ՀՀ ԳԱԱ Ա.Բ. ՆԱԼԲԱՆԴՅԱՆԻ ԱՆՎ. ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՖԻԶԻԿԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ՍԱՀԱԿՅԱՆ ԱԴՐԻՆԵ ԴԱՎԻԹԻ

ՍԵԼԵՆՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԻՉ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ

Բ.00.04 – "Ֆիզիկական քիմիա" մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2023

ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ им. А.Б. НАЛБАНДЯНА НАН РА

СААКЯН АДРИНЕ ДАВИДОВНА

ХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ СЕЛЕНОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.04 - "Физическая химия"

ЕРЕВАН – 2023

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Ա.Բ. Նալբանդյանի անվ. Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտի Գիտական խորհրդի կողմից

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆ. Լևոն Աղասիի Թավադյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆ. Կարինե Ռաֆայելի Գրիգորյան
քիմ. գիտ. թեկնածու Արկադի Բենիամինի Հարությունյան

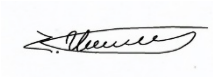
Առաջատար կազմակերպություն՝

ՀՀ ԳԱԱ Մ.Գ. Մանվելյանի անվան Ընդհանուր և անօրգանական քիմիայի ինստիտուտ

Պաշտպանությունը կայանալու է 2023 թ. դեկտեմբերի 21-ին, ժ. 14:30-ին, ՀՀ ԳԱԱ Ա.Բ. Նալբանդյանի անվան Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտում գործող «Քիմիա» 017 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, Երևան, Պ. Սևակի փող., 5/2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Ա.Բ. Նալբանդյանի անվան Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2023 թ. նոյեմբերի 20-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,
ֆիզ-մաթ. գիտությունների թեկնածու  Հ.Պ. Սարգսյան

Тема диссертации утверждена Учёным советом Института химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН РА

Научный руководитель: академик НАН РА, доктор хим. наук, проф. Левон Агасевич Тавадян

Официальные оппоненты: доктор хим. наук, проф. Карине Рафаеловна Григорян
кандидат хим. наук Аркадий Бениаминович Арутюнян

Ведущая организация: Институт Общей и Неорганической Химии им. М.Г. Манвеляна НАН РА

Защита диссертации состоится 21 декабря 2023 г. в 14:30 часов на заседании Специализированного совета 017 «Химия», действующего при Институте Химической Физики им. А.Б. Налбандяна НАН РА (0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института Химической Физики НАН РА.

Автореферат разослан 20 ноября 2023 г.

Учёный секретарь специализированного совета,
кандидат физ.-мат. наук Г.П. Саркисян

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Ատենախոսության թեմայի արդիականությունը

Վերջին տարիներին կատարված բազմաթիվ գիտական և կլինիկական հետազոտություններ հաստատում են հակաօքսիդիչների ներգրավման անհրաժեշտությունն օրգանիզմի բնականոն գործունեության ապահովման և տարաբնույթ պաթոլոգիական պրոցեսների կանխարգելման ու բուժման գործընթացներում: Սակայն վիճակագրական տվյալները փաստում են որոշ դեպքերում դասական կենսաձին հակաօքսիդիչների կիրառման ոչ այնքան արդյունավետ լինելը, ինչն էլ անհրաժեշտ է դարձնում ոչ կենսաձին հակաօքսիդիչների կիրառումը: Այդպիսի կենսահակաօքսիդիչներից մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում սելեն պարունակող օրգանական միացությունները, որոնք լայնորեն կիրառվում են սննդային և բուժական նպատակներով: Սելենի հիմքի վրա բազմաթիվ դեղամիջոցներ և պատրաստուկներ են սինթեզվել, որոնք ցուցաբերում են հակաօքսիդիչ, քաղցկեղաստատիկ, հակաբակտերիալ, հակավիրուսային հատկություններ: Այդուհանդերձ դրանց հակառադիկալային/հակաօքսիդիչ, հակահիդրոպերօքսիդային ազդեցության քիմիական մեխանիզմի բացատրության և հակաօքսիդիչ ակտիվության քանակական բնութագրերի վերաբերյալ տեղեկությունները սակավաթիվ են և ոչ լիարժեք, որոնք հնարավորություն կտան բացահայտել սելենօրգանական միացությունների կառուցվածք-հակաօքսիդիչ ակտիվություն կապը, հակաօքսիդիչ և պրոօքսիդիչ ակտիվությունները պայմանավորող գործոնները: Այդ հետազոտությունները արդիական և կարևոր են՝ բարելավված հատկություններով (հակաօքսիդիչ ակտիվություն, կենսահասանելիություն և այլն) նոր սելենօրգանական միացությունների ստացման համար:

Աշխատանքի նպատակը և խնդիրները

Աշխատանքի նպատակն է *in vitro* պայմաններում ուսումնասիրել տարբեր դասի և կառուցվածքի սելենօրգանական միացությունների հակառադիկալային, հակահիդրոպերօքսիդային/հակաօքսիդիչ ակտիվությունները, դրանց ազդեցության քիմիական մեխանիզմները, բացահայտել միացությունների կառուցվածքի - հակառադիկալային/հակաօքսիդիչ և վերօքս ակտիվությունների քանակական բնութագրիչների միջև փոխադարձ կապերը:

Հետազոտությունների համար ընտրված են տարբեր կառուցվածքի սելենիդներ և սելենօքսիդներ, հիբրիդային դասի հակաօքսիդիչներ, սելենոֆեն, թիոֆեն և դրանց ամինոկարբոնիտրիլ ածանցյալները, որտեղ ցիան խումբը կարող է հիմք հանդիսանալ նոր ածանցյալներ սինթեզելու համար, ինչպես նաև բնության մեջ հանդիպող սելենո-DL-մեթիոնինը:

Դրված նպատակին հասնելու համար առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները.

- հետազոտության համար ըստ դասի և կառուցվածքի ընտրված սելեն պարունակող որոշ միացությունների սինթեզ:
- ուսումնասիրվող սելենօրգանական միացությունների օքսիդավերականգնիչ հատկությունների վոլտամպերաչափական հետազոտություն՝ դիֆերենցիալ իմպուլսային, ցիկլիկ և քառակուսաալիքային եղանակներով:
- հետազոտվող սելենօրգանական միացությունների հակառադիկալային ակտիվության ուսումնասիրություն կայուն ազատ ռադիկալի՝ 2,2'-դիֆենիլ-1-պիկրիլ հիդրազիլի (DPPH) նկատմամբ՝ կիրառելով վոլտամպերաչափական քառակուսաալիքային եղանակը:
- սելեն- և սուլֆոօրգանական միացությունների հակառադիկալային տարողության որոշում ջրային միջավայրում կինետիկական թթվածնային ռադիկալների կլանման տարողության որոշման ORAC եղանակով՝ օգտագործելով ֆլյուորեսցենտային սպեկտրոսկոպիա:
- սելենօրգանական միացությունների հակաօքսիդիչ ակտիվության որոշում մոդելային լիպիդի՝ մեթիլլինոլեատի օքսիդացման շղթայական ազատ ռադիկալային ռեակցիայում:
- սելեն պարունակող միացությունների և մոդելային լիպիդային հիդրոպերօքսիդի՝ կումոլի հիդրոպերօքսիդի հետ ռեակցիայի արգասիքների հետազոտություն քրոմատոգրաֆիական և սպեկտրաչափական եղանակներով և այդ ռեակցիայում ազատ ռադիկալների ելքի որոշում:
- Առաջարկել հետազոտվող սելենօրգանական միացությունների հակապերօքսիռադիկալային և հակահիդրոպերօքսիդային ակտիվության քիմիական մեխանիզմներ:

<u>Աշխատանքի գիտական նորույթը</u>

- Որոշվել են տարբեր դասի և կառուցվածքի սելենօրգանական միացությունների հակառադիկալային տարողությունները կայուն ազատ ռադիկալի՝ DPPH-ի նկատմամբ:
- Բացահայտվել և պարզաբանվել է չափազանց տարբերիչ հակառադիկալային տարողությունների արժեքներ տարբեր ռեակցիոնունակությամբ օժտված ազատ ռադիկալների՝ DPPH-ի և պերօքսիռադիկալի նկատմամբ:
- Հայտնաբերվել է կորելյացիա հետազոտվող սելենօրգանական միացությունների վոլտամպերաչափական եղանակներով որոշված վերօքս քանակական բնութագրերի և դրանց հակառադիկալային տարողության արժեքների միջև:
- Որոշվել են հետազոտվող հակաօքսիդիչների հակառադիկալային տարողությունները մեթիլլինոլեատի պերօքսիդացման շղթայական ռեակցիայում և

համադրվել են ջրային միջավայրում ORAC եղանակով ստացված արժեքների հետ:

- Քրոմատոգրաֆիական, սպեկտրաչափական, սպինային որսիչների և ինհիբիտորների եղանակներով բացահայտվել է սելենօրգանական միացությունների ներկայացուցիչներ դիֆենիլ սելենօքսիդի և դիֆենիլ սելենիդի՝ կումոլի հիդրոպերօքսիդի հետ ռեակցիաների օրինակով դրանց արդյունավետ հակահիդրոպերօքսիդային/հակաօքսիդիչ հատկությունը և ռեակցիայի արգասիքները:
- Առաջարկվել են հետազոտվող սելենօրգանական միացությունների հակառադիկալային և հակահիդրոպերօքսիդային ազդեցության քիմիական մեխանիզմները:

<u>Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը</u>

Կատարված հետազոտական աշխատանքի արդյունքներն ու եզրակացությունները կարող են օգտագործվել ավելի մեծ, ընտրողական և թիրախային հակաօքսիդիչ ակտիվությամբ օժտված նոր սելենօրգանական միացությունների ստացման համար, որոնք ավելի լավ կյուրացվեն օրգանիզմի կողմից և չեն ցուցաբերի տոքսիկ հատկություններ:

<u>Պաշտպանության ներկայացվող հիմնադրույթները</u>

- Սելեն- և սուլֆոօրգանական միացությունների վոլտամպերաչափական բնութագրերը:
- Հետազոտվող հակաօքսիդիչների հակառադիկալային/հակաօքսիդիչ քանակական բնութագրերը:
- Սելենօրգանական միացությունների հակապերօքսիդային ակտիվությունները:
- Հետազոտվող հակաօքսիդիչների հակառադիկալային, հակահիդրոպերօքսիդային ազդեցության քիմիական մեխանիզմը:

<u>Աշխատանքի հրապարակումները</u>

Ատենախոսության հիմնական արդյունքները հրապարակվել են 6 հոդվածներում՝ տեղական և միջազգային գրախոսվող ամսագրերում: Ատենախոսության արդյունքները ներկայացվել են 3 միջազգային գիտաժողովներում և հրապարակվել 3 թեզիսներում:

Ատենախոսության կառուցվածքն ու ծավալը

Ատենախոսությունը բաղկացած է բովանդակությունից, ներածությունից, 5 գլուխներից, այդ թվում գրական ակնարկից, փորձնական մասից, հետազոտական 3 գլուխներից, եզրակացություններից և օգտագործված գրականության ցանկից: Աշխատանքը շարադրված է 115 էջում, պարունակում է 54 նկար, 7 աղյուսակ և 156 գրական հղում:

Աշխատանքի փորձաքննությունը

Ատենախոսությունը քննարկվել և հրապարակային պաշտպանության է երաշխավորվել ՀՀ ԳԱԱ Ա.Բ. Նալբադյանի անվան Քիմիական Ֆիզիկայի ինստիտուտի Հեղուկաֆազ ազատ ռադիկալային ռեակցիաների լաբորատորիայում և Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտի 2023 թ. սեմինարում: Ատենախոսության արդյունքները զեկուցվել են հետևյալ գիտաժողովներում.

- Международная конференция “Современные проблемы химической физики”, посвященная 50-летию Института Химической Физики НАН РА, 9-12 октября 2012 г., Ереван, Армения
- IV Международная конференция “Современные проблемы химической физики”, 5-9 октября 2015 г., Ереван, Армения
- Международная конференция “Применение современных научных методов и технологий в области экспертиз”, 16-17 июня, 2015 г., Ереван - Цахкадзор, Армения

Աշխատանքի համառոտ բովանդակությունը

Գլուխ 1. Գրական ակնարկ - ներկայացված են գրականական տվյալներ օքսիդացման գործընթացների, հակաօքսիդիչների վերաբերյալ: Բերված են սելեն պարունակող օրգանական և անօրգանական միացությունների կառուցվածքի, դրանց հակաօքսիդիչ ակտիվությունների մասին առկա հետազոտությունները: Արվել է եզրակացություն, որ դրանց հակառադիկալային/հակաօքսիդիչ, հակահիդրոպերօքսիդային ազդեցության քիմիական մեխանիզմի բացատրության և հակաօքսիդիչ ակտիվության քանակական բնութագրերի վերաբերյալ տեղեկությունները սակավաթիվ են, որոնք հնարավորություն կտան բացահայտել սելենօրգանական միացությունների կառուցվածք - հակաօքսիդիչային ակտիվություն կապը, հակաօքսիդիչային և պրոօքսիդիչային ակտիվությունները պայմանավորող գործոնները:

Գլուխ 2. Փորձարարական մաս - ներկայացված են օգտագործված նյութերը, սարքավորումները, հետազոտությունների եղանակները և ընթացակարգերը:

Գլուխ 3. Սելենօրգանական միացությունների օքսիդավերականգնիչ բնութագրերի վոլտամպերաչափական հետազոտություն - ներկայացված են սելեն- և

սուլֆոօրգանական միացությունների հակաօքսիդիչ ակտիվությունների և դրանց վոլտամպերային քանակական բնութագրերի հետազոտությունները էլեկտրաանալիտիկ դիֆերենցիալ իմպուլսային, ցիկլիկ և քառակուսաալիքային եղանակներով և ստացված տվյալների հիման վրա մեկնաբանվել են դրանց հակաօքսիդիչ ակտիվությունների հնարավորությունը:

Գլուխ 4. Սելենօրգանական միացությունների հակառադիկալային ակտիվության հետազոտություն - հետազոտվել են սելենօրգանական միացությունների հակառադիկալային/հակաօքսիդիչ, հակապերօքսիռադիկալային ակտիվությունները ջրային և ոչ ջրային միջավայրերում:

Գլուխ 5. Սելենօրգանական միացությունների հակահիդրոպերօքսիդային հատկությունները - ներկայացված են սելենօրգանական միացությունների հակահիդրոպերօքսիդային ակտիվությունների հետազոտությունները և դրանց ազդեցության քիմիական մեխանիզմը:

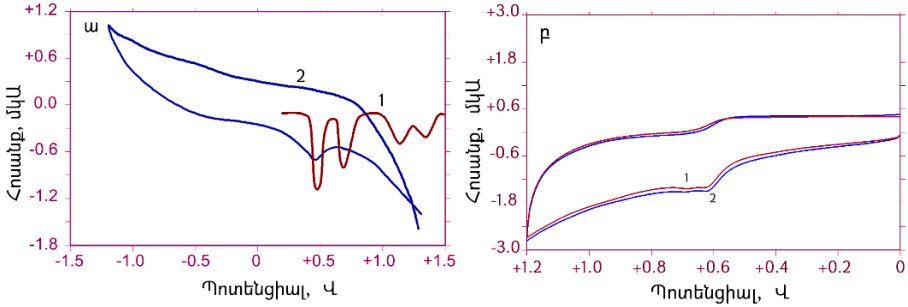
ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

ՍԵԼԵՆՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՕՔՍԻԴԱՎԵՐԱԿԱՆԳՆԻՉ ԲՆՈՒԹԱԳՐԵՐԻ ՎՈԼՏԱՄՊԵՐԱՉԱՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆ

Էլեկտրաանալիտիկ, մասնավորապես դիֆերենցիալ իմպուլսային (ԴԻՎ), ցիկլիկ (ՑՎ) և քառակուսաալիքային (ՔԱՎ), եղանակներով որոշվել են սելեն- և սուլֆոօրգանական միացությունների հակաօքսիդիչ ակտիվությունները և դրանց վոլտամպերային քանակական բնութագրերը:

Նկ. 1-ում (ա, բ) բերված են ԴԻՎ և ՑՎ վոլտամպերաչափական եղանակներով ստացված տիպային վոլտամպերոգրամաները :

Հետազոտված սելեն- և սուլֆոօրգանական միացությունների համար ստացվել են բնորոշ օքսիդավերականգնման պիկերի պոտենցիալների արժեքները՝ ԴԻՎ, ՑՎ և ՔԱՎ եղանակներով: Տվյալներն ամփոփված են աղյուսակ 1-ում:



Նկ. 1. ա. Դիմեթիլ սելենօքսիդի (DMSeO) ԴԻՎ (1) և ՑՎ (2) վոլտամպերոգրամաները: T=20±0.1°C ջերմաստիճանում, [DMSeO]=10^{-4} Մ: Լուծիչը՝ ացետոնիտրիլ
բ. Սելենոֆենի և թիոֆենի ամինոկարբոնիտրիլ ածանցյալների (ATS, ATSe)՝ (1), (2) ՑՎ վոլտամպերոգրամաները T=37±0.1°C ջերմաստիճանում: Հակաօքսիդիչների կոնցենտրացիան՝ 2.5×10^{-5} Մ: Լուծիչը՝ ացետոնիտրիլ

Վոլտամպերաչափական տարբեր եղանակներով ստացված սելենօրգանական միացությունների օքսիդավերականգնման պոտենցիալների արժեքները համընկնում են իրար և օքսիդացման պիկերի պոտենցիալների արժեքները (բացառությամբ՝ սելենոֆենի և թիոֆենի) մոտ են դասական համեմատական հակաօքսիդիչ 2,6-դիտրետբութիլ-մեթիլ ֆենոլի (BHT) արժեքներին, ինչը վկայում է դրանց հակաօքսիդիչներին բնորոշ վերականգնիչ հատկությունների մասին: Համեմատաբար ցածր վերականգնման պոտենցիալների արժեքները սելենո-DL-մեթիոնինի (720 մՎ), ATSe-ի և ATS-ի (համապատասխանաբար՝ 620 մՎ և 621 մՎ) դեպքում խոսում է այն մասին, որ այդ միացությունները կարող են ակտիվ լինել և՛ օքսիդացման, և՛ վերականգնման ցիկլերում:

Այսպիսով, կարող ենք պնդել, որ դիֆերենցիալ իմպուլսային, ցիկլիկ և քառակուսաալիքային վոլտամպերաչափական եղանակներով որոշված քանակական վերօքս բնութագրերը, մասնավորապես՝ օքսիդացման անոդային պիկերի պոտենցիալների արժեքները բացատրում են դրանց մոտ հակառադիկալային ակտիվության առկայության փաստը: Սա կարող է հիմք հանդիսանալ տարբեր կառուցվածքով սելեն- և ծծումբ պարունակող միացությունների հակառադիկալային և հակաօքսիդիչ հատկությունների մեկնաբանության համար:

Աղյուսակ 1. Սելեն- և սուլֆոորգանական միացությունների, BHT-ի և տրոլոքսի բնորոշ օքսիդացման և վերականգնման պիկերի պոտենցիալների արժեքները՝ ստացված ԴԻՎ, ՑՎ և ՔԱՎ եղանակներով

Վոլտամպերա-չափական եղանակ			DMSeO, մՎ	DPhSeO, մՎ	DSe, մՎ	DDSe, մՎ	սելենո- DL-մեթիոնին, մՎ	սելենո-ֆեն, մՎ	թիոֆեն, մՎ	ATSe, մՎ	ATS, մՎ	BMPhSe, մՎ	BHPhSe, մՎ	Trolox, մՎ	BHT, մՎ
ԴԻՎ	օքսիդացում		548 756 1172 1360	-*	560 960 1096	568 932 1180	492 784 1076	1372	1128	608	584	-	-	244	508
	վերականգ-նում		-	-*	1028	1084	720	1056	1245	621	620	-	-	1016	1088
ՑՎ	օքսիդացում	օքսիդացում	567	-*	924	962	1074	-*	-*	620	621	825	713 1120	-	-*
		վերականգ-նում	-	-*	981	999	-*	-*	-*	660	675	725	720	-	106
	վերականգ.	վերականգ-նում	-	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	648	-	-
		օքսիդացում	-	-*	1012	1003	-*	-*	-*	645	640	890	730	-	-
ՔԱՎ	օքսիդացում		-	-*	912	920	1096	1420	-*	616	612	252 860	292 720 1116	124	-*
	վերականգ-նում		-	-*	1044	1028	1048	-*	-*	632	636	884	492 720 1160	-	-*

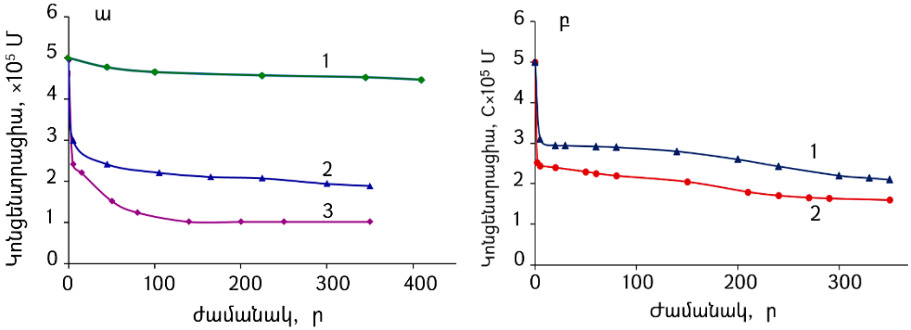
-* վոլտամպերոգրամայի վրա չափելի պիկ չի դիտվել հետազոտվող կոնցենտրացիաների տիրույթում

ՍԵԼԵՆՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱԿԱՌԱԴԻԿԱԼԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆ

Սելեն- և սուլֆոօրգանական միացությունների հակառադիկալային ակտիվությունները

Հետազոտվող սելեն- և սուլֆոօրգանական միացությունների և 2,2'-դիֆենիլ-1-պիկրիլ հիդրազիլ (DPPH) ազատ կայուն ռադիկալի միջև ռեակցիաներն ուսումնասիրվել են էլեկտրաանալիտիկ ՔԱՎ եղանակներով, որտեղ որպես անալիտիկ ռեագենտ հանդես է եկել 2,2'-դիֆենիլ-1-պիկրիլ հիդրազիլ (DPPH) ռադիկալը:

Նկ. 2-ում (ա, բ) բերված են DPPH-ի կոնցենտրացիայի նվազման կինետիկական տիպային կորեր որոշ սելեն- և սուլֆոօրգանական հակաօքսիդիչների հետ ռեակցիայի արդյունքում:



Նկ. 2. ա. DPPH-ի կոնցենտրացիայի նվազման կինետիկական կորերը սելենոֆենի (1), թիոֆենի (2), ATSe-ի (3) հետ ռեակցիայի արդյունքում:
բ. DPPH-ի կոնցենտրացիայի նվազման կինետիկական կորերը բիս(4-մետօքսի)ֆենիլ սելենիդի (BMPhSe) (1) և բիս(4-հիդրօքսի)ֆենիլ սելենիդի (BHPhSe) (2) հետ ռեակցիայի արդյունքում: $[DPPH]_0=5\times10^{-5}$ Մ, հակաօքսիդիչների կոնցենտրացիան՝ 2.5×10^{-5} Մ, T=37±0.1°C, լուծիչը՝ ացետոնիտրիլ: Օգտագործվել է ՔԱՎ եղանակը:

Թիոֆենի և ATSe-ի՝ DPPH ռադիկալի հետ ռեակցիայի սկզբնական մեծ արագությունները կապված են այդ ռեակցիայի արագության հաստատունների համեմատաբար բարձր արժեքներով, ինչով էլ պայմանավորված է դրանց *կինետիկ* հակաօքսիդիչ ակտիվությունները: Իսկ BMPhSe-ի և BHPhSe-ի պարագայում սկզբնական մեծ արագությունները պայմանավորված են այդ միացությունների հիբրիդային հակաօքսիդիչ լինելու հանգամանքով:

Հետազոտվող բոլոր սելեն- և սուլֆոօրգանական միացությունների համար որոշված են հակառադիկալային տարողության արժեքները կայուն ռադիկալ DPPH-ի նկատմամբ (աղյուսակ 2):

Այսպիսով, առաջին անգամ ցույց է տրվել, որ սելենոֆենը, թիոֆենը և դրանց ամինոկարբոնիտրիլ ածանցյալներն օժտված են հակառադիկալային ունակությամբ: Ընդ որում, սելենոֆենի և թիոֆենի ամինոկարբոնիտրիլ ածանցյալների հակառադիկալային տարողությունը զգալիորեն գերազանցում է այդ մեծության արժեքը ինչպես վերջիններիս պարզ նմանակների համար, այնպես էլ դասական համեմատական հակաօքսիդիչ BHT-ի համար:

Դիֆենիլ դիսելենիդի (DDSe) հակառադիկալային տարողությունը DPPH կայուն ռադիկալի նկատմամբ ավելի բարձր է, քան դիֆենիլ սելենիդի (DSe) համապատասխան արժեքը, ինչը բացատրվում է DDSe-ի մոլեկուլում սելենի 2 ատոմի առկայությամբ:

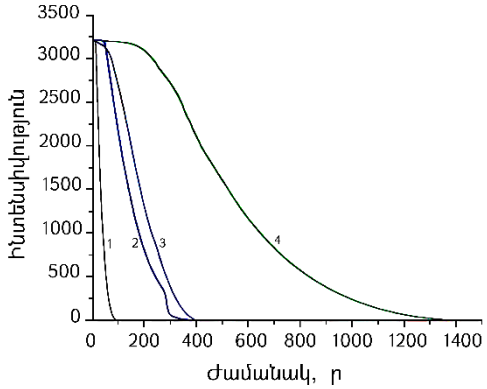
DPPH-ի հետ DSe-ի, DDSe-ի և սելենո-DL-մեթիոնինի ռեակցիաների ընթացքում հաջորդաբար փոքրանում են ինտենսիվությունները և ապա անհետանում են ցածր պոտենցիալի արժեքներով օքսիդացման պիկերը: Սա վկայում է այն մասին, որ 492÷1096 մՎ օքսիդացման պոտենցիալների տիրույթում ազատ ռադիկալի հետ ռեակցիայում DSe-ի, DDSe-ի և սելենո-DL-մեթիոնինի մոլեկուլներում սելենի ատոմների օքսիդացման հաջորդական պրոցեսի մասին:

Այսպիսով, դիֆերենցիալ իմպուլսային, ցիկլիկ և քառակուսաալիքային վոլտամպերաչափական եղանակներով որոշված հակաօքսիդիչների հակառադիկալային տարողությունները, քանակական վերօքս բնութագրերը, այսինքն՝ օքսիդացման անոդային պիկերի պոտենցիալների արժեքները վկայում են դրանց մոտ հակառադիկալային ակտիվության առկայության փաստը:

Սելեն- և սուլֆոօրգանական միացությունների հակապերօքսիռադիկալային տարողությունները

Սելենօրգանական միացությունների հակապերօքսիռադիկալային ակտիվությունների ուսումնասիրությունն իրականացվել է թթվածնային ռադիկալների կլանման տարողության որոշման ORAC եղանակով ջրային միջավայրում, ֆլյուորեսցենտային սպեկտրաչափական եղանակով:

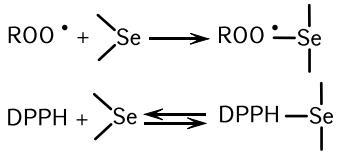
Նկ. 3-ում բերված են հայտանյութի՝ ֆլյուորեսցեինի ֆլյուորեսցենցիայի ինտենսիվության նվազման տիպային կինետիկ կորերը, որոնք ստացվել են ORAC եղանակով ֆլյուորեսցեինի և ջրալույծ ազոհարուցիչի՝ 2,2'-ազո-բիս(2–ամիդինոպրոպան) հիդրոքլորիդի (AAPH) քայքայումից թթվածնի ներկայությամբ ստացված պերօքսիդային ռադիկալների հետ ռեակցիայի արդյունքում՝ հակաօքսիդիչների բացակայության և առկայության պայմաններում:



Նկ. 3. 37±0.1°C-ում պերօքսիդային ռադիկալների հետ ռեակցիայի արդյունքում ֆլյուորեսցեինի ֆլյուորեսցենցիայի ինտենսիվության նվազման կինետիկական կորերը ալիքի երկարության 515 նմ-ում, հակաօքսիդիչների բացակայության (1) և առկայության պայմաններում. տրոլոքս (2), BMPhSe (3), BHPhSe (4): $[AAPH]_0=1.53\times10^{-2}$ Մ, հակաօքսիդիչների կոնցենտրացիան՝ 5×10^{-6} Մ: Լուծիչը՝ իոնազրկված ջուր

Ստացված ORAC եղանակով կինետիկական կորերից որոշվել են հակապերօքսիռադիկալային տարողությունները՝ սելեն- և սուլֆոորգանական միացությունների համար (աղյուսակ 2):

Բերված տվյալներից երևում է, որ դիտվում են ըստ շարքի միացությունների երկու եղանակներով հակառադիկալային տարողությունների մոտ օրինաչափություններ: Իսկ հակառադիկալային արժեքների խիստ տարբերությունը պայմանավորված է DPPH-ի ավելի ցածր ռեակցիոնունակությամբ և որպես հետևանք DPPH-հակաօքսիդիչ հավասարակշռության հաստատմամբ:



Դա բերում է DPPH-ի ոչ լրիվ ծախսի և հակառադիկալային տարողության արժեքները փոքր են ստացվում: DPPH-ի և պերօքսիդային ռադիկալի խիստ տարբերվող ռեակցիոնունակությունները մեկնաբանվում է համապատասխան կապերի տարբերությամբ՝ BDE(DPPH-H)=78 կկալ/մոլ, BDE(ROO-H)=88 կկալ/մոլ:

Դրա հետ մեկտեղ DPPH-H կապի էներգիայի համեմատ ROO-H կապի էներգիայի մեծ արժեքը վկայում է էլեկտրոնի նկատմամբ պերօքսիդային ռադիկալի ավելի մեծ խնամակցության մասին, համեմատած DPPH-ի հետ:

Աղյուսակ 2. Հակառադիկալային տարողության արժեքները DPPH• կայուն ազատ ռադիկալի և պերօքսիդային ռադիկալի (ROO•) դեպքում

Հակաօքսիդիչ	f_{DPPH}	$f_{ROO•}$
ATS	1.46	5.82
բիս(4-հիդրօքսի)ֆենիլ սելենիդ	1.36	9.00
ATSe	1.26	7.78
բիս(4-մետօքսի)ֆենիլ սելենիդ	1.20	2.66
տրոլոքս	0.79	2.00
դիֆենիլ դիսելենիդ	0.74	2.26
սելենոֆեն	0.52	0.60
թիոֆեն	0.46	1.70
դիֆենիլ սելենիդ	0.14	1.66
սելենո-DL-մեթիոնին	0.15	2.82

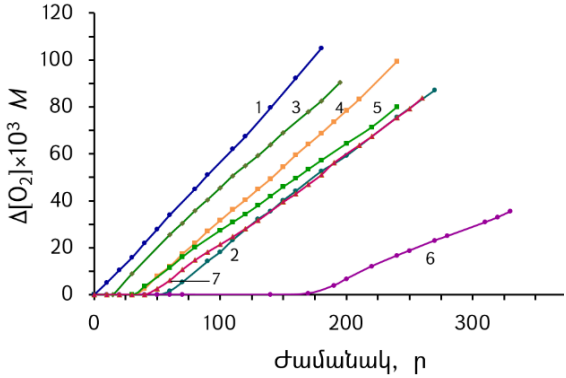
f_{DPPH}-ը հակառադիկալային տարողությունն է կայուն ազատ ռադիկալ DPPH-ի նկատմամբ, f_{AO}-ն հակապերօքսիռադիկալային տարողության բացարձակ արժեքն է:

Սելենոֆենի և թիոֆենի ամինոկարբոնիտրիլների հակառադիկալային տարողություններ բարձր արժեքները պայմանավորված են ամինային խմբի լրացուցիչ հակապերօքսիռադիկալային ակտիվությամբ, այդ ամինային խումբը նաև էականորեն իջեցնում է ցիկլում հալկոգենների ատոմների օքսիդացման պոտենցիալները:
Սելենօրգանական միացությունների և պերօքսիդային ռադիկալների ռեակցիայի մեխանիզմներում տեղի է ունենում մեկ էլեկտրոնային փուլային օքսիդացում, ինչի արդյունքում հիմնականում տեղի է ունենում ազատ ռադիկալների վախճան և սելենի ատոմը օքսիդանում է հաջորդաբար մինչև սելենոնի: Որոշ դեպքերում կարող է տեղի ունենալ փոխարկում ալկօքսիլ ռադիկալի առաջացմամբ:

Սելենօրգանական միացությունների հակաօքսիդիչ ակտիվությունը մեթիլլինոլեատի օքսիդացման շղթայական ռեակցիայում

Սելենօրգանական միացությունների պերօքսիդացման շղթայական ռեակցիաներն արգելակելու կարողությունն ուսումնասիրվել է մոդելային լիպիդի՝ մեթիլլինոլեատի պերօքսիդացման շղթայական ազատ ռադիկալային ռեակցիայում՝ յուղալուծ ազոհարուցիչի՝ 2,2'-ազոբիսիզոբուտիրոնիտրիլի (AIBN) ներկայությամբ, չափելով ըստ ժամանակի կլանված թթվածինը: Նկ. 4-ում բերված են ստացված

կինետիկական կորերը և դրանց հիման վրա որոշված հակառադիկալային տարողությունների արժեքները (աղյուսակ 3):



Նկ. 4. 50±0.1°C ջերմաստիճանում հակաօքսիդիչների ազդեցությունը մոլեկուլային թթվածնի կլանման կինետիկայի վրա 0.1 Մ մեթիլլինոլեատի հարուցված պերօքսիդացման շղթայական ռեակցիաներում, հակաօքսիդիչի բացակայության (1) և առկայության պայմաններում. BHT (2), դիֆենիլ սելենօքսիդ (DPhSeO) (3), DSe (4), DDSe (5), բիս(4-հիդրօքսի)ֆենիլ սելենիդ (6), բիս(4-մետօքսի)ֆենիլ սելենիդ (7): [AIBN]=2×10^{-2} Մ, հակաօքսիդիչների կոնցենտրացիան՝ 10^{-4} Մ, լուծիչը՝ քլորբենզոլ

Հակաօքսիդիչների բացակայության պայմաններում մեթիլլինոլեատի օքսիդացման ժամանակ թթվածնի կլանումը ժամանակից կախված աճում է ուղղագիծ: Հակաօքսիդիչների ավելացումը ռեակցիոն խառնուրդին հանգեցնում է թթվածնի կլանման արագության և որոշակի ժամանակահատվածում մեթիլլինոլեատի պերօքսիդային օքսիդացման արգելակման: Սա վկայում է այն մասին, որ սելեն-օրգանական միացությունները, դասական հակաօքսիդիչ BHT-ի նմանությամբ ցուցաբերում են հակառադիկալային/հակաօքսիդիչ ակտիվություն՝ փոխազդելով շղթայի կրող պերօքսիդային ռադիկալների հետ:

