работе [63] была исследована его потенциальная роль в смягчении последствий

окислительного стресса и, как следствие, патологических изменений в печени подопытных крыс, индуцированных стрептозотоцином. Добавки аллилметилсульфида способствовали снижению уровня глюкозы в крови, также заметно увеличивалась активность антиоксидантов ферментативной и неферментативной природы печеночной ткани, что приводило к значительным снижениям образования пероксидов и гидропероксидов липидов. Патологические нарушения в печеночных тканях диабетических крыс были значительно исправлены добавкой аллилметилсульфида, что позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования данного соединения в качестве препарата для терапии печеночной дисфункции.

Показана способность тиосульфината, являющегося фитонутриентом чеснока снижать уровень глюкозы в крови после приема пищи [64]. У крыс с диабетом, получавших тиосульфидат, наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы в крови, поэтому авторы предположили, что тиосульфидат является перспективным средством для лечения постпрандиальной гипергликемии.

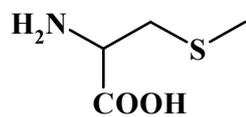
Продуктом разложения аллицина является диаллилдисульфид, который содержится также в чесноке. Изучены защитные эффекты диаллилдисульфидов против нефротоксичности, индуцированной ацетаминофеном у крыс [65]. Введение подопытным животным ацетаминофена приводило к снижению содержания глутатиона и активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза). В то же время содержание малонового диальдегида значительно увеличилось, что указывает на то, что вызванное ацетаминофеном повреждение почек было косвенно вызвано окислительным стрессом. Обработка диаллилдисульфидом способствовала снижению нефротоксических эффектов, включая окислительное повреждение, гистопатологические поражения и апоптотические изменения в почке. Таким образом, было показано, что диаллилдисульфид может предотвращать индуцированную нефротоксичность, а его протекторные свойства обусловлены в большей степени антиоксидантными свойствами.

Существование серосодержащей аминокислоты – S-1-пропенил-L-цистеина в выдержанном экстракте чеснока известно с 1960-х годов, но до 2016 года не было сообщений о биологической и/или фармакологической активности данного соединения. В работе [66] было показано, что S-1-пропенил-L-цистеин продемонстрировал иммуномодулирующие эффекты *in vitro* и *in vivo*, а также снижал артериальное давление у животных с гипертонической патологией. Основываясь на полученных результатах, было предложено применение S-1-пропенил-L-цистеина, фармакологически активного и безопасного компонента чеснока, в качестве потенциального лекарственного препарата.

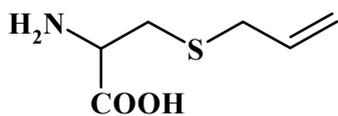
Легочный фиброз является серьезным заболеванием с высокой смертностью. Поскольку в настоящее время нет эффективных методов его лечения, глобальным является разработка новых стратегий для улучшения терапевтических результатов. S-аллилцистеин является одним из компонентов чесночного экстракта, который продемонстрировал эффективность в качестве антиоксиданта и противовоспалительного средства. Было изучено влияние S-аллилцистеина на легочный фиброз, вызванный однократной интратрахеальной инстилляцией блеомицина (2,5 мг/кг) [67]. При введении S-аллилцистеина крысам в виде 0,15 % раствора было установлено, что данное соединение может проявлять эффективность в качестве антифиброзного средства путем ослабления дифференцировки миофибробластов. Таким образом, было показано, что S-аллилцистеин может быть использован для профилактики или лечения легочного фиброза.

В работе [68] исследована антипаразитарная активность чеснока и лука в отношении трипаносом и лейшманий. Оба экстракта эффективно убивали данные типы паразитов и необратимо ингибировали трипанотионредуктазу. Механизм биологической активности чеснока и лука, объясняется авторами наличием серосодержащих соединений разного строения и количества. Предполагается, что трипанотионредуктаза ингибируется путем образования дисульфидных связей между SH-группами жизненно важных окислительно-восстановительных соединений и серосодержащими вторичными метаболитами чеснока и лука.

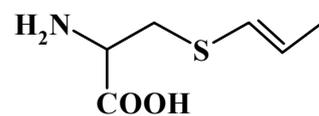
Авторами [69] проведена оценка химического состава, антиоксидантных и противовоспалительных свойств эфирных масел коры стеблей *Drypetes gossweileri* (Euphorbiaceae), корней *Pentadiplandra brazzeana* (Capparidaceae), красных луковиц *Allium cepa* и *Allium sativum* (Liliaceae), собранных в Камеруне (Центральная Африка). Установлено, что эфирные масла богаты фенольными и сераорганическими соединениями: диаллилтрисульфид, диаллилдисульфид, аллилметилсульфид, диаллилсульфид, диаллилтетрасульфид, дипропилтрисульфид, 2-метил-3,4-дитиагептан, метилпропилтрисульфид, дипропилтетрасульфид и 2-пропенилпропилдисульфид, а также бензилизотиоцианат, которые, вероятнее всего, были ответственны за проявление высокой антиоксидантной и противовоспалительной активности. Благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам эфирные масла некоторых из этих растений могут использоваться в качестве натуральных добавок в фармацевтической, косметической и агропромышленной отраслях.



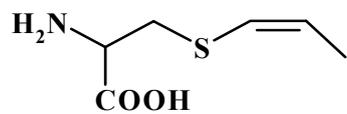
S-метил-*L*-цистеин



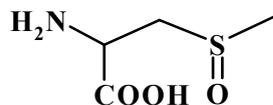
S-аллил-*L*-цистеин



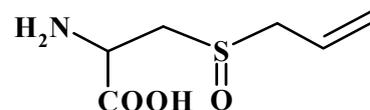
транс-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин



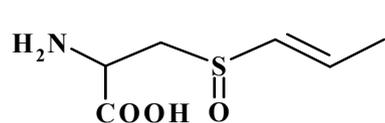
цис-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин



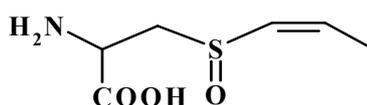
S-метил-*L*-цистеин сульфоксид



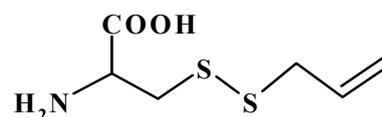
S-аллил-*L*-цистеин сульфоксид



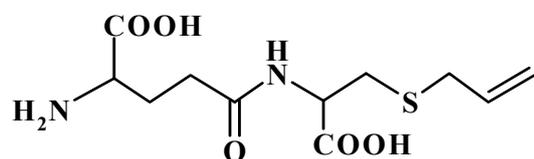
транс-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин сульфоксид



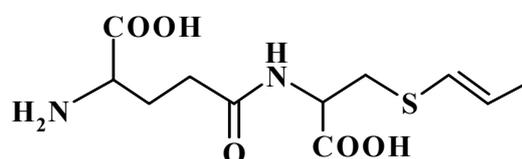
цис-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин сульфоксид



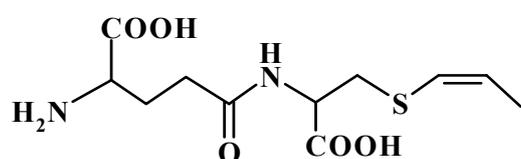
S-аллилмеркапто-*L*-цистеин



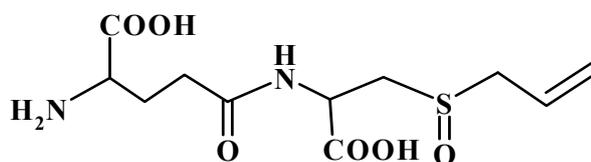
γ -глутамил-*S*-аллил-*L*-цистеин



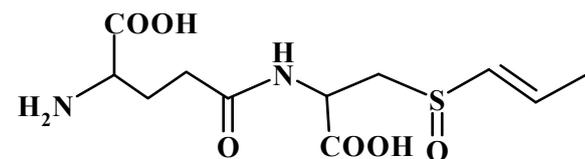
γ -глутамил-транс-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин



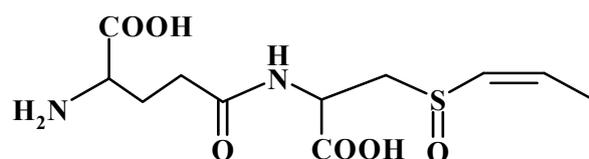
γ -глутамил-цис-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин



γ -глутамил-*S*-аллил-*L*-цистеин сульфоксид



γ -глутамил-транс-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин сульфоксид



γ -глутамил-цис-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин сульфоксид

В качестве кардиопротектора были оценены различные дозы чесночного масла и его основного составляющего диаллилдисульфида на подопытных крысах с дисфункцией миокарда [70]. Добавки чесночного масла и диаллилдисульфида вызвали значительное снижение уровней ПОЛ (TBARS), активности лактатдегидрогеназы сердечной ткани и увеличение уровней эндогенных антиоксидантов. На основании проведенных исследований был сделан вывод, что диаллилдисульфид играет важную роль в уменьшении повреждений миокарда.

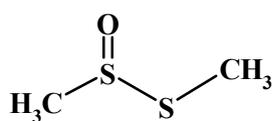
Окислительный стресс, индуцированной генерацией свободных радикалов, способствует развитию и прогрессированию диабета и осложнений, связанных с ним. В последнее время растет интерес к природным антиоксидантам для смягчения окислительных повреждений. Богатые содержанием сераорганических соединений лук (*Allium* сера) и семена пажитника (*Trigonella foenum-graecum*) привлекли внимание исследователей с целью использования данных растений для лечения хронических заболеваний [71]. Комбинация семян пажитника и лука оказало благоприятное влияние на гипергликемию и связанные с ней метаболические нарушения, которые были оценены на крысах с диабетом, индуцированным стрептозотоцином. Антиоксидантная активность семян пажитника объясняется наличием флавоноидов, а нефропротекторная активность обусловлена синергизмом антиоксидантного действия и способностью перехватывать свободные радикалы. Антидиабетическое действие лука объясняется антиоксидантными свойствами его компонентов, а именно наличием сераорганических соединений (алк(ен)илцистеинсульфоксиды) и флавоноидов, в основном кверцетина, которые могут способствовать нефропротективному действию.

Экстракт репчатого лука был проанализирован на антибактериальную активность в отношении девяти эталонных бактериальных штаммов американского типа клеточной культуры (*Shigella flexneri*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) [72]. Значения минимальной ингибирующей концентрации (MIC) находились в диапазоне от 1,87 до 7,5 мг/мл. Было доказано, что лук обладает хорошей антибактериальной активностью, что позволяет использовать его для лечения различных инфекционных заболеваний.

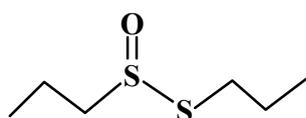
Был получен экстракт эфирного масла из белокочанной капусты, для которого определен качественный и количественный состав основных химических компонентов, оценены антиоксидантная способность и гепатопротекторные свойства [73]. Антиоксидантную активность оценивали по уровню ПОЛ в гомогенатах мозга крыс. Гепатопротекторное действие, вызванное CCl_4 , определено на подопытных крысах с использованием биохимических маркеров и гистологического анализа. В качестве контроля для сравнения в работе использовали диаллил дисульфид в концентрации 1 ммоль/кг. Установлено, что эфирное масло из белокочанной капусты в качестве основных компонентов содержит органические полисульфиды, такие как диметилтрисульфид и диметилдисульфид. Обнаружено, что эфирное масло и диметилтрисульфид являются мощными ингибиторами процесса ПОЛ со значениями IC_{50} 0,51 и 3 мг/л соответственно. Эфирное масло продемонстрировало более

высокие гепатопротекторные свойства, чем диаллилдисульфид. Антиоксидантные свойства эфирного масла и диметилтрисульфида могут объяснить их гепатопротекторное действие.

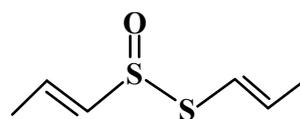
Необходимо отметить, что остается глобальной проблемой здравоохранения стабильное и стойкое загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами. Свинец считается одним из распространенных промышленных загрязнителей, обладающий высокой токсичностью даже при низких концентрациях. Ежедневное кормление крыс раствором ацетата свинца в дозе 10 мг/кг в день в течение месяца привело к неблагоприятному изменению параметров крови, сыворотки и тканей, включая увеличение уровня ПОЛ (TBARS) и уменьшение активности антиоксидантных ферментов (каталаза, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза). В качестве детоксицирующих агентов были исследованы активные фракции масел лука и чеснока и установлено снижение токсичности по всем параметрам. В чесноке присутствует аллилдисульфидная оксидная группа, а в луке насыщенные метильная и пропильная группы и ненасыщенная пропенильная группа вместо аллильных групп.



диметилдисульфид оксид



дипропилдисульфид оксид



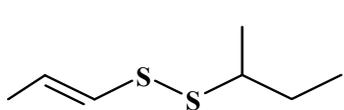
дипропенилдисульфид оксид

Антиоксидантная и детоксицирующая активность объясняется тем, что масла содержат природные дисульфоксидные соединения, которые действуют как антиоксиданты и детоксиканты за счет наличия двойных связей и дисульфидных оксидных связей в их молекулах [74].

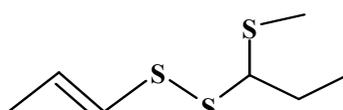
Травяные препараты используются для лечения многочисленных окислительных стрессов и связанных с этим процессом заболеваний. В работе была проведена оценка антиоксидантных и противовоспалительных свойств политравяных настоек *in vitro* [75] и было установлено, что экстракты трав обладают высокой антиоксидантной способностью, ингибированием ПОЛ (TBARS), поглощением активных радикалов вДФПГ-тесте, также установлен хороший противовоспалительный эффект. Было показано, что терапевтическое действие данных политравяных препаратов может быть связано с их антиоксидантной и противовоспалительной активностью, что способствует снижению воспалительных эффектов.

На протяжении веков в народной медицине в качестве лекарственного препарата и в кулинарии в качестве пряности употребляется многолетнее травянистое растение семейства зонтичных – асафетида. В исследовании

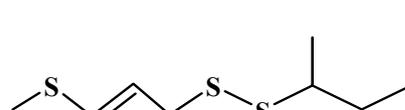
[76] авторы представили несколько новых многообещающих фармакологических действий асафетиды. В частности, установлено, что асафетиды обладает релаксантным, нейропротекторным действием, способна повышать память, работает как пищеварительный фермент, антиоксидант, спазмолитик, гепатопротектор. Также было показано, что экстракт асафетиды обладает антимикробным, антиканцерогенным, противоопухолевым, антицитотоксическим, антигельминтным и антагонистическим эффектами. Множество терапевтических эффектов объясняется авторами наличием большого количества биологически активных серосодержащих соединений, в том числе и полисульфанов, представленных ниже.



2-бутил-1-пропенил-1-(тиометил)пропил-1-пропенил дисульфид



дисульфид



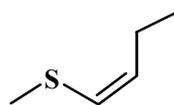
дисульфид



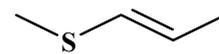
2-метил-2-пропантиол



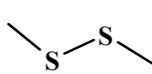
диметилтииран



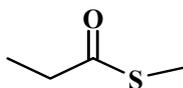
1-(тиометил)-(Z)-1-пропен



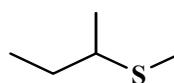
1-(тиометил)-(E)-1-пропен



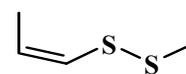
диметил дисульфид



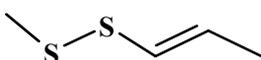
S-метилпропантiaoат



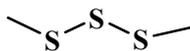
2-(тиометил)бутан



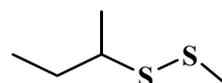
метил(Z)-1-пропенил дисульфид



метил-(E)-1-пропенил дисульфид



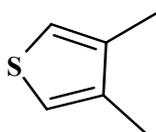
диметил трисульфид



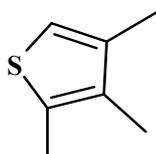
2-бутилметил дисульфид



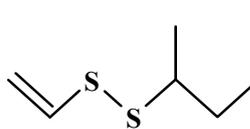
дипропил дисульфид



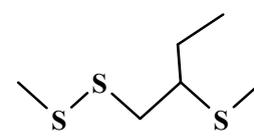
3,4-диметилтиофен



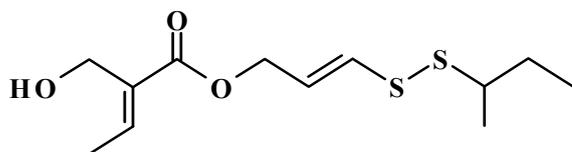
2,3,4-диметилтиофен



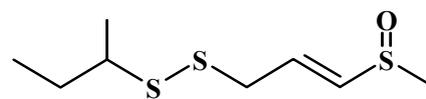
2-бутилвинилдисульфид



метил-1-тиометилпропил дисульфид



асадисульфид



фoетисульфид A

(1Z)-3-[(1-метил\пропил)дитио]-1-пропен-1-иловый эфир

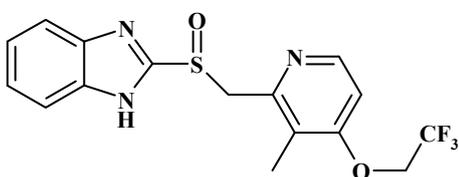
В большинстве работ установлено, что терапевтический эффект многих растительных препаратов основывается на их антиоксидантном действии за счет содержания сераорганических и фенольных соединений, дополняемых другими веществами. Данный факт побуждает химиков к созданию и изучению потенциальных лекарственных препаратов на основе серосодержащих антиоксидантов, проявляющих большую эффективность в микроконцентрациях и не обладающих нежелательными побочными действиями.

5.3. Исследование фармакологической и биологической активности модифицированных аналогов природных сераорганических соединений

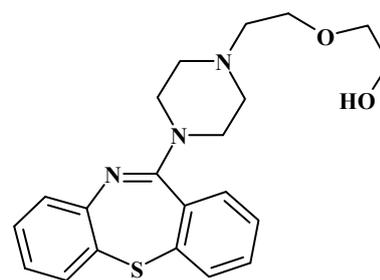
Несмотря на достигнутые успехи в области химии антиоксидантов, по сегодняшний день остается актуальной проблема создания новых высокоэффективных препаратов с комплексом антиоксидантных свойств, поэтому получение и исследование свойств потенциальных ингибиторов окислительных процессов с фармакологической активностью является первостепенной задачей. Перспективный подход в области создания новых органических соединений заключается в получении гибридных молекул, объединяющих в одной структуре различные редокс-активные функциональные группы. Результаты исследований подтверждают, что сочетание в молекуле биомиметических групп, различающихся по механизму антиоксидантного действия, помогает создать новые соединения, обладающие комплексом полезных свойств, в том числе проявляющие биологическую активность направленного действия.

В настоящее время активно развивается фармацевтическая промышленность на основе серосодержащих соединений. Сам по себе сероводород является токсичной газообразной молекулой, но в живом организме продуцируется ферментами из цистеина и выполняет важную физиологическую роль в регуляции гомеостаза и клеточной сигнализации в ЦНС, а также в борьбе с активными формами кислорода и азота. H_2S имеет решающее значение для поддержания баланса антиоксидантов, защищающих организм от окислительного стресса. В обзоре [77] описана роль H_2S как антиоксиданта, уменьшающего чрезмерное количество АФК, в защите ЦНС от окислительных повреждений. Помимо этого, обсуждается роль H_2S в регуляции передачи сигналов в клетках для борьбы с нейровоспалением и защиты от центральных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и боковой амиотрофический склероз.

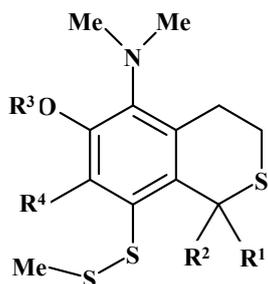
Физиологически активные препараты, содержащие серу, можно встретить в широком спектре фармацевтических и натуральных продуктов. На протяжении веков и до настоящего времени сера продолжает сохранять свой статус доминирующего гетероатома, помимо кислорода или азота, интегрированного в набор из 362 серосодержащих лекарств, одобренных управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA). Сульфонамиды, тиозефиры, сульфоны и пенициллин являются наиболее распространенными каркасами в серосодержащих препаратах, которые хорошо изучены в течение последних десятилетий как в области синтеза, так и их применения [78].



превацид (лансопразол)

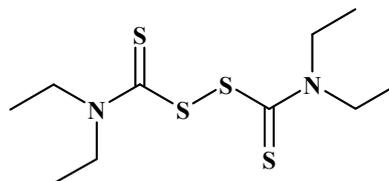


сероквель (кветиапін)

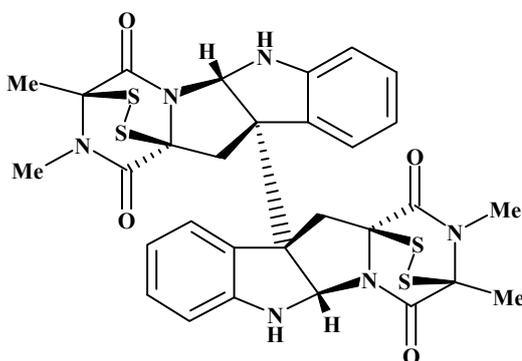


поликарпамин A ($R^1=H$, $R^2=R^3=R^4=OMe$)

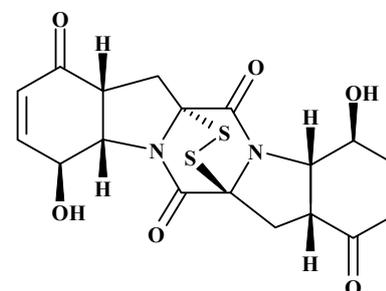
поликарпамин B ($R^1=R^2=O$, $R^3=R^4=OMe$)



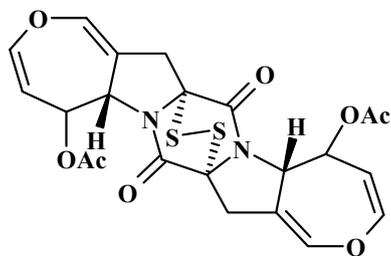
дисульфрам



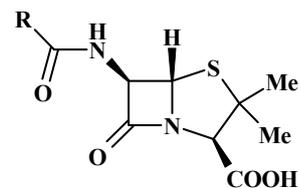
(+)-11,11'-дидеоксивертицилин



эпикорзин B



(-) ацетилارانотин



пенициллин

Тиоэферы представляют собой третий наиболее распространенный компонент серосодержащих терапевтических препаратов (8,8 %).

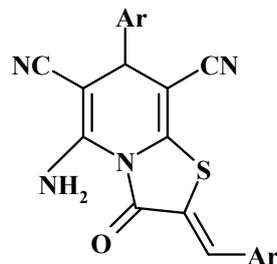
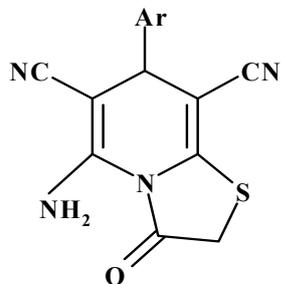
В последнее время намечается тенденция использования так называемых антиоксидантных коктейлей – синергических смесей, которые суммарно обладают высокой эффективностью действия. Например, было установлено, что смешивание лекарственных препаратов, таких как глутамат, антагонисты кальция, анти-апоптотические агенты с антиоксидантами приводит к усилению синергического эффекта [79].

В настоящее время актуальным направлением в химии фармакологически активных соединений является синтез полиядерных гетероциклических соединений, в частности серосодержащих, в составе которых имеется несколько физиологически активных фрагментов.

Вызывает наибольший интерес возможность выявления соединений, которые специфически действуют на определенные звенья свободно радикального процесса в целом и на ПОЛ в частности. Особо важен выбор таких соединений, которые проявляли бы минимум побочных эффектов наравне с высокой эффективностью их антиоксидантного действия.

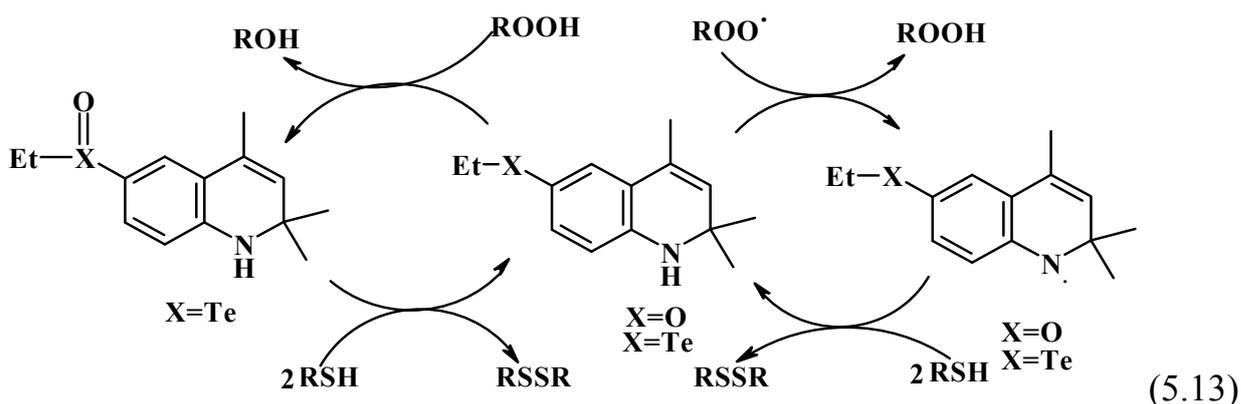
Исследование антиоксидантной активности новых бензтиазолов и тиадиазолов показало проявление выраженного антиоксидантного действия тиолов, тиосульфоновых кислот и фосфортиолатов [80]. В опытах *in vivo* была установлена радиопротекторная активность полученных соединений, и выдвинута новая гипотеза о взаимосвязи *SH*-группы, перехватывающей радикалы и ароматическим кольцом, захватывающим этот радикал. Данные результаты позволили рекомендовать новые бензтиазолы и тиадиазолы для применения в качестве радиопротекторов.

Исследования производных пиридина, содержащих атом серы, в сравнении с аскорбиновой кислотой показали проявление большей антирадикальной активности в тестах с *ОН*- и ДФПГ-радикалами [81]. Серосодержащие соединения с фенил-, 4-фторбензил и 4-метилбензиларильными группами проявляли наибольшую радикал-перехватывающую активность.



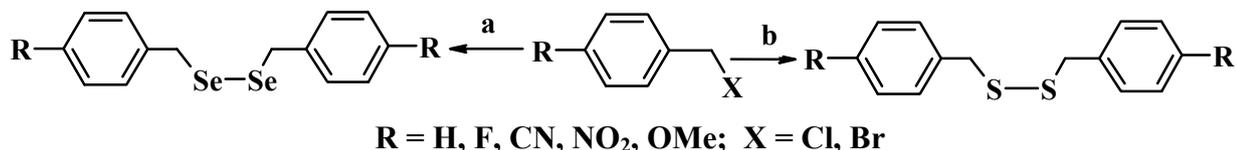
В работе было зафиксировано, что заметно изменяется эффективность антиоксидантного действия в зависимости от того, содержит ли арильная группа электронодонорные или электроноакцепторные заместители.

В качестве ингибиторов в реакциях разложения H_2O_2 в присутствии тиоловых восстановителей, взятых в стехиометрических количествах, были изучены известный антиоксидант жиросодержащих продуктов, фунгицид – 6-этоксидигидрохинолин и его производные 6-(этилтио)-, 6-(этилселено)-, и 6-(этилтеллур)-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин, участвующих в реакциях по схеме 5.13 [82].



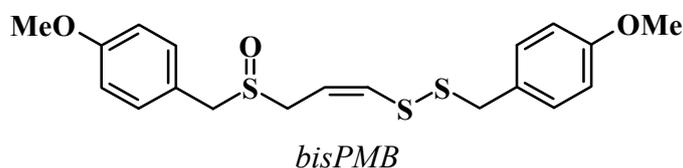
Наилучшим ингибитором окислительной деструкции линолевой кислоты в смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ оказался сам 6-этоксидигидрохинолин. В отсутствие N-ацетилцистеина, как соантиоксиданта в водной фазе, 6-этоксидигидрохинолин эффективно тормозил цепной радикальный процесс, как и α -токоферол, но в отличие от токоферола превышено время ингибирования в два раза. Аналогичным действием обладал аналог 6-этоксидигидрохинолина, содержащий теллур. Авторами зафиксирован многофункциональный характер теллурсодержащего аналога 6-этоксидигидрохинолина, т. к. установлено предупреждение и обрыв радикальных цепных реакций, а также действие как катализатора, разрушающего органические гидропероксиды, пероксильные радикалы при добавлении соответствующих тиоловых восстановителей.

Учитывая, что противораковая активность чеснока объясняется многими исследователями присутствием различных сераорганических соединений, включая диаллилсульфид, диаллилдисульфид и диаллилтисульфид, в работе [83] был получен ряд 4-замещенных бензильных аналогов диаллилдисульфида и подобных селеновых производных, для которых исследована антипролиферативная активность на клеточных линиях рака молочной железы человека и приводятся соотношения структура-активность.