Համեմատելով մեթիլլինոլեատի պերօքսիդացման շղթայական ռեակցիայում և ORAC եղանակով ջրային միջավայրում ստացված հակապերօքսիռադիկալային տարողության արժեքները, կարելի է ասել, որ ընդհանուր առմամբ դրանք մոտ են և նկատվում է հակապերօքսիռադիկալային արժեքների ըստ միացությունների շարքի մոտ օրինաչափություններ: f_R-ի բացարձակ արժեքների որոշ տարբերություններ կարող են պայմանավորված լինել ռեակցիոն համակարգերի տարբերությամբ:

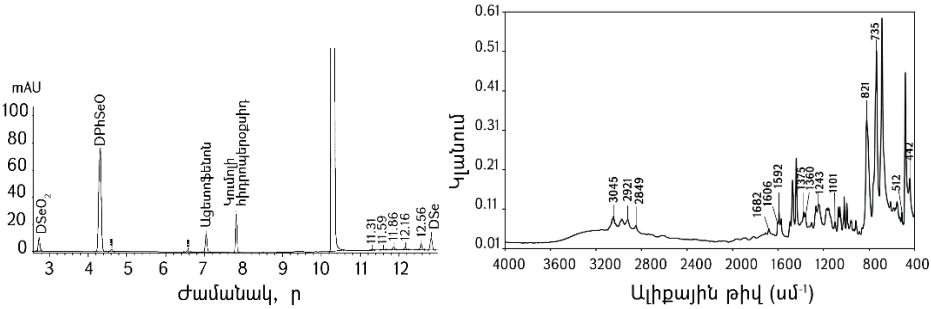
Աղյուսակ 3. Սելենօրգանական միացությունների արգելակված օքսիդացման ինդուկցիոն ժամանակահատվածները (τ) և հակառադիկալային տարողությունները (f_R) մեթիլլինոլեատի պերօքսիդացման շղթայական ռեակցիայում: [ML]=0.1 Մ, [AIBN]=2×10^{-2} Մ, ջերմաստիճանը՝ 50±0.1°C: Լուծիչը՝ քլորբենզոլ

Հակաօքսիդիչ	τ, ր	f_R (շղթ. ռեակցիա)	f_R (ORAC)
բիս(4-հիդրօքսի)ֆենիլ սելենիդ	170	7.5	9.00
BHT	55	2.4	2.58
բիս(4-մետօքսի)ֆենիլ սելենիդ	42	1.85	2.66
DDSe	33	1.45	2.26
DSe	32	1.4	1.66
DPhSeO	16	0.7	1.38

ՍԵԼԵՆՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱԿԱՀԻԴՐՈՊԵՐՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Սելենօրգանական միացությունների հակահիդրոպերօքսիդային հատկությունների ուսումնասիրություն քրոմատոգրաֆիկական և սպեկտրաչափական եղանակներով

Սելենօրգանական միացությունների հակահիդրոպերօքսիդային ազդեցության մեխանիզմը բացահայտելու համար որոշվել են սելեն պարունակող հակաօքսիդիչների և մոդելային լիպիդային հիդրոպերօքսիդ՝ կումոլի հիդրոպերօքսիդի հետ ռեակցիայի արգասիքները քրոմատոգրաֆիկական (գազ քրոմատոգրաֆիկական, մասս սպեկտրաչափական՝ GC-MS, բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատոգրաֆիկական՝ HPLC) և սպեկտրաչափական (Ֆուրյե ձևափոխությամբ ինֆրակարմիր սպեկտրաչափական՝ ՖՁ-ԻԿ, ^{1}H ՄՄՌ) եղանակներով: Նկ. 5-ում (ա, բ) բերված են դիֆենիլսելենօքսիդի և կումոլի հիդրոպերօքսիդի ռեակցիայի արգասիքների՝ HPLC քրոմատոգրաման և ՖՁ-ԻԿ կլանման սպեկտրը:



Նկ. 5. Դիֆենիլ սելենօքսիդի և կումոլի հիդրոպերօքսիդի ռեակցիայի արգասիքների
ա. քրոմատոգրաման՝ ստացված բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատոգրաֆիական եղանակով
բ. ՖՁ-ԻԿ կլանման սպեկտրը 4000-400 սմ$^{-1}$ տիրույթում, 22±0.5°C ջերմաստիճանում

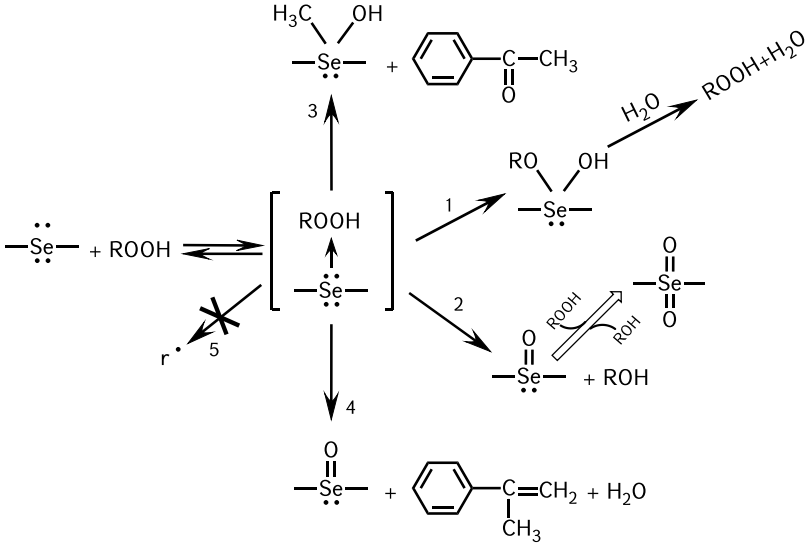
GC-MS և HPLC քրոմատոգրաֆիական եղանակներով ցույց է տրվել, որ դիֆենիլսելենօքսիդի և կումոլի հիդրոպերօքսիդի ռեակցիայի արդյունքում առաջանում են դիմեթիլֆենիլ կարբինոլ, ացետոֆենոն և α-մեթիլ ստիրոլ: Իսկ սելենիդը օքսիդանում է մինչև սելենօքսիդ, վերջինը՝ մինչև սելենոն: Այս տվյալները համընկնում են ^{1}Հ ՄՄՌ սպեկտրաչափական եղանակով ստացված տվյալների հետ: ՖՁ-ԻԿ կլանման սպեկտրի վրա սելենոնի առաջացման մասին է խոսում 821 սմ$^{-1}$ ալիքային թվով կլանման ի հայտ գալը, իսկ 3500-3200 սմ$^{-1}$ միջակայքում վալենտական տատանումների, ինչպես նաև 1682 սմ$^{-1}$ ալիքային թվով OH խմբի դեֆորմացիոն տատանման կլանման կորերի առկայությունը վկայում է ջրի առաջացման մասին:
^{1}Հ ՄՄՌ սպեկտրաչափական եղանակով, որի արդյունքներն համընկնում են քրոմատոգրաֆիական եղանակով ստացված տվյալների հետ՝ հաստատվել է ացետոֆենոնի և դիմեթիլ ֆենիլ կարբինոլի առաջացումը, և սելենիդի օքսիդացումը՝ սելենօքսիդ:

Սելենօրգանական միացությունների և կումոլի հիդրոպերօքսիդի միջև ռեակցիայի ուսումնասիրությունը սպինային որսիչների և ինհիբիտորների եղանակով

Հակահիդրոպերօքսիդային հակաօքսիդիչների գլխավոր բնութագրերից է ռեակցիայում ազատ ռադիկալների ելքը, որի որոշման համար կիրառվել է երկու մոտեցում՝ ինհիբիտորների և սպինային որսիչների եղանակները:
Ինհիբիտորների եղանակով բացահայտվել է, որ ռեակցիայի ընթացքում ինհիբիտոր նեոզոն-D-ի ֆլուորեսցենտային ազդանշանի ինտենսիվության նվազում

տեղի չի ունեցել: Սպինային որսիչների եղանակի դեպքում ևս սպինային որսիչի (DMPO) ազատ ռադիկալի հետ ռեակցիայի արդյունքում նիտրոքսիլ ռադիկալի ԷՊՌ-ազդանշան չի գրանցվել: Դա նշանակում է, որ հակաօքսիդիչ-կումոլի հիդրոպերօքսիդ ռեակցիան ընթանում է առանց R• ակտիվ ռադիկալի առաջացման և ազատ ռադիկալների առաջացմամբ ռեակցիայի ելքը գնահատվել է որպես $\leq 10^{-5}$: Հետևաբար, կարող ենք ասել, որ նշված միացություններն ունեն բարձր հակահիդրոպերօքսիդային ակտիվություն:

Այսպիսով, քրոմատոգրաֆիական և սպեկտրաչափական եղանակներով կատարված հետազոտական աշխատանքների արդյունքում առաջին անգամ առաջարկվել է ուսումնասիրվող սելենօրգանական միացությունների հակահիդրոպերօքսիդային ազդեցության հետևյալ մեխանիզմը (նկ. 6), որը ներառում է սելենի ատոմի և հիդրոպերօքսիդի միջև ընթացող երկէլեկտրոնային օքսիդացման ռեակցիաները, որտեղ սելենը յուրաքանչյուր փուլում հանդես է գալիս որպես երկէլեկտրոնային վերականգնիչ: Այս մեխանիզմը բացատրում է հիդրոպերօքսիդից հիմնական արգասիքների առաջացումը, որոնք հաստատվել են փորձնական ճանապարհով: Դրանք են ացետոֆենոնը, դիմեթիլֆենիլ կարբինոլը, α-մեթիլ ստիրոլը և ջուրը: Ինչպես նաև այդ ռեակցիաներում դիտված սելեն տարրի օքսիդացումը սելենօքսիդի և հաջորդաբար սելենոնի:



Նկ. 6. Սելենօրգանական միացությունների հակահիդրոպերօքսիդային ազդեցության քիմիական մեխանիզմը:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ըստ կառուցվածքի ընտրված սելենօրգանական միացությունները կայուն ռադիկալ DPPH-ի հետ ռեակցիաներում ցուցաբերում են հակառադիկալային ակտիվություն, և վոլտամպերաչափական ՑՎ, ԴԻՎ և ՔԱՎ եղանակներով որոշված քանակական վերօքս բնութագրերը կորելացվում են հակառադիկալային տարողության ստացված արժեքների հետ:
2. Վոլտամպերչափական կինետիկական հետազոտությունների միջոցով ցույց է տրվել, որ կայուն ռադիկալ DPPH-ի հետ ռեակցիաներում դիֆենիլ սելենիդի, դիֆենիլ դիսելենիդի և սելենո-DL-մեթիոնինի մոլեկուլներում սելենի ատոմները ենթարկվում են հաջորդական օքսիդացման:
3. Բացահայտվել և որոշվել են սելեն- և սուլֆոօրգանական միացությունների հակապերօքսիռադիկալային տարողությունները ջրային միջավայրում:
4. Հետազոտվող հակաօքսիդիչները ցուցաբերում են հակառադիկալային /հակաօքսիդիչ ակտիվություն մեթիլլինոլեատի պերօքսիդացման շղթայական ռեակցիայում ոչ ջրային միջավայրում: Որոշվել են այդ միացությունների հակապերօքսիռադիկալային տարողությունները, որոնց արժեքներն ըստ միացությունների շարքի մոտ են այդ նույն ռադիկալների նկատմամբ ջրային միջավայրում ORAC եղանակով որոշված հակառադիկալային տարողությունների արժեքներին:
5. Բացահայտվել և պարզաբանվել է չափազանց տարբերվող հակառադիկալային տարողությունների արժեքները տարբեր ռեակցիոնունակությամբ օժտված ազատ ռադիկալների՝ DPPH-ի և պերօքսիդային ռադիկալի նկատմամբ:
6. Քրոմատոգրաֆիական, սպեկտրաչափական, սպինային որսիչների և ինհիբիտորների եղանակներով բացահայտվել է, դիֆենիլ սելենօքսիդի և դիֆենիլ սելենիդի՝ կումոլի հիդրոպերօքսիդի հետ ռեակցիաների օրինակով դրանց արդյունավետ հակահիդրոպերօքսիդային/հակաօքսիդիչ հատկությունը:
7. Առաջարկվել է հետազոտվող սելենօրգանական միացությունների հակապերօքսիռադիկալային և հակահիդրոպերօքսիդային ակտիվության քիմիական մեխանիզմները:

Ատենախոսության հիմնական դրույթներն ու արդյունքներն արտացոլված են հեղինակի կողմից հրատարակված հետևյալ աշխատանքներում.

Հոդվածներ

1. Саакян А.Д., Арутютян Л.А., Тавадян Л.А., Антипероксирадикальная активность диметилселеноксида. *Химический Журнал Армении*, 2012, 65(2):189-195.
2. Tavadyan L.A., Sahakyan A.D., Harutyunyan L.A., Tonikyan A.G., Manukyan Z.O. Antiradical activity of dimethyl selenoxide and sodium selenite. *Russian Chemical Bulletin*, 2013, 62:1586-1589.
3. Тавадян Л.А., Манукян З.О., Саакян А.Д., Арутюнян Л.А., Мкрян Г.Г. Антипероксирадикальная способность дифенилселенида, дифенил-диселенида и селено-DL-метионина. *Химический Журнал Армении*, 2015, 68:339-346.
4. Sahakyan A.D. Study of chemical mechanism of antioxidant action of diphenylselenide, bis(4-hydroxyphenyl) selenide and bis(4-methoxyphenyl) selenide. *Biological Journal of Armenia*, 2016, 68:107-109.
5. Tavadyan L.A., Manukyan Z.H., Harutyunyan L.H., Musayelyan M.V., Sahakyan A.D., Tonikyan H.G. Antioxidant properties of selenophene, thiophene and their aminocarbonitrile derivatives. *Antioxidants*, 2017, 6(2):22.
6. Sahakyan A.D., Kocharyan G.H., Tavadyan L.A. Reactions of diphenyl selenide and diphenyl selenoxide with cumene hydroperoxide. *Chemical Journal of Armenia*, 2023, 76(3):212-217.