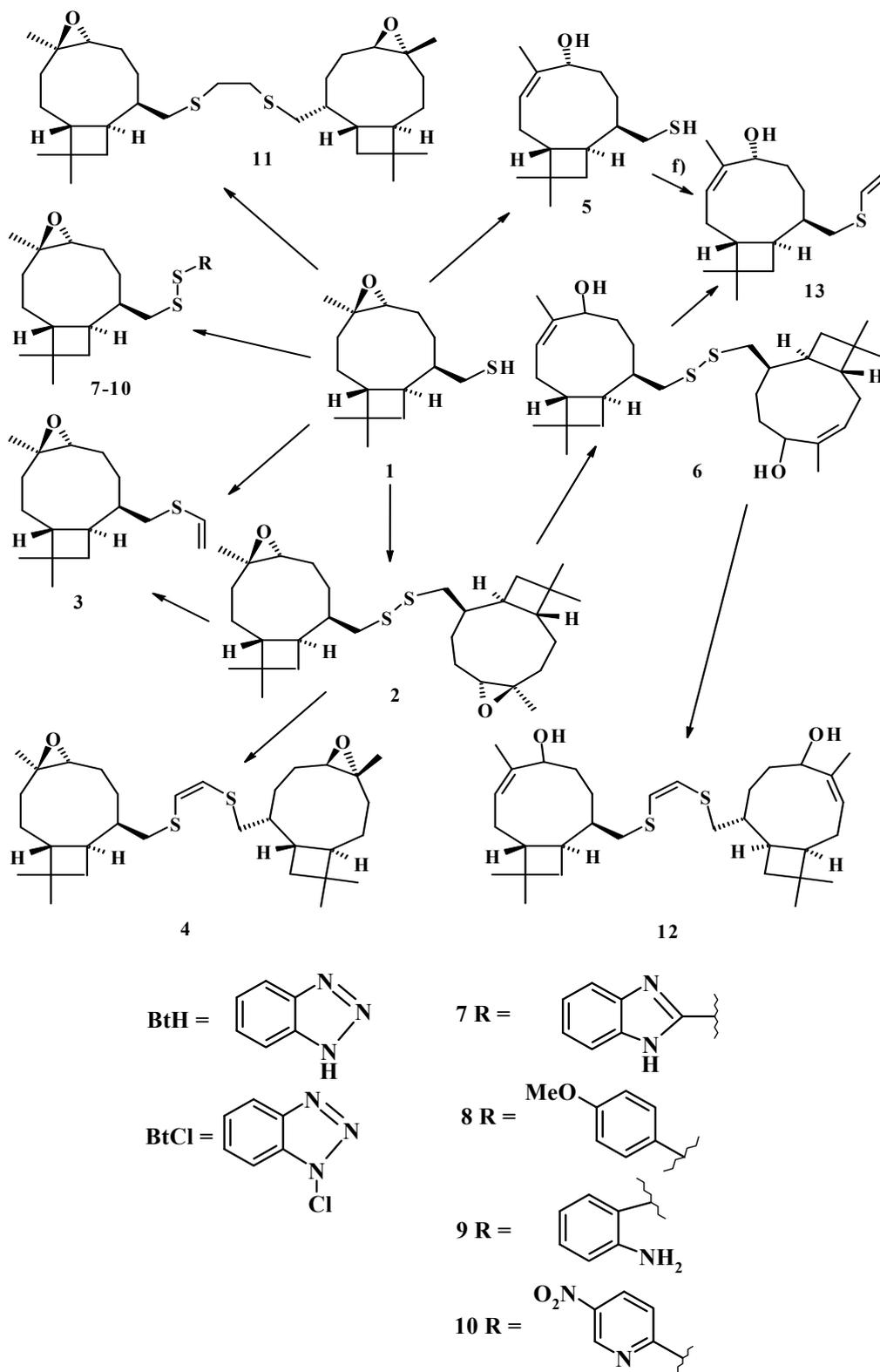
Авторами установлено, что дисульфид, имеющий 4-цианогруппу, проявлял наибольшую активность среди всех дисульфидов. Все диселениды проявляли лучшую антипролиферативную активность, чем диаллилдисульфид. Кроме того, в отличие от дисульфидов, диселениды были более избирательными по отношению к раковым клеткам по сравнению с нормальными клетками. Повышенный уровень внутриклеточных АФК у большинства бензилдиселенидов показывает возможный механизм их действия. Таким образом, было показано, что антипролиферативная активность диаллилдисульфида может быть значительно повышена путем подбора соответствующих структурных модификаций.

Аджоен (2-пропенил-3[3-(2-пропенилсульфинил)-1-пропенил] дисульфид), образующийся при измельчении чеснока, является одним из многих полезных биологически активных соединений, обладающих противораковой активностью. В исследовании был получен синтетический аналог аджоена BisPMB [84] и обнаружено, что bisPMB ингибирует глобальный синтез белка и приводит к повышению уровня убиквитинированных белков.



Полученный аналог является цитотоксичным для раковых клеток в более низком микромолярном диапазоне, чем аджоен и, предположительно, имеет селективность в отношении раковых клеток, не затрагивая здоровые клетки. Авторами отмечено, что манипулирование окислительным стрессом синергетически повышает эффективность химиотерапевтических препаратов.

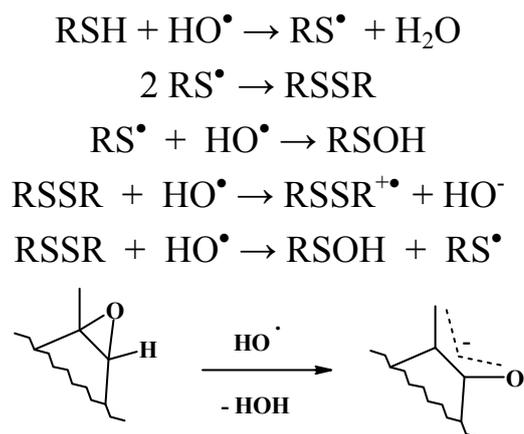
Серия новых серосодержащих соединений терпеновой природы, содержащих фрагмент кариофиллена (схема 5.14), была получена и исследована их антиоксидантная активность с использованием липидов мозга и эритроцитов крови [85].



(5.14)

Установлена высокая активность полученных несимметричных дисульфидов с ароматическими заместителями и симметричных дисульфидов с двойными связями в циклононановых кольцах. Эпокситиол и несимметричный дисульфид, содержащий NH₂-группу (9), продемонстрировали самую высокую радикал поглощающую активность в ДФПГ-тесте.

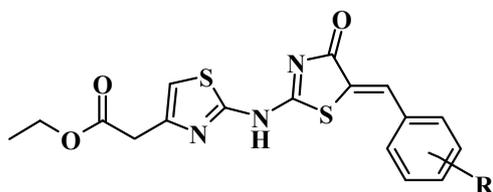
Механизмы взаимодействия тиолов, дисульфидов и эпоксидов с АФК описаны ранее (схема 5.15) [86]. В случае сесквитерпеновых соединений эти реакции могут осложняться перестройками терпенового скелета.



(5.15)

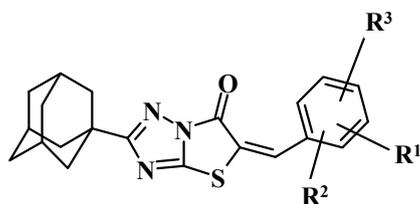
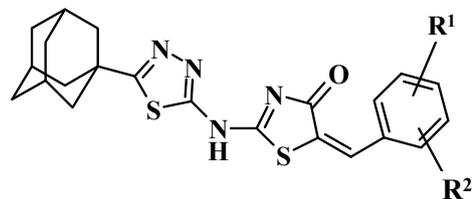
Эпокситиол также оказался наиболее активным в процессе ингибирования гемолиза, вызванного H₂O₂, что объясняется авторами прямой реакцией тиола с АФК. Дисульфид, содержащий NH₂-группу, обладает высокой антиоксидантной активностью во внеклеточной среде (липиды мозга) и проявляет умеренную мембранопротекторную активность эритроцитов. Противоречивые данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода для изучения антиоксидантной активности новых синтезированных тиосесквитерпеноидов с использованием различных модельных систем.

В разработке новых лекарственных препаратов важными этапами является синтез новых соединений и их доклиническое исследование в опытах *in vitro* и *in vivo*. В работе [87] были синтезированы и протестированы на антиоксидантную активность производные тиазолидинона. Соединения на основе 1,3-тиазола и 1,3,4-тиадиазола проявили радикал-перехватывающую активность в ДФПГ-тесте. Все исследуемые соединения снижали уровень накопления вторичных продуктов ПОЛ (TBARS). Было установлено, что соединение на основе 1,3,4-тиадиазола превосходило по активности другие протестированные производные тиазолидинона.

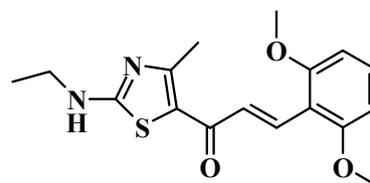


R = 2-метокси
R = 3-метокси

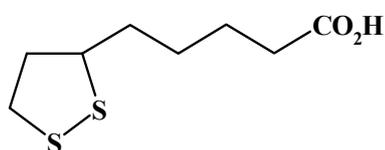
R¹ = 4-гидрокси, R² = H
R¹ = 3-метокси, R² = 4-гидрокси



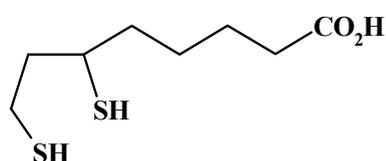
R¹ = 4-гидрокси, R² = 3-метокси, R³ = H
R¹ = 4-метокси, R² = H, R³ = H
R¹ = 3-гидрокси, R² = H, R³ = H
R¹ = 4-гидрокси, R² = 3-метокси, R³ = 5-метокси



Липоевая кислота является эффективным антиоксидантом и обладает терапевтическими свойствами при лечении различных заболеваний, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диабет, снижение когнитивных функций, депрессию, потерю памяти и кровоизлияние [88].



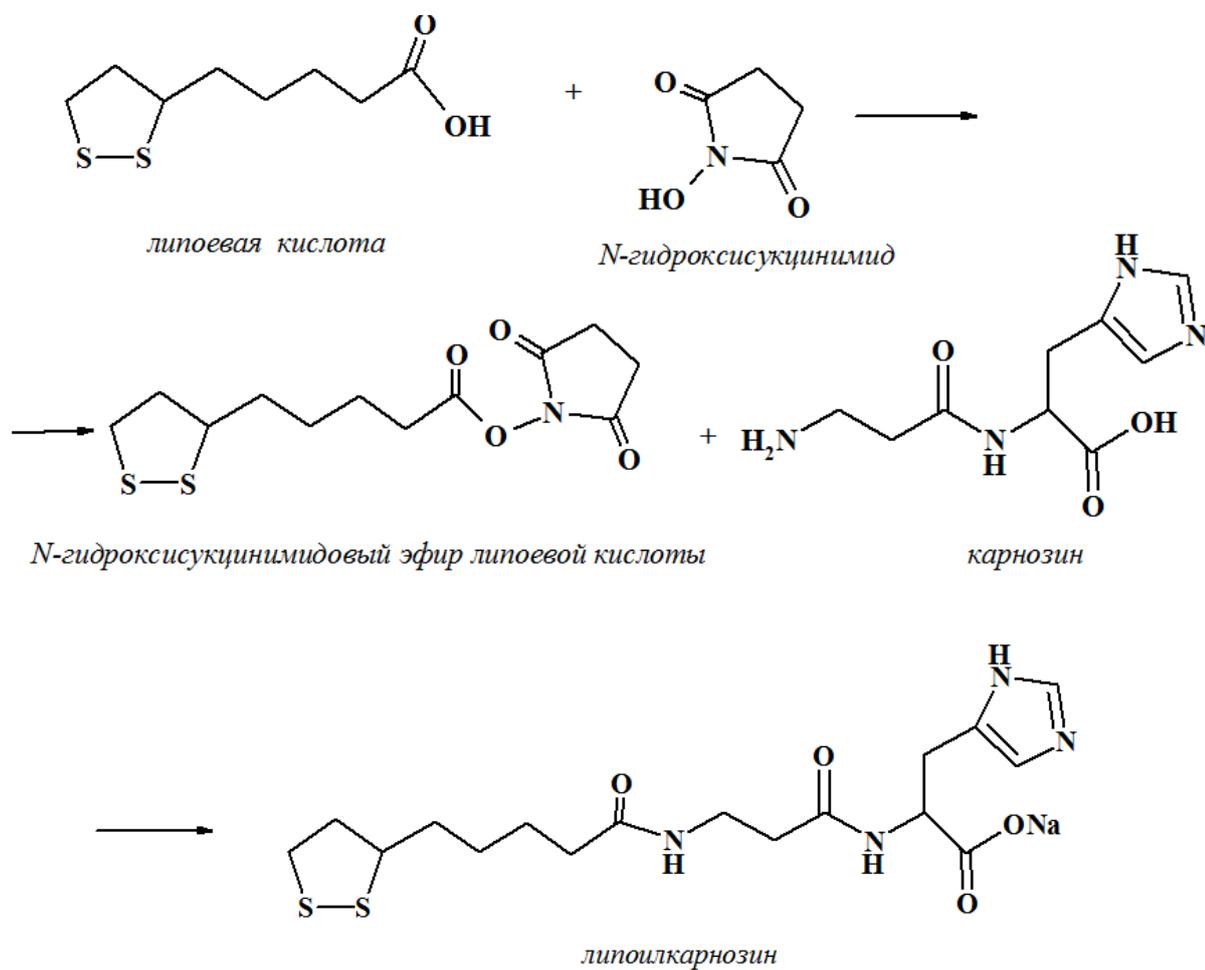
липовая кислота



дигидролиповая кислота

Было установлено защитное действие липоевой кислоты, которое выразилось в снижении окислительного стресса и предотвращения апоптоза. Дитиольное производное липоевой кислоты обладает еще более мощным антиоксидантным потенциалом. Было проведено исследование протекторного действия при окислительном стрессе, являющимся фактором развития многих патологий, таких антиоксидантов, как липоевая кислота, N-ацетилцистеин и витамин E. Липоевая кислота проявила хорошее протекторное действие в случае таких заболеваний головного мозга, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, что объясняется её антиоксидантной активностью. Полученные результаты позволяют предложить использование липоевой кислоты и дигидролиповой кислоты в качестве перспективного терапевтического агента при лечении нейродегенеративных заболеваний, диабета и других серьезных патологий.

Для улучшения терапевтических свойств, основанных на антиоксидантной активности, был получен конъюгат двух природных антиоксидантов – L-карнозина и α -липоевой кислоты (схема 5.16) [89].



(5.16)

Полученный липоилкарнозин характеризуется высокой устойчивостью к ферментативному гидролизу. На различных модельных системах была проведена оценка антиоксидантного действия липоилкарнозина и показано, что полученный конъюгат обладает более выраженной антиоксидантной активностью в сравнении с исходными карнозином и липоевой кислотой. Установлено отсутствие цитотоксичности липоилкарнозина на клетках нейробластомы человека в концентрации 5 мМ и продемонстрирован нейропротекторный эффект при повреждениях, вызванных болезнью Паркинсона. Авторами отмечается, что представленные преимущества липоилкарнозина по сравнению с исходными антиоксидантами позволяют рассматривать данное соединение в качестве эффективного протекторного агента при различных патологиях.

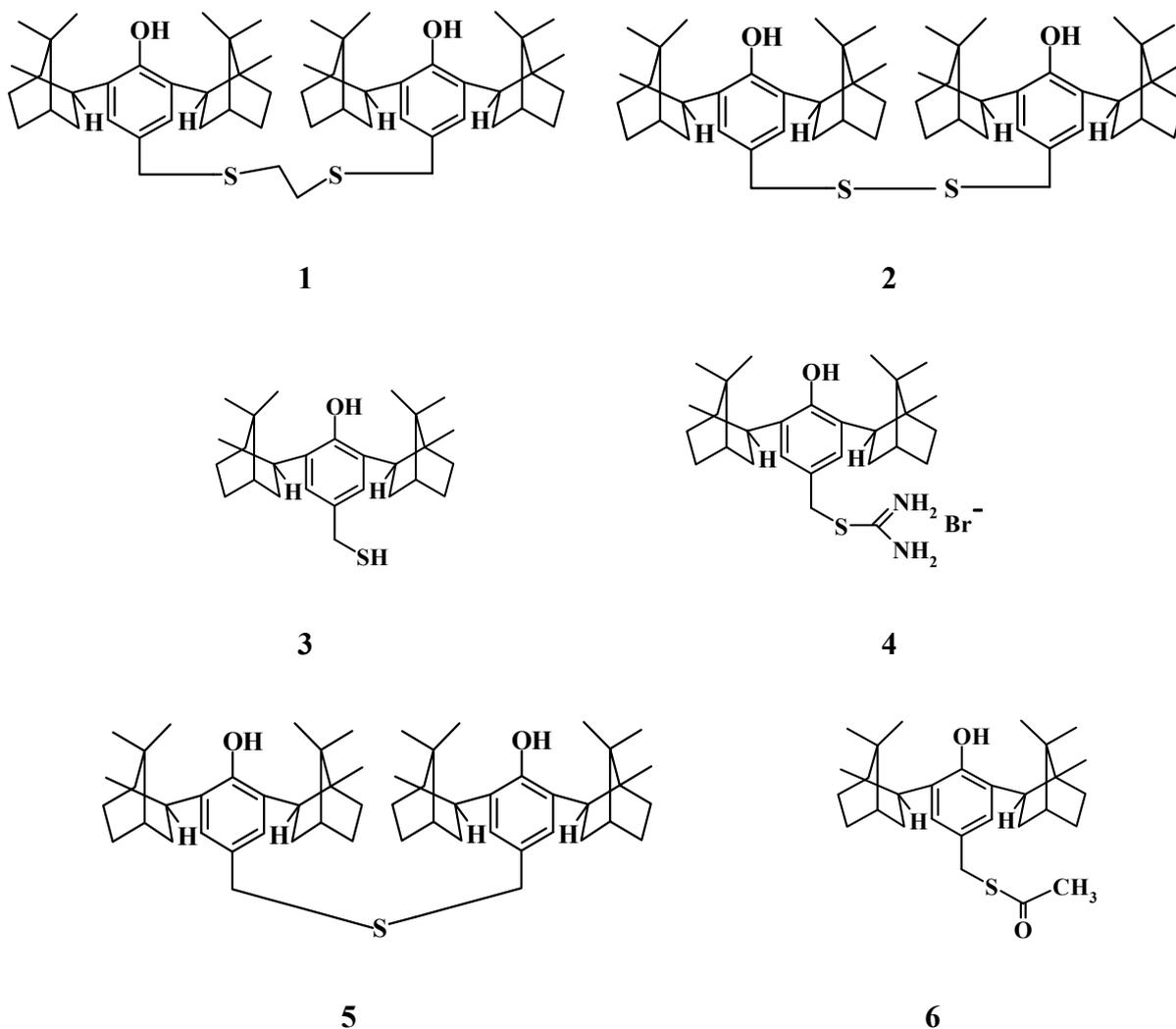
Серосодержащие производные алкилфенола проявляют высокую антиоксидантную активность благодаря синергизму антирадикальной активности фенольного фрагмента и антипероксидного действия серосодержащей функциональной группы. Ранее было установлено, что 4-гидроксифенилпропилсульфонаты натрия и тиосульфонаты с *трет*-бутил-орто-заместителями обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью, в частности бис[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (тиофан) оказывает защитное действие при репродуктивных расстройствах и усиливает терапевтический эффект некоторых лекарств [90].

В настоящее время наибольшее распространение в качестве ингибиторов окислительных процессов получили алкилированные фенолы, в первую очередь пространственно-затруднённые фенолы, что обусловлено их способностью эффективно тормозить развитие цепного механизма радикальных реакций, а, следовательно, ингибировать окислительный распад широкого спектра органических соединений. К таким пространственно-затруднённым фенолам относятся и терпенофенолы, которые являются высокоэффективными физиологически активными веществами [91]. Например, 2,6-диизоборнил-4-метилфенол проявляет фармакологическое действие при гемореологии, сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, обладает антиоксидантной, нейропротекторной и ретинопротекторной активностью, что позволяет рассматривать данное соединение как перспективное лекарственное средство для профилактики и терапии тромбофилических состояний, синдрома повышенной вязкости крови и эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете [92, 93].

Введение дополнительных функциональных групп, работающих по различным механизмам ингибирования ПОЛ, в молекулу пространственно-затруднённого фенола позволяет увеличить спектр применения антиоксидантов, повысить их эффективность и снизить нежелательные эффекты. В связи с этим, в настоящее время активно проводятся работы по модернизации терпенофенолов, в частности 2,6-ди-изоборнил-4-метилфенола, введением серосодержащих фрагментов.

В работе [94] были получены новые серосодержащие производные на основе 2,6-ди-изоборнил-4-метилфенола. Данные соединения потенциально полезны для разработки профилактических или терапевтических фармацевтических средств для лечения тромбофлебитических состояний, синдрома гипервязкости крови и эндотелиальной дисфункции при сердечно-

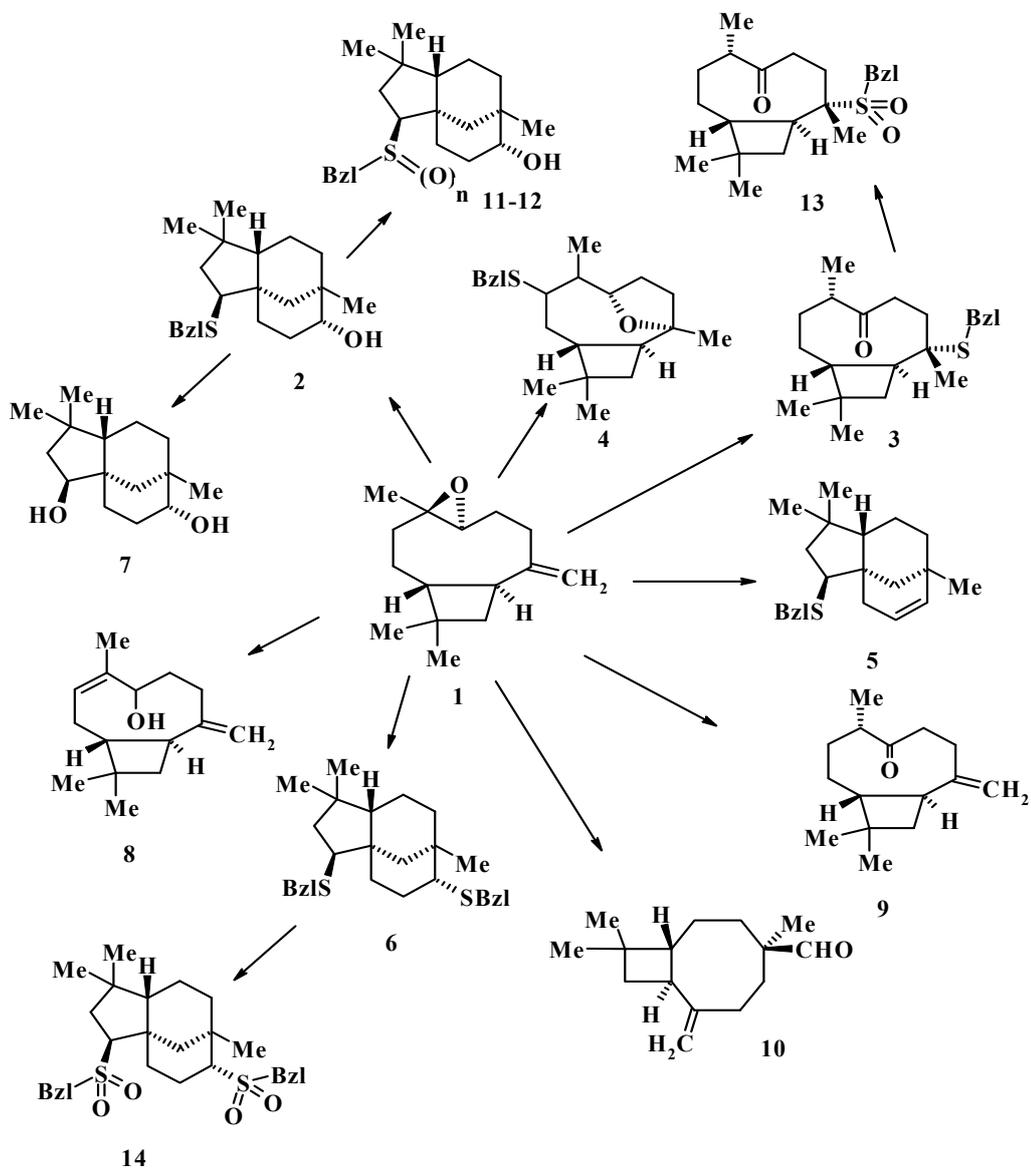
сосудистых заболеваниях и диабете. Была исследована их мембранно-защитная и антиоксидантная активность и показано, что все полученные серосодержащие производные 2,6-диизоборнилфенола в концентрации 10 мкмоль/л не обладали выраженной токсичностью по отношению к эритроцитам, но проявляли антиоксидантную, нейропротекторную и ретинозащитную активность.



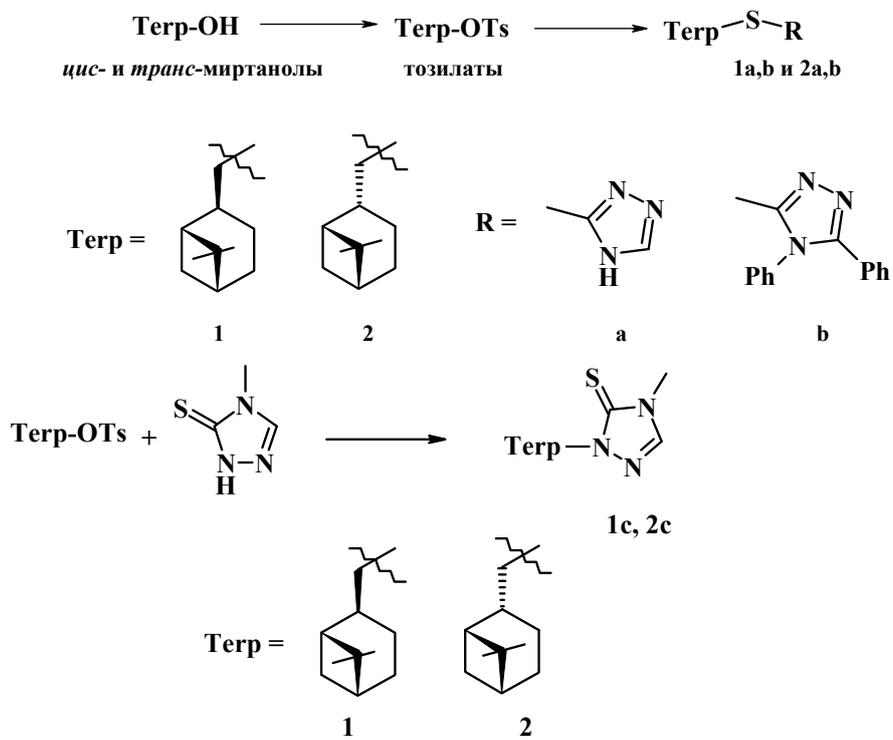
Оценка мембранопротекторной активности на модели H₂O₂-индуцированного гемолиза эритроцитов показала, что соединение **2** может рассматриваться в качестве высокоактивного агента, ингибирующего H₂O₂-индуцированный гемолиз на уровне широко применяемого антиоксиданта – ионола (ВНТ). Высокая активность данного соединения объясняется наличием двух атомов серы в молекуле, благодаря которым происходит инактивация свободных радикалов.

С целью получения биологически активных соединений были синтезированы новые серосодержащие терпеновые углеводороды со структурой

клована и кариофиллена в катализируемой кислотой Льюиса реакции оксида кариофиллена с фенилметантиолом, которые далее были окислены до соответствующих сульфоксидов и сульфонов (схема 5.17) [95].

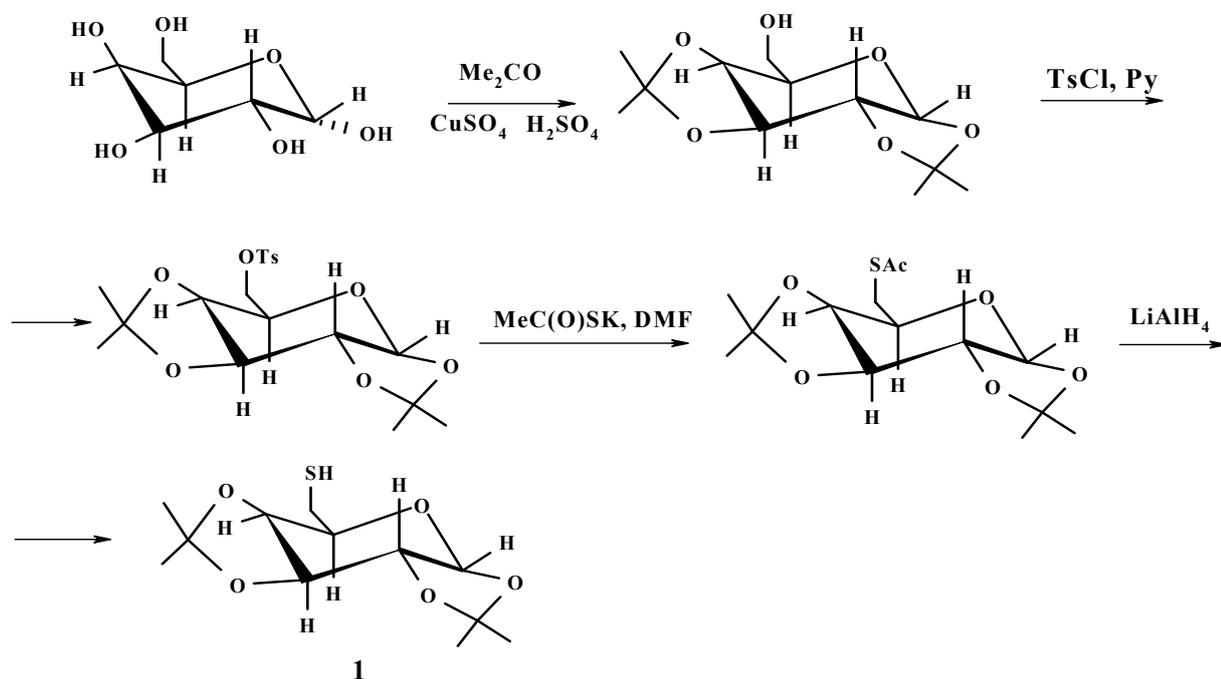


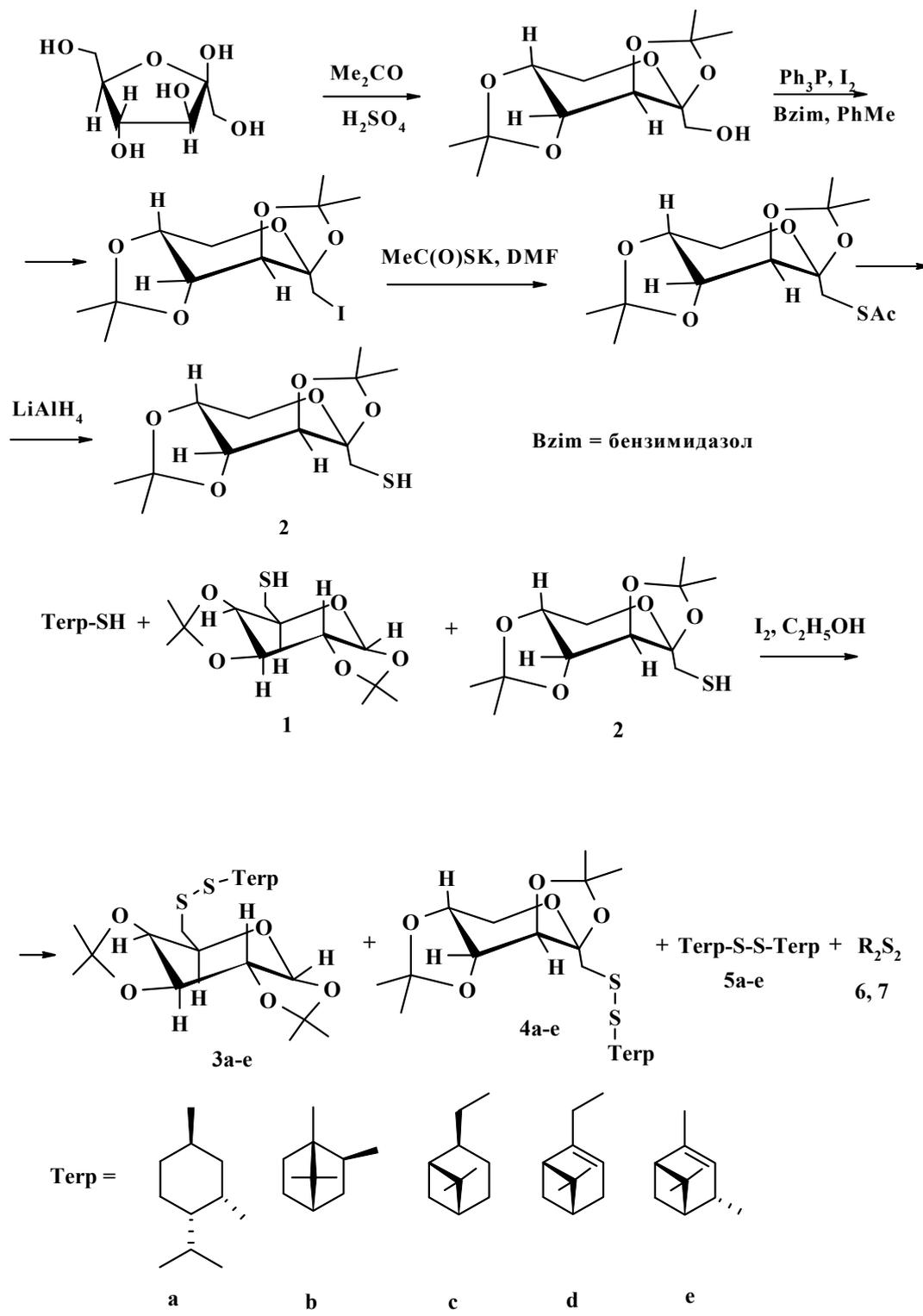
Также были синтезированы тио-производные терпенов – триазолзамещённые миртанолы и продемонстрирована их способность обладать мембранно-протекторными и антиоксидантными свойствами, основанными на способности ингибировать H_2O_2 -индуцированный гемолиз эритроцитов и процессы ПОЛ в липидах головного мозга *in vitro* (схема 5.18) [96].



(5.18)

Как показано в работе [97], совместное окисление углеводов и терпеновых тиолов позволило получить смесь дисульфидов, содержащих 51–90 % несимметричного продукта (схема 5.19).

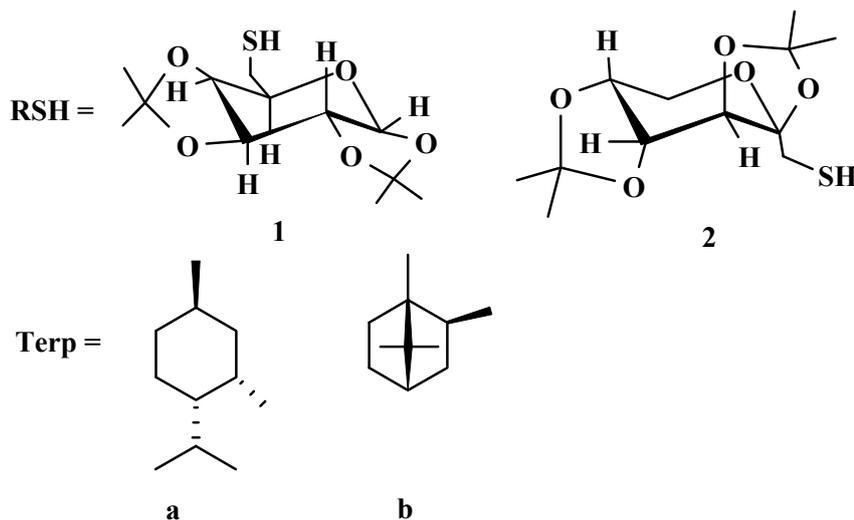




Несимметричные и симметричные дисульфиды были оценены по способности ингибировать H_2O_2 -индуцированный гемолиз эритроцитов, а также накапливать вторичные продукты пероксидного окисления липидов и окисления гемоглобина, что позволило определить их мембранопротекторные и антиоксидантные свойства.

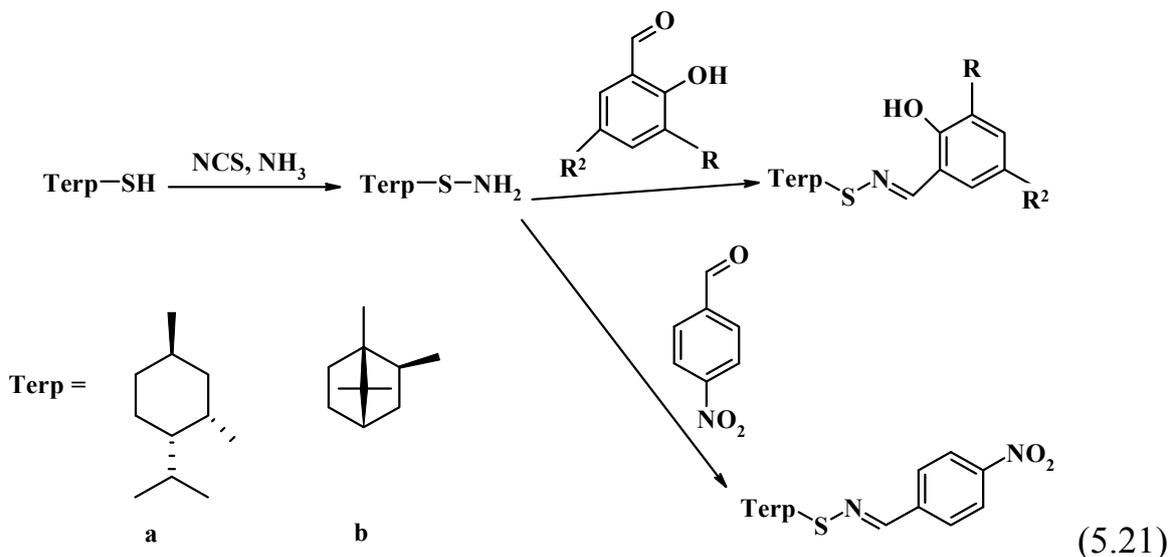
В работе [98] были синтезированы гидроксильные и хлорэтильные производные терпеновых углеводов – неоментон и изоборнантиол с выходом до 80 %, которые послужили основой для получения новых бисульфидов

дов с диацетон-защищенными галакто- и фруктопиранозными фрагментами с выходом до 98 % (схема 5.20). Синтезированные бисульфиды исследовали *in vitro* на наличие мембранопротекторных и антиоксидантных свойств по их способности ингибировать H₂O₂-индуцированный гемолиз эритроцитов и замедлять окисление оксигемоглобина.



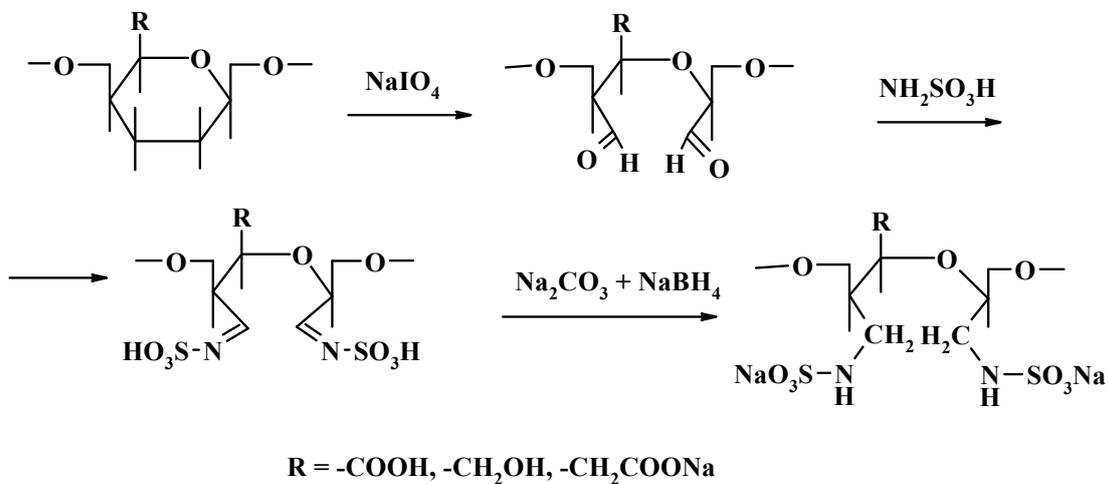
(5.20)

Изоментон и изоборнантириолсульфаниламины были получены с выходом до 85 % (схема 5.21). На основании способности полученных сульфаниламинов ингибировать вызванный H₂O₂ гемолиз эритроцитов и препятствовать накоплению вторичных продуктов ПОЛ и гемоглобина, было показано, что они также обладают мембрано-протекторными и антиоксидантными свойствами [99].



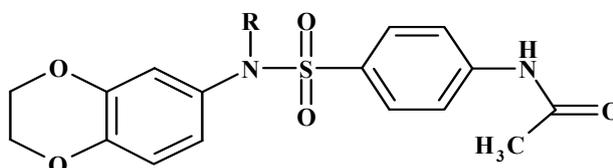
(5.21)

Реакцией сульфаминовой кислоты с производными диальдегидного полисахарида были синтезированы новые водорастворимые производные крахмала, пектина с различным содержанием сульфаминовых групп (схема 5.22) [100].



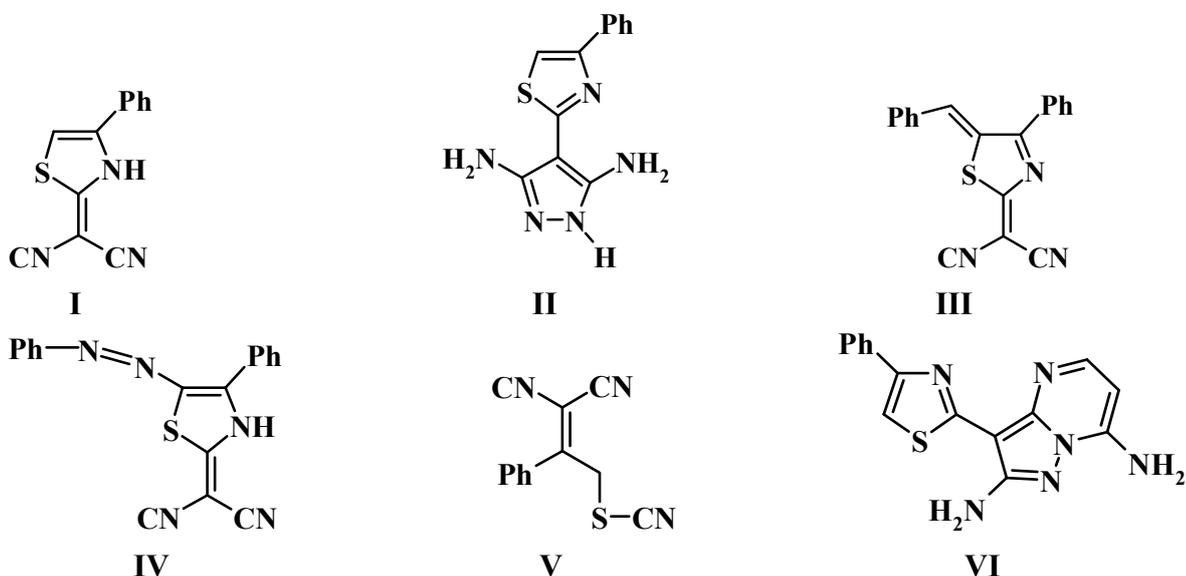
Оценены их антибактериальные и противогрибковые эффекты против грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов диффузионным методом в различных концентрациях (10, 25, 50 мг/мл). Синтезированные соединения не обнаружили противогрибковой активности в отношении *Candida albicans*, но проявили антибактериальную активность в концентрации 50 мг/мл в отношении различных видов стафилококков и стрептококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus faecalis*). Установлено, что антибактериальная активность препаратов напрямую зависит от содержания сульфаминовых групп в полисахаридах. Для сульфаминовых производных полисахаридов была определена острая токсичность и установлено, что соединения можно отнести к малотоксичным веществам V класса.

Был изучен антибактериальный потенциал некоторых N-замещенных сульфонамидов, содержащих бензодиоксанный фрагмент [101]. Соединения были синтезированы реакцией N-2,3-дигидробензо-[1,4]-диоксин-6-амина с 4-ацетамидобензол-1-сульфонилхлоридом в присутствии 10 % водного раствора Na_2CO_3 с получением N-(2,3-дигидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил)-4-ацетамидобензолсульфонамида, который затем подвергали взаимодействию с алкил/аралкилгалогенидами в ДМФА и гидридом лития в качестве основания с получением N-замещенных N-(2,3-дигидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил)-4-ацетамидобензолсульфонамидов.



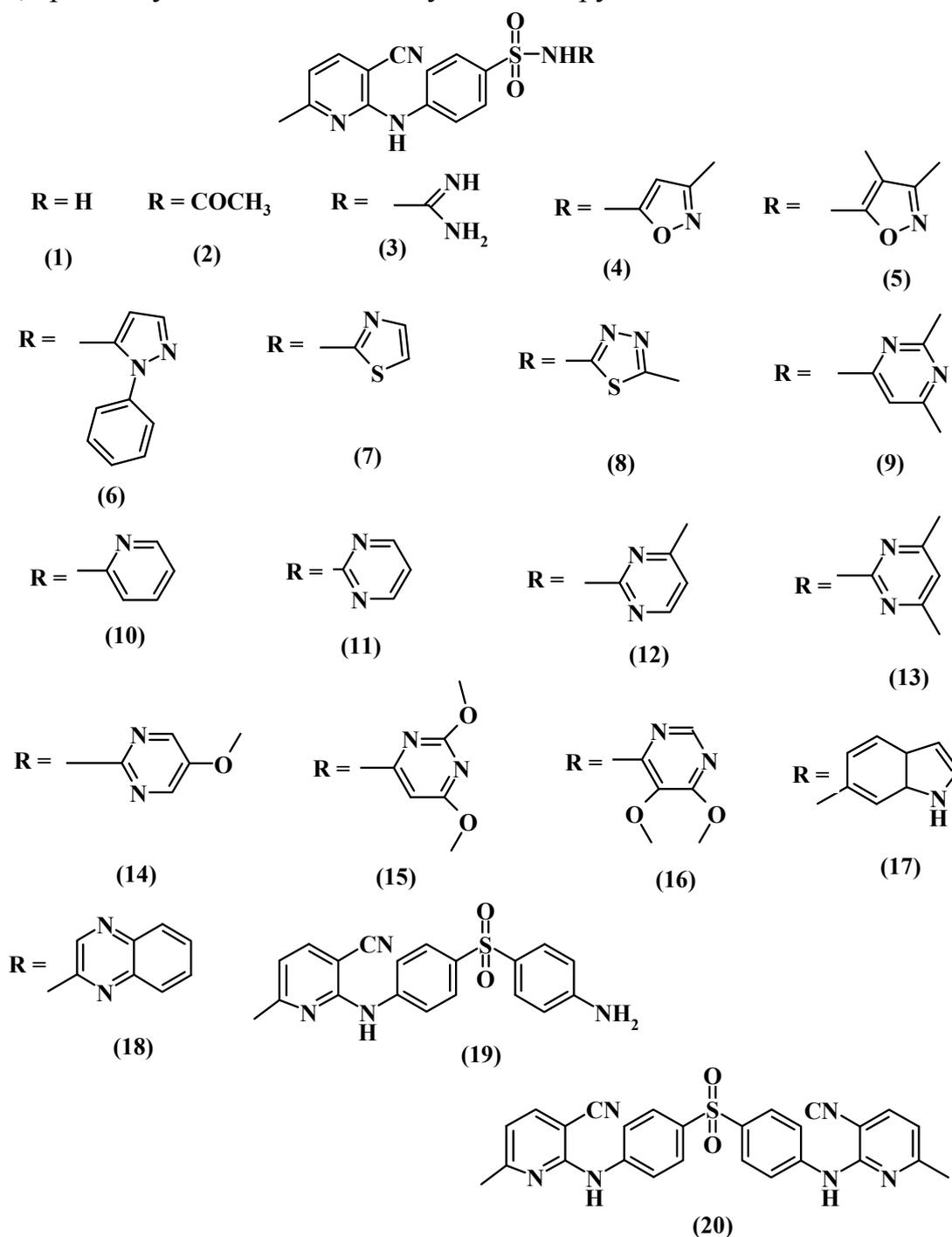
Данные соединения были протестированы на антибактериальную активность и большинство из них проявили мощный терапевтический потенциал в отношении различных грамотрицательных и грамположительных штаммов (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, and *Staphylococcus aureus*). В сравнении со стандартным ципрофлоксацином N-замещенные сульфонамиды показали мощный антибактериальный потенциал, например, N-(1-метилпропил)-N-(2,3-дигидро-[1,4]-бензодиоксин-6-ил)-4-ацетамидобензолсульфонамид проявил хорошее ингибирование штаммов *Salmonella typhi* (MIC = 8,62 ± 0,09 мкг/мл), N-(2-бромэтил)-N-(2,3-дигидро-[1,4]-бензодиоксин-6-ил)-4-ацетамидобензолсульфонамид также обладал высоким потенциалом ингибирования роста кишечной палочки со значение минимальной ингибирующей концентрации MIC = 8,27 ± 0,73 мкг/мл, которая была очень близка значениям ципрофлоксацина.

Появление устойчивых к антибиотикам патогенных микроорганизмов требует открытия новых антимикробных агентов для контроля над потенциальными угрозами для здоровья. Тиазолы являются биологически важными молекулами, обладающими антимикробной и другими видами фармакологической активности, но несмотря на многочисленные исследования в данной области, биологическая активность производных арилазоцианометилтиазола не является достаточно изученной. В работе [102] сообщается о доступном синтезе интересных тиазолов и их антимикробной активности, включая 2-(4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)малононитрил (I), 4-(4-фенилтиазол-2-ил)-1H-пиразол-3,5-диамин (II), 2-(5-бензилиден-4-фенил-5H-тиазол-2-илиден)малононитрил (III), 2-(4-фенил-5-фенилазо-3H-тиазол-2-илиден)малононитрил (IV) и 3-(4-фенилтиазол-2-ил)-пиразоло-[1,5-а]пиримидин-2,7-диамин (V), которые показали высокую антимикробную активность в диапазоне MIC = 5–750 мкг/мл.

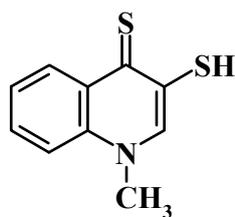


Авторами отмечается, что антимикробная активность коррелирует с их гидрофобностью. В ряду исследуемых соединений наиболее сильным противомикробным соединением обладал 2-(4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)малонитрил (I).

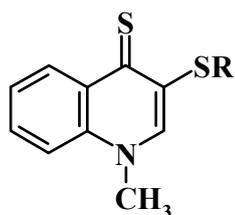
С использованием 2-хлор-6-метилникотинитрила в качестве исходного материала была синтезирована новая серия производных 3-пиридинкарбонитрила, включающих сульфонамидные фрагменты и сульфонильные производные [103]. Все полученные соединения были оценены на их противоопухолевую активность *in vitro* в отношении линии клеток рака молочной железы (MCF-7). Большинство соединений проявляли активность, сравнимую или даже большую с доксорубицином.



Новый метод расщепления дитиинового кольца в 5,12-(диметил)-тиокинантрения бис-хлориде через реакцию с гидросульфидом натрия приводит к 1-метил-3-меркаптохинолин-4(1H)-тиону (1) [104]. Дальнейшее превращение тиоловых и тионовых групп соединения 1 приводит к ряду сульфидных и дисульфидных производных солей хинолиния 3 и 5. Соединение 6 – 1-метил-4-хлор-3-бензилтиохинолинхлорид было получено путем N-алкилирования 4-хлор-3-бензилтиохинолина с использованием диметилсульфата.

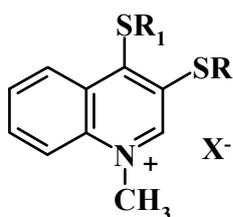


1



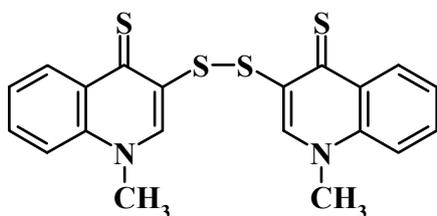
2a-c

R= Аллил (2a), бензил (2b), бензоил (2c)

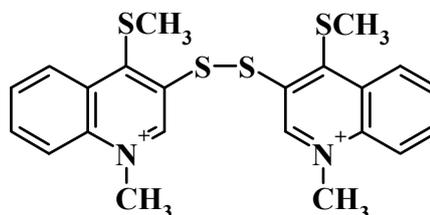


3a-f

	R	R ₁	X
3a	Аллил	Метил	CH ₃ SO ₄ ⁻
3b	Аллил	Бутил	Br
3c	Аллил	Бензил	Cl
3d	Бензил	Бутил	Br
3e	Бензоил	Метил	CH ₃ SO ₄ ⁻
3f	Бензоил	Бутил	Br

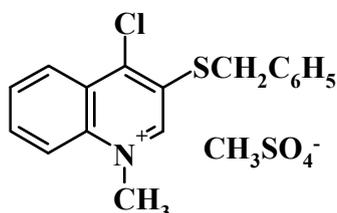


4



5

2CH₃SO₄⁻

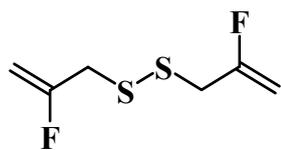


6

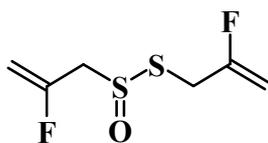
Антимикробная активность полученных соединений была исследована с использованием шести грамположительных и шести грамотрицательных бактериальных штаммов, а также дрожжей *Candida albicans*. Большая активность была продемонстрирована в отношении грамположительных штаммов. Уста-

новлено, что значения МИС для соединений и заместителей бензилтио **3d** и бензоилтио **3f** в положении 3-хинолина находятся в диапазоне 0,5–1,0 мкг/мл, на уровне, аналогичном уровню ципрофлоксацина. Соединения **3d** и **3f** также продемонстрировали интересные противогрибковые свойства (МИС = 1).

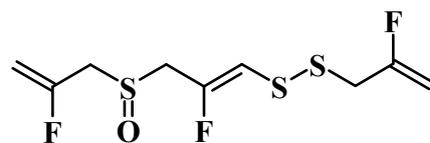
Известно, что введение фтора существенно увеличивает биологическое действие фармакологически активных соединений. В связи с этим был проведён синтез дифтораллицина (S-(2-фтораллил)2-фторпроп-2-ен-1-сульфинотиоата) и S-2-фтор-2-пропенил-цистеина из коммерчески доступного 3-хлор-2-фторпропена-1, а также синтез других сераорганических соединений, представленных ниже [105].



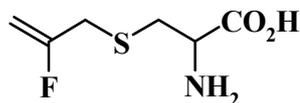
бис-2-фтор-2-пропенил дисульфид



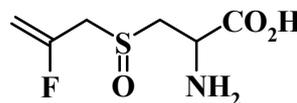
дифтораллицин



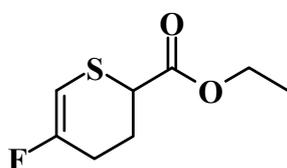
трифтораджоен



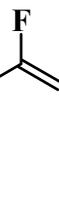
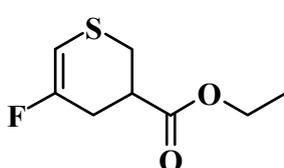
(+)-S-2-фтор-2-пропенил-L-цистеин



(+)-S-2-фтор-2-пропенил-L-цистеин S-оксид



тиопираны

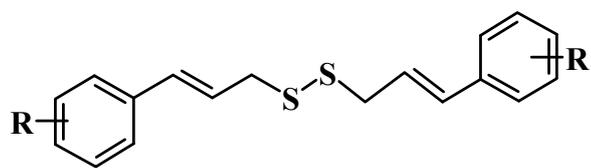


винилдитиины

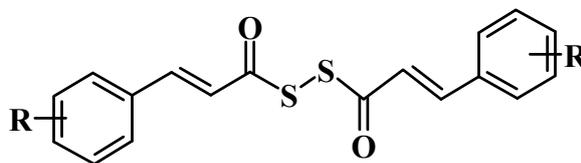
Была проведена оценка их реакционной способности, антитромботической и антиангиогенезной активностей. Все протестированные сераорганические соединения продемонстрировали высокую антиангиогенетическую активность. По сравнению со всеми исследуемыми сераорганическими соединениями дифтораллицин продемонстрировал наибольшее дозозависимое ингибирование. Аллицин и дифтораллицин проявили больший эффект в подавлении агрегации тромбоцитов по сравнению с другими протестированными сераорганическими соединениями. При свертывании тромбоцитов/фибрина (антикоагулянтная активность) дифтораллицин проявлял дозозависимое ингибирование прочности сгустка по сравнению с аллицинном и другими протестированными сераорганическими соединениями.

Диаллилдисульфид известен своими лекарственными свойствами, включая противораковое действие. Предыдущие исследования показали, что соединения, содержащие диаллил дисульфидные фрагменты, проявляли раз-

нообразный терапевтический потенциал с многообещающими биологическими активностями. В работе была исследована противоопухолевая активность производных диаллил дисульфида *in vitro* против линий раковых клеток человека [106].



1a-l

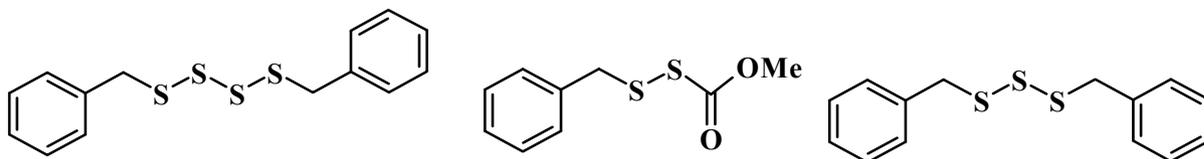


2a-i

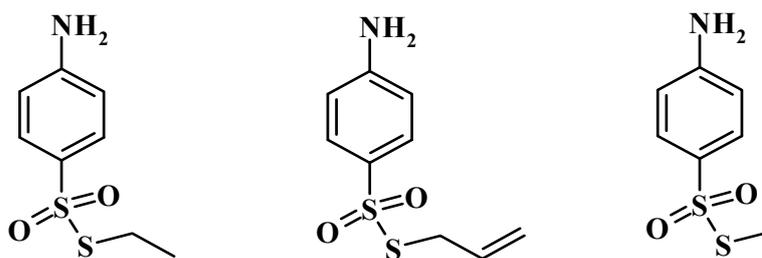
R = 2-F (**1a**); 3-F (**1b**); 3-Cl (**1c**); 3,5-ди-Cl (**1d**); 2,6-ди-F (**1e**); 4-Cl (**1f**); 3-Br (**1g**); 4-Br (**1h**); 4-OH (**1i**); 4-OCH₃ (**1j**); 3,4-ди-OCH₃ (**1k**); 4-OH, 3-OCH₃ (**1l**); 4-F (**2a**); 4-Cl (**2b**); 3-Br (**2c**); 4-Br (**2d**); 4-OH (**2e**); 4-OCH₃ (**2f**); 3,4-ди-OCH₃ (**2g**); 4-OH, 3-OCH₃ (**2h**); 2,4-ди-OCH₃ (**2i**).

Влияние аналогов диаллил дисульфида на различные линии раковых клеток измеряли с помощью МТТ-теста. Бис[3-(3-фторфенил)проп-2-ен]дисульфид (**1b**) оказался наиболее сильнодействующим соединением среди протестированных производных DADS. Анализ показал, что увеличение выработки АФК данным соединением сопровождался остановкой клеточного цикла в фазе G2/M и апоптозом в клетках MIA PaCa-2. Кроме того, измененные уровни АФК запускают собственный апоптотический каскад, о чем свидетельствует диссипативный потенциал мембраны митохондрий, снижение соотношения Bcl-2/Bax, высвобождение цитохрома c и расщепление прокаспазы-3. Удаление АФК антиоксидантом N-ацетилцистеином полностью изменяло индуцированное бис[3-(3-фторфенил)проп-2-ен]дисульфидом повышенное образование внутриклеточных АФК и гибель клеток. Таким образом, сделано было заключение, что антипролиферативные эффекты бис[3-(3-фторфенил)проп-2-ен]дисульфида объясняются избыточным накоплением внутриклеточных АФК, которые, в свою очередь, запускают апоптоз.

Исследования сигнальных путей сероводорода продемонстрировали как образование, так и биологическое значение персульфидов, которые являются активными разновидностями серы, содержащими как восстановленную, так и окисленную серу. Эти наблюдения привели исследователей к предположению, что окисленные виды серы, включая сульфановую серу, являются ответственными за многие физиологические свойства, изначально приписываемые H₂S. Распространенным методом введения серы в биологические системы является введение органических полисульфидов, таких как диаллил трисульфид. В работе [107] показано, что H₂S высвобождается только из три- и тетрабензилсульфидов в присутствии тиолов, таких, как цистеин или восстановленный глутатион. Продемонстрирована пролиферативная активность три- и тетрасульфидов на мышинных эпителиальных клетках bEnd.3.

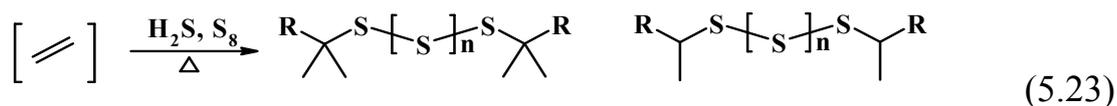


Сложные эфиры тиосульфокислот демонстрируют широкий спектр биологической активности и одним из эффектов является их влияние на метаболизм белков и липидов в организме. В работе были получены тиосульффонаты [108] и исследовано их влияние на общее содержание белков и фосфолипидов. Для эксперимента использовались аллильные, этильные и метиловые эфиры тиосульфокислоты.



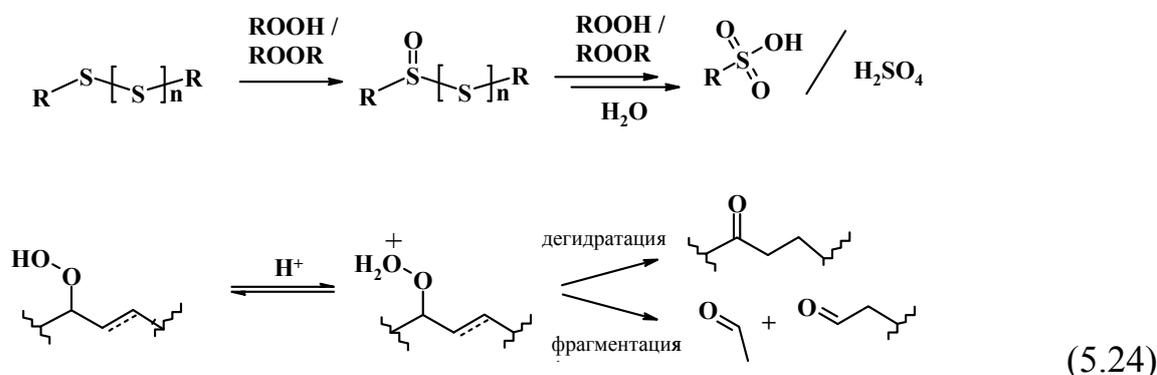
Было показано, что кратковременное введение тиосульффонатов в дозе 300 мг/кг массы тела не вызывало значительных изменений содержания общего белка и его фракций в ткани печени, тогда как эффект аллиловых и этиловых эфиров тиосульфокислоты сопровождался увеличением общего белка и альбумина в плазме крови. Полученные соединения не способствовали значительным изменениям общего содержания фосфолипидов в плазме крови и тканях крыс, за исключением метилтиосульффоната, действие которого сопровождалось увеличением общего количества фосфолипидов в печени крыс. Действие аллилового эфира тиосульфокислоты вызывало снижение коэффициента асимметрии мембран гепатоцитов, что свидетельствует о повышении насыщенности липидного бислоя и повышении микровязкости мембран.

Полисульфиды, полученные путем обработки алкенов элементарной серой при повышенных температурах (схема 5.23), являются одними из самых распространенных биологически активных сераорганических соединений, встречающихся в растительных продуктах [109].

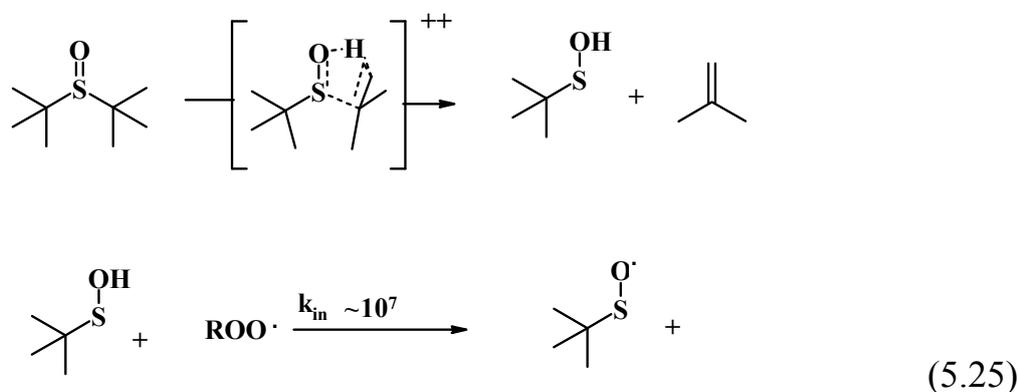


Лечебные свойства полисульфидов общепризнанны, но механизм их антиоксидантного действия до сих пор не однозначен. Например, считается, что полисульфиды могут, как «вторичные антиоксиданты» реагировать с гидропероксидами с образованием спиртов, подавляя развитие цепных ре-

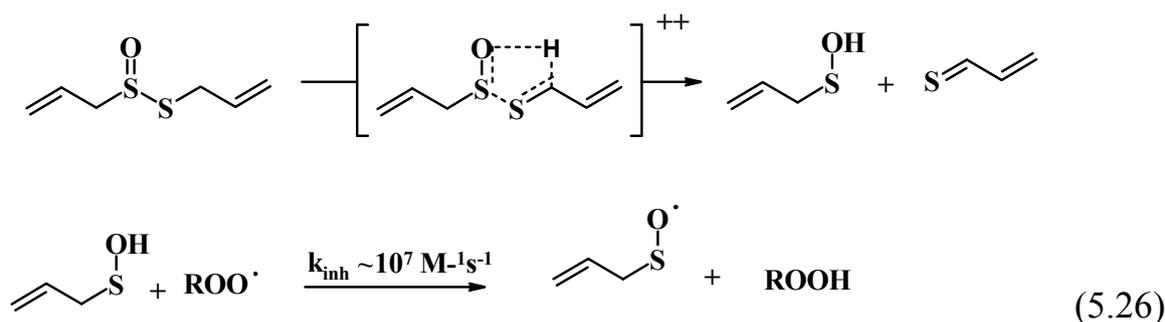
акций аутоокисления углеводородов (схема 5.24). Окисление полисульфидов приводит к образованию оксикислот серы, которые катализируют реакции разложения гидропероксидов либо дегидратацией, либо фрагментацией Хока с образованием карбонильных соединений, что противоположно по действию таким «первичным антиоксидантам», как пространственно-затруднённые фенолы, например, ВНТ (ионол) и алкилированные дифениламины, которые взаимодействуют с пероксильными радикалами, обрывая цепной процесс.



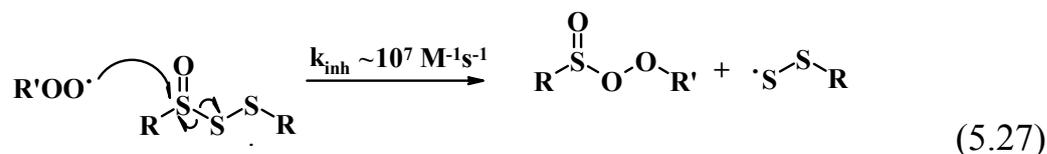
Тем не менее, сераорганические соединения могут действовать и как радикал перехватывающие антиоксиданты, например, как в случае с *ди-трет*-бутилсульфидом при окислении которого образуется соответствующий сульфоксид. Далее, предположительно, сульфоксид подвергается элиминации типа Коупа с образованием сульфеновой кислоты (схема 5.25), которая будет подвергаться быстрым реакциям с пероксильными радикалами.



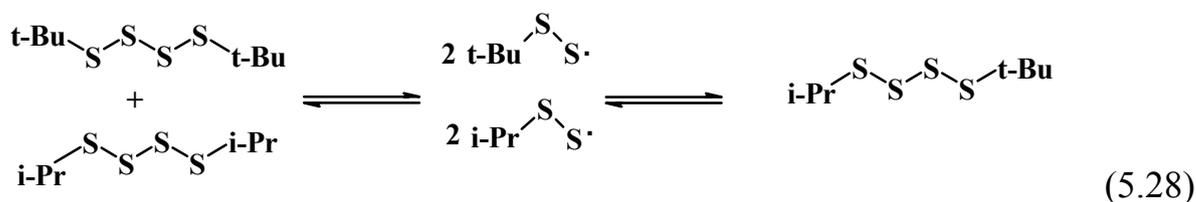
Похожим антиоксидантным действием обладают и тиосульфаты, полученные, например, из чеснока (схема 5.26).



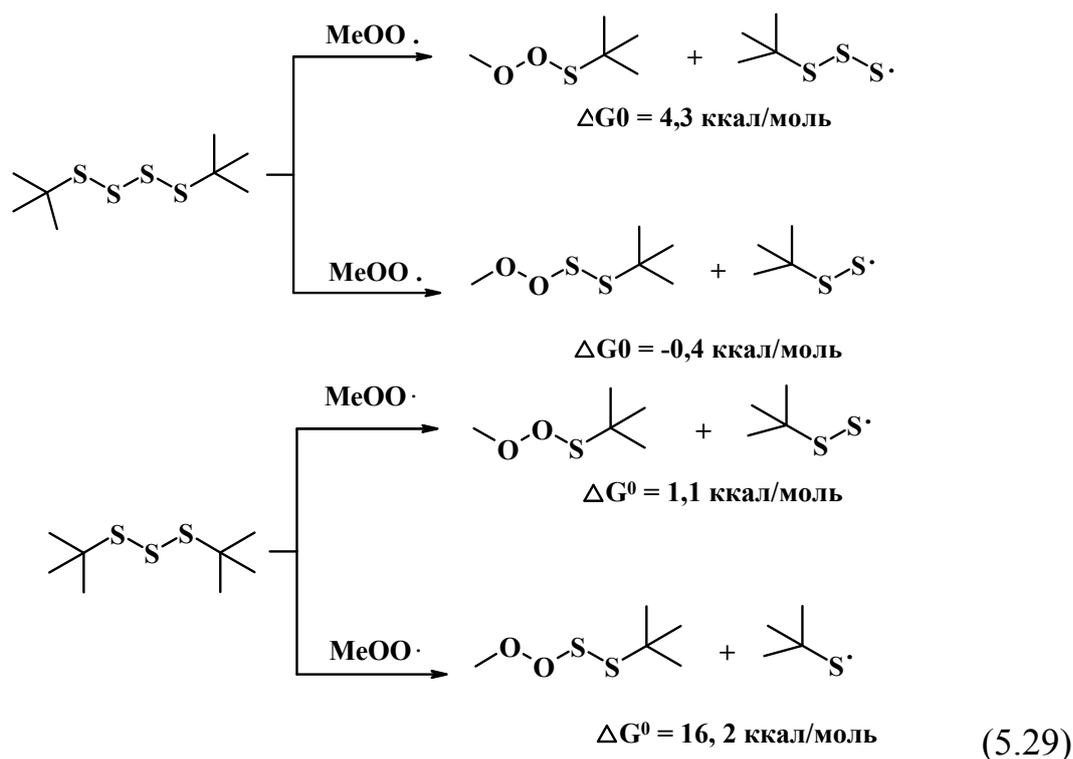
При температуре 37 °С тиосульфаты являются неактивированными, поэтому не проявляют себя как перехватчики активных радикалов, а трисульфид-1-оксиды реагируют с пероксильными радикалами по схеме 5.27.



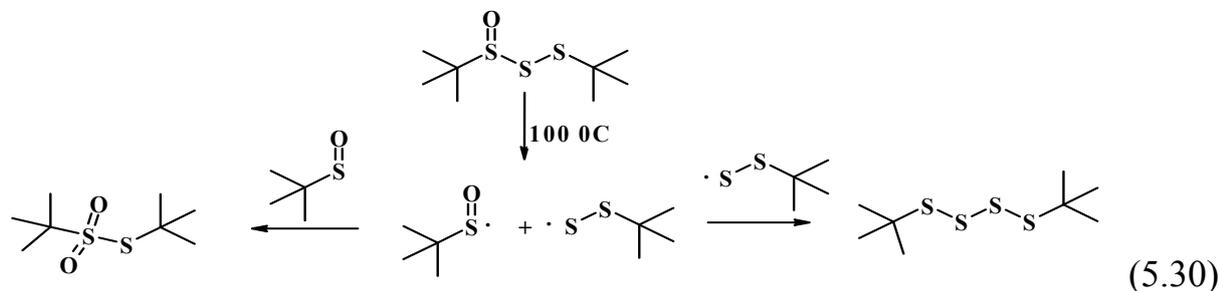
Считается, что скорость реакции полисульфидов с пероксидами пропорциональна количеству атомов серы в полисульфиде. Было показано авторами, что при окислении эквимольных растворов диизопропилтетрасульфида и ди-трет-бутилтетрасульфида при 100 °С на воздухе образуются равные количества ди-трет-бутилтетрасульфида, диизопропилтетрасульфида и трет-бутилизопропилтетрасульфида (схема 5.28), это в свою очередь подтверждает, что пертильные радикалы не реагируют с кислородом.



Компьютерный расчет предполагаемой реакции пероксильного радикала с три- и тетрасульфидами по S-S связи показал, что атака пероксильного радикала наиболее благоприятна при S2 в тетрасульфида при S1 в трисульфиде при температуре 25 °С (схема 5.29).

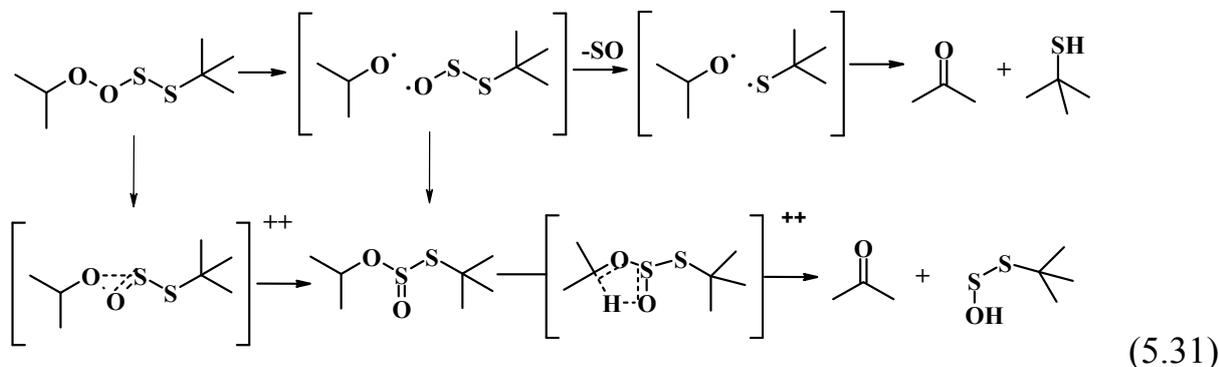


При повышенных температурах трисульфид-1-оксид и тетрасульфид-1-оксид могут подвергаться β -элиминированию аналогично тиосульфину и сульфоксиду (схемы 5.25 и 5.26). Например, сульфинильный радикал, образующийся при гомолизе трисульфида-1-оксида, реагирует с O_2 , предотвращая образование тиосульфоната (схема 5.30).



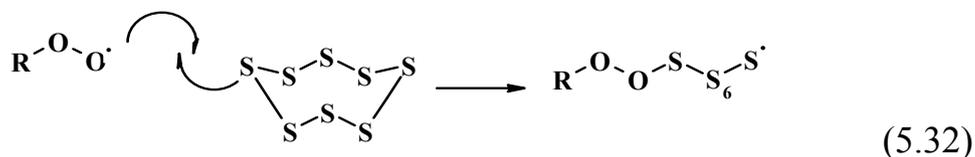
Было сделано предположение, что радикал перехватывающая активность трисульфид-1-оксида и тетрасульфид-1-оксида при 100 °C обусловлена, главным образом, гомолитическим замещением полученных из них полисульфидов, а не самими 1-оксидами, которые являются нестабильными.

При гомолитическом замещении пероксильного радикала на тетрасульфид образуется пероксилпертильный аддукт, для которого возможны превращения – разрыв связи O-O, последующая потеря монооксида серы и затем пропорциональное распределение тиильных и алкоксильных радикалов в клетке с получением тиола и карбонила, представленные на схеме 5.31.



Наиболее вероятно, что пертил-пероксидный аддукт перегруппируется в диэфир тиосерной кислоты путем поэтапного гомолиза связи и радикальной рекомбинации в клетке или согласованной алкоксильной миграции.

Авторами работы [109] обнаружен также интересный факт, что элементная сера (S8) не ингибирует реакцию автоокисления, даже если представить её аналогичной реакции замещения между серой и пероксильным радикалом (схема 5.32).



Таким образом, полисульфиды могут окисляться до соответствующих оксидов, которые являются высоко эффективными антиоксидантами, захватывающими радикалы при температуре окружающей среды. Установлено, что реакционная способность полисульфидов сохраняется даже при повышенной температуре (160 °С), что позволяет тетрасульфидам превосходить по антиоксидантной активности, а именно по способности перехватывать свободные радикалы, не только их оксиды, но и фенолы и алкилированные дифениламины, широко применяемые в промышленности и медицине в качестве антиоксидантных добавок. Реакционная способность полисульфидов объясняется тем, что гомолитическое расщепление связи S-S приводит к образованию стабильных пертильных радикалов, благодаря которым полисульфиды могут проявлять высокую антиоксидантную активность.

Множество исследований по оценке антиоксидантной активности различными доступными методами показывают противоречивые результаты, т. к. есть много факторов, влияющих на этот эффект. Существует огромное количество антиоксидантов, которые специфично действуют по отношению к определенному виду радикалов, эффективность действия значительно определяется средой и условиями, также нужно учитывать эффекты синергизма и антагонизма. Все перечисленное создает проблемы в определении антиоксидантной активности соединений в опытах *in vitro* и *in vivo*, поэтому особо актуальны работы по разработке надежного метода оценки антиоксидантной способности, прежде всего в опытах *in vitro* [110].

Исходя из выше написанного, можно сделать вывод, что до сих пор не существует «идеального» антиоксиданта, который обладал бы мишень-ориентированным действием с регулируемой активностью, т. к. известно, что для потенциального антиоксиданта всегда вероятна инверсия в прооксидантное действие, в зависимости от условий среды и других факторов. Следовательно, при комплексном исследовании в системах *in vitro* и *in vivo* новых потенциальных ингибиторов радикальных окислительных процессов это обязательно нужно учитывать. Антиоксиданты применяются в различных областях промышленности, в том числе и при искусственном разведении рыб для повышения их жизнеспособности. Во избежание нежелательных побочных эффектов при практическом применении потенциальных антиоксидантов, особенно в качестве биологически активных добавок необходимо проведение комплексного исследования.

Список литературы

1. Yin H., Xu L., Porter N. A. // *Chem. Rev.*, 2011, 111, 5944.
2. Gupta D. // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2016, 2, 546.
3. Yadav N., Sharma S. // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2016, 8, 5, 595.
4. Iqbal A., Khan Z. A., Shahzad S. A., Usman M., Khan S. A. et al. // *Turkish Journal of Chemistry*, 2018, 42, 6, 1518.
5. Toyokuni S. // *Pathology International*, 1999, 49, 2, 91.
6. Olennikov D. N., Kashchenko N. I., Chirikova N. K. // *Molecules*, 2014, 19, 18296.
7. Dontha S. // *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 2016, 9, 2, 14.
8. Kirkham P., Rahman I. // *Pharmacology & Therapeutics*, 2006, 111, 476.
9. Shih A. Y., Li P., Murphy T. H. // *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 44, 10321.
10. Hammad L. A., Wu G., Saleh M. M., Klouckova I., Dobrolecki L. E., Hickey R. J., Schnaper L., M. V. Novotny, Mechref Y. Rapid // *Commun. Mass Spectrom.*, 2009, 23, 863.
11. Wu R. P., Hayashi T., Cottam H. B., Jin G., Yao S., Wu C. C. N., Rosenbach M. D., Corr M., Schwab R. B., Carson D. A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2010, 107, 7479.
12. Silverstein R. L., Febbraio M. // *Sci. Signaling*, 2009, 2, re 3.
13. Yang L., Latchoumycandane C., Mc Mullen M. R., Pratt B. T., Zhang R., Papouchado B. G., Nagy L. E., Feldstein A. E., Mc Intyre T. M. // *J. Biol. Chem.*, 2010, 285, 22211.
14. Imai Y., Kuba K., Neely G. G. et al. // *Cell*, 133, 2, 235.
15. Nonas S., Miller I., Kawkitinarong K. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, 173, 1130.
16. Montine T. J., Montine K. S., Mc Mahan W. et al. // *Antioxid. Redox Signaling*, 2005, 7, 269.
17. Porter F. D., Scherrer D. E., Lanier M. H. et al. // *Sci. Translational Med.*, 2010, 2, 56 ra 81.
18. Gill S. S., Tuteja N. // *Plant Physiology and Biochemistry*, 2010, 48, 909.
19. Das K., Roychoudhury A. // *Frontiers in Environmental Science. Environmental Toxicology*, 2014, 2, 1.
20. Чудинова В. В., Алексеев С. М., Захарова Е. И., Евстигнеева Р. П. // *Биоорг. химия*, 1994, 20, 10, 1029.
21. Ayala A., Muñoz M. F., Argüelles S. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438.
22. Visioli F., Colombo C., Galli C. // *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1998, 245, 487.
23. Repetto M., Semprine J., Boveris A. // *Lipid Peroxidation*, Angel Catala, Intech Open, 2012.
24. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Кандалинцева Н. В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине // *Строение, свойства, механизмы действия*, 2012, 496.
25. Choe E., Min D. B. // *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 2009, 8, 345.
26. Wassal S. R., Yang R. C., Wand L., Pholps T. M. // *Bull. Magnetic Resonance*, 1990, 12, 1, 127.
27. Эмануэль Н. М. // *Успехи химии*, 1981, 50, 10, 1721.
28. Singh K., Bhorl M., Kasu Y. A., Bhat G., Marar T. // *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2018, 26, 2, 177.
29. Sharma N. // *Biology and Medicine*, 2014, 6, 3.
30. Denisov E., Afanas'ev I. *Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology*. New York, USA: CRC Press, 2005.

31. Васильева О. В., Любицкий О. Б., Клебанов Г. И., Владимиров Ю. А. // Биол. мембраны, 1998, 15, 2, 177.
32. Floyd R. A., Carney J. M. // *Ann. Neurol.*, 1992, 32, 22.
33. Nardini M., Pisu P., Gentili V., Natella F., Di Felice M., Piccolella E., Scaccini C. // *Free Radic. Biol. Med.*, 1998, 25, 9, 1098.
34. Бурлакова Е. Б., Крашаков С. А., Храпова Н. Г. // Биол. мембраны, 1998, 15, 2, 137.
35. Rohn T. T., Hinds T. R., Vincenzi F. F. // *Biochem. Pharmacol.*, 1996, 51, 4, 471.
36. Amorati R., Valgimigli L. // *Org. Biomol. Chem.*, 2012, 10, 4147.
37. Prosenko A. E., Markov A. F., Khomchenko A. S., Boiko M. A., Terakh E. I., Kandalintseva N. V. // *Petroleum Chemistry*, 2006, 46, 6, 442.
38. Strużńka L., Chalimoniuk M., Sulkowski G. // *Toxicology*, 2005, 212, 3, 185.
39. Mukwevho E., Ferreira Z., Ayeleso A. // *Molecules*, 2014, 19, 19376.
40. Rhodes C. J. *Toxicology of the human environment – the critical role of free radicals*. London, 2000, 285.
41. Oosthuizen C., Arbach M., Meyer D., Hamilton C., Lall N. // *Journal of medicinal food*, 2017, 20, 7, 685.
42. Kim J.-H., Jang H.-J., Cho W.-Y., Yeon S.-J., Lee Ch.-H. // *Arabian Journal of Chemistry*, 2018.
43. Fulghesu A. // *Fertility and Sterility*, 2001, 77, 6, 1128.
44. Berk M., Copolov D., Dean O. et al. // *Biological Psychiatry*, 2008, 64, 6, 468.
45. Zhu Y. Z., Huang S. H., Tan B. K. H. et al. // *Nat. Prod. Rep.*, 2004, 21, 478.
46. Colín-González A. L., Santamaría A. // *Gastrointestinal Tissue*, 2017, 275.
47. Martins N., Petropoulos S., Ferreira I. C. F. R. // *Food Chemistry*, 2016, 211, 41.
48. Ryu J. H., Kang D. // *Molecules*, 2017, 22, 6, 919.
49. DeLeon E. R., Gao Y., Huang E., Olson K. R. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2016, 310, 1212.
50. Reiter J., Levina N., Linden M. et al. // *Molecules*, 2017, 22, 10, 1711.
51. Leontiev R., Hohaus N., Jacob C. et al. // *Scientific Re Port S*, 2018, 8, 6763.
52. Albrecht F., Leontiev R., Jacob C., Slusarenko A. J. // *Molecules*, 2017, 22, 5, 770.
53. Curtis H., Noll U., Störmann J., Slusarenko A. J. // *Physiol. Mol. Plant Pathol.*, 2004, 65, 79.
54. Block E. *Garlic and the Other Alliums. The Lore and the Science*, 1st ed.; RSC Publishing: Cambridge, UK, 2010.
55. Ilić D. P., Nikolić V. D., Nikolić L. B. et al. // *Phys. Chem. Technol.*, 2011, 9, 9.
56. Gruhlke M. C. H., Antelmann H., Bernhardt J. et al. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2019, 131, 144.
57. Farag M. A., Ali S. E., Hodaya R. H. et al. // *Molecules*, 2017, 22, 5, 761.
58. Mellado-García P., Maisanaba S., Puerto M. et al. // *Food and Chem. Toxicology*, 2017, 99, 231.
59. Karunanidhi A., Ghaznavi-Rad E., Nathan J. J. et al. // *Molecules*, 2019, 24, 1003.
60. Ko J.-W., Jeong S.-H., Kwon H.-J. et al. // *Nutrients*, 2018, 10, 1659.
61. Somade O. T. et al. // *Clinical Nutrition Experimental*, 2018, 10, 7.
62. Chu Ch.-Ch., Wu W.-Sh., Shieh Ja-P. et al. // *J. Funct. Biomater.*, 2017, 8, 5.
63. Sujithraa K., Srinivasana S., Indumathia Dh., Vinothkumara V. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 107, 292.
64. Al-Malki A. L. // *Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 7687915.

65. Ko J.-W., Shin J.-Y., Kim J.-W. et al. // *Food and Chemical Toxicology*, 2017, 2, 21.
66. Koderá Y., Ushijima M., Amano H., Suzuki J., Matsutomo T. // *Molecules*, 2017, 22, 4, 570.
67. Tsukioka T., Takemura Sh., Minamiyama Y. et al. // *Molecules*, 2017, 22, 4, 543.
68. Krstin S., Sobeh M., Braun M. S., Wink M. // *Medicines*, 2018, 5, 37.
69. Foe F. M.-Ch. N., Tchinang T. F. K., Nyegue A. M. et al. // *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 16, 117.
70. Asdaq S. M. B., Avula P. R. // *Journal of Pharmaceutical Biology*, 2015, 5, 1, 44.
71. Pradeep S. R., Srinivasan K. // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, 2017, 140.
72. Sharma D., Rani R., Chaturvedi M., Yadav J. P. // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2018, 10, 2.
73. Morales-López J., Centeno-Álvarez M., Nieto-Camacho A. et al. // *Pharmaceutical Biology*, 2016, 55, 1, 233.
74. Sajitha G. R., Augusti K. T., Regi Jose // *Ind. J. Clin. Biochem.*, 2016, 31, 3, 260.
75. Anyasor G. N., Ogunbiyi B., Akinlusi I. A. // *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*, 2017, 106.
76. Amalraj A., Gopi S. // *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2016, 11, 4.
77. Shefa U., Kim M.-S., Jeong N. Y., Jung J. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1873962.
78. Feng M., Tang B., Liang S. H., Jiang X. // *Curr. Top. Med. Chem.*, 2016, 16, 11, 1200.
79. Gilgunsherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E., Offen D. // *Pharmacol Rev.*, 2002, 54, 271.
80. Cressier D., Prouillac C., Hernandez P. et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009, 17, 5275.
81. Shi F., Li Ch., Xia M. et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19, 5565.
82. Kumar S., Engman L., Valgimigli L. et al. // *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 6046.
83. Bhattacharjee D., Basu C., Bhardwaj Q. et al. // *Chemistry Select*, 2017, 2, 24, 7399.
84. Siyo V., Schäfer G., Hunter R. et al. // *Molecules*, 2017, 22, 6, 892.
85. Gyrdymova Yu. V., Sudarikov D. V., Shevchenko O. G. et al. // *Chem. Biodiversity*, 2017, 14, e1700296.
86. Jacob C., Giles G. I., Giles N. M., Sies H. // *Angew. Chem.*, 2003, 115, 4890.
87. Djukic M., Fesatidou M., Xenikakis I. et al. // *Chemico-Biological Interactions*, 2018, 286, 119.
88. Kovacic P., Weston W. // *Nov. Appro. Drug Des. Dev.*, 2018, 3, 3.
89. Stvolinsky S. L., Antonova N. A., Kulikova O. I. et al. // *Biochemistry, Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2018, 12, 4, 308.
90. Prosenko A. E., Terakh E. I., Gorokh E. A., Nikulina V. V., Grigor'ev I. A. // *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2003, 76, 2, 248.
91. Чукичева И. Ю., Буравлев Е. В., Федорова И. В., Борисенков М. Ф., Кучин А. В. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2010, 12, 2220.
92. Чукичева И. Ю., Федорова И. В., Буравлев Е. В., Лумпов А. Е., Вихарев Ю. Б., Аникина Л. В., Гришко В. В., Кучин А. В. // *Химия природ. соед.*, 2010, 402.
93. Buravlev E. V., Chukicheva I. Yu., Suponitsky K. Yu., Vikharev Yu. B., Grishko V. V., Kutchin A. V. // *Lett. Org. Chem.*, 2011, 8, 301.
94. Chukicheva I. Yu., Shumova O. A., Shevchenko O. G. et al. // *Russian Chemical Bulletin*, 2016, 65, 3, 721.

95. Gyrdymova Yu. V., Izmet'sev E. S., Rubtsova S. A., Kutchin A. V. // Russian Journal of Organic Chemistry, 2016, 52, 3, 332.
96. Gyrdymova Yu. V., Demakova M. Ya., Shevchenko O. G. et al. // Chemistry of Natural Compounds, 2017, 53, 5.
97. Pestova S. V., Izmet'sev E. S., Shevchenko O. G. et al. // Russian Chemical Bulletin, 2015, 64, 3, 723.
98. Pestova S. V., Izmet'sev E. S., Shevchenko O. G. et al. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2017, 43, 3, 302.
99. Izmet'sev E. S., Sudarikov D. V., Shevchenko O. G. et al. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2015, 41, 1, 77.
100. Akhmedov O. R., Shomurotov Sh. A., Rakhmanova G. G., Turaev A. S. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2017, 43, 7, 716.
101. Abbasi M. A., Tariq S., Aziz-ur-Rehman et al. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2016, 42, 2, 198.
102. Al Mousawi S. M., Moustafa M. Sh., Al Saleh E. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2016, 42, 4, 428.
103. Ghoraba M. M., Alsaïd M. S. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2016, 42, 4, 441.
104. Empel A., Kisiel E., Wojtyczka R. D. et al. // Molecules, 2018, 23, 1, 218.
105. Block E., Bechand B., Gundala S. et al. // Molecules, 2017, 22, 12, 2081.
106. Saini V., Manral A., Arora R. et al. // Pharmacological Reports, 2017, 69, 813.
107. Bolton S. G., Cerda M. M., Gilbert A. K., Pluth M. D. // Free Radical Biology and Medicine, 2019, 131, 393.
108. Lubenets V. I., Havryliak V. V., Pylypets A. Z., Nakonechna A. V. // Regul. Mech. Biosyst., 2018, 9, 4, 495.
109. Chauvin J.-Ph. R., Griesser M., De A. // Chem. Sci., 2019, 1.
110. Takashima M., Horie M., Shichiri M. et al. // Free Radic. Biology & Medicine, 2012, 52, 1242.

Научное издание

Берберова Надежда Титовна
Шинкарь Елена Владимировна
Смолянинов Иван Владимирович
Осипова Виктория Павловна
Бурмистрова Дарья Александровна

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ
МОНО-, ДИ- И ПОЛИСУЛЬФИДОВ**

Монография

Компьютерная верстка А. В. Калмыкова
Дизайн обложки Е. А. Панюшкина

Подписано в печать 15.10.2019.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать офсетная.
Усл. печ. 15,57. Тираж 500 экз. Заказ № 365.

**Издательство Южного научного центра
Российской академии наук**
344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41
Тел.: 8 (863) 250-98-21
E-mail: ssc-ras@ssc-ras.ru
www.ssc-ras.ru

Отпечатано в типографии издательства АГТУ
414056, г. Астрахань, ул. Савушкина, 3
Тел. 8 (8512) 61-45-23, 8 (8512) 54-01-30
E-mail: berberova@astu.org