Գիտաժողովների թեզիսներ

1. Саакян А.Д., Арутюнян Л.А., Тавадян Л.А. «Антипероксирадикальная активность диметилселеноксида». Международная конференция “Современные проблемы химической физики”, посвященная 50-летию Института химической физики НАН РА, 9-12 октября 2012г., Ереван. Тезисы докладов, с. 225.
2. Саакян А.Д., Манукян З.О., Арутюнян Л.А., Мкрян Г.Г., Тавадян Л.А. “Антипероксирадикальная способность селено-DL-метионина, дифенилселенида и дифенилдиселенида”. IV Международная конференция “Современные проблемы химической физики” 5-9 октября 2015г., Ереван. Тезисы докладов, с. 75-76.
3. Саакян А.Д., Реакционная способность диметилселеноксида и селенита натрия по отношению к пероксирадикалу и 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилу, Материалы конференции “Применение современных научных методов и технологий в области экспертиз”, 16-17 июня, Цахкадзор, 2015, с.488-493.

СААКЯН АДРИНЕ ДАВИДОВНА

ХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ СЕЛЕНОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

РЕЗЮМЕ

Многочисленные научные и клинические исследования, проведенные в последние годы, подтверждают необходимость вовлечения антиоксидантов в процессы обеспечения нормального функционирования организма, профилактики и лечения различных патологических процессов. Однако статистические данные показывают, что в ряде случаев использование классических биогенных антиоксидантов не эффективно, что делает необходимым получение и использование абиогенных антиоксидантов. Среди таких биоантиоксидантов, широко используемых в пищевых и лечебных целях, большой интерес представляют органические соединения, содержащие селен. На основе селена синтезировано множество лекарственных средств и препаратов, обладающих антиоксидантными, противораковыми, антибактериальными и противовирусными свойствами. Однако, данные, касающиеся объяснения химического механизма их антирадикального/антиоксидантного, антигидропероксидного действия и количественных характеристик антиоксидантной активности, неполны, которые позволят выявить взаимосвязь между структурой и антиоксидантной активностью селенорганических соединений, а также факторы, определяющие их антиоксидантные и прооксидантные активности. Данные исследования актуальны и важны для получения новых селенорганических соединений с улучшенными свойствами (антиоксидантная активность, биодоступность и др.).

Целью данной работы является *in vitro* изучение антирадикальной/антиоксидантной, антигидропероксидной активности селенорганических соединений разных классов и структур, химические механизмы их действия, выявление взаимосвязи между структурами соединений и антирадикальными/антиоксидантными, количественными характеристиками окислительно-восстановительных свойств соединений.

Для исследования были выбраны селениды и селеноксиды различного строения, антиоксиданты гибридного класса, селенофен, тиофен и их аминокарбонитрильные производные, цианогруппа которых может быть основой для синтеза новых производных, а также встречающийся в природе селено-DL-метионин.

Дифференциально-импульсным (ДИВ), циклическим (ЦВ) и квадратноволновым (КВВ) вольтамперометрическими методами изучены окислительно-восстановительные свойства селенорганических соединений, а также определены антирадикальные емкости исследуемых соединений по отношению к стабильному свободному радикалу 2,2′-дифенил-1-пикрилгидразилу (ДФПГ). Антипероксирадикальные

емкости селен- и сульфоорганических соединений в водной среде были определены кинетическим методом ORAC с использованием флуоресцентной спектроскопии. Также антипероксирадикальная/антиоксидантная активность селенорганических соединений изучена в цепной свободнорадикальной реакции окисления модельного липида метиллинолеата.

Продукты реакции изученных селенсодержащих соединений с модельным липидным гидропероксидом - гидропероксидом кумола исследовались хроматографическими и спектрометрическими методами, и также определен выход свободных радикалов в данной реакции.

По итогам работы, были сделаны следующим выводы:

- Выбранные согласно структуре селенорганические соединения проявляют антирадикальную активность по отношению к стабильному свободному радикалу ДФПГ, а также обнаружена корреляция между количественными их редокс характеристиками и значениями антирадикальной емкости изученных селенорганических соединений, определенными вольтамперометрическими методами ДИВ, ЦВ и КВВ.
- Вольтамперометрическими кинетическими исследованиями показано, что в реакциях со стабильным радикалом ДФПГ атомы селена в молекулах дифенилселенида, дифенилдиселенида и селено-DL-метионина подвергаются последовательному окислению.
- Выявлены и определены антипероксирадикальные емкости селен- и сульфоорганических соединений в водной среде.
- Изученные антиоксиданты проявляют антирадикальные/антиоксидантные свойства в цепной реакции перекисного окисления метиллинолеата в неводной среде. Определены антипероксирадикальные емкости этих соединений, значения которых близки к значениям антирадикальных емкостей, определенных методом ORAC, по отношению к тем же радикалам в водной среде.
- Обнаружены и выявлены существенно разные значения антирадикальной емкости по отношению к свободному радикалу ДФПГ и пероксирадикалу, обладающие разной реакционной способностью.
- С использованием хроматографических, спектрометрических методов, а также методов спиновой ловушки и ингибиторов выявлены эффективные антигидропероксидные/антиоксидантные свойства и продукты реакции дифенилселеноксида и дифенилселенида - представителей селенорганических соединений на примере их реакций с гидропероксидом кумола.
- Предложены химические механизмы антирадикального и антигидропероксидного действия исследуемых селенорганических соединений.

ADRINE D. SAHAKYAN

CHEMICAL MECHANISM OF ANTIOXIDANT ACTION OF ORGANOSELENIUM COMPOUNDS

SUMMARY

Numerous scientific and clinical studies conducted in recent years confirm the necessity to involve antioxidants in the processes of ensuring the normal functioning of the body, prevention and treatment of various pathological processes. However, statistical data show that in some cases the use of classical biogenic antioxidants is not effective, which makes it necessary to obtain and use abiogenic antioxidants. Among such bioantioxidants, widely used for food and medicinal purposes, organoselenium compounds are of great interest. Many medicines and preparations with antioxidant, anticancer, antibacterial and antiviral properties have been synthesized based on selenium. However, data regarding the explanation of the chemical mechanism of their antiradical/antioxidant, antihydroperoxide action and quantitative characteristics of antioxidant activity are incomplete, which will allow to identify the relationship between the structure and antioxidant activity of organoselenium compounds, as well as the factors determining antioxidant and prooxidant activities. These studies are relevant and important for obtaining new organoselenium compounds with improved properties (antioxidant activity, bioavailability, etc.).

The main purpose of the research is *in vitro* study of antiradical/antioxidant, antihydroperoxide activity of organoselenium compounds of different classes and structures, the chemical mechanisms of their action, revealing the relationship between the structures and antiradical/antioxidant activities and quantitative characteristics of the redox properties of the compounds.

Selenides and selenoxides of various structures, hybrid class antioxidants, selenophene, thiophene and their aminocarbonitrile derivatives, the cyano group of which can be the basis for the synthesis of new derivatives, as well as naturally occurring seleno-DL-methionine, were selected for the study.

The redox properties of organoselenium compounds were studied using differential pulse (DIV), cyclic (CV) and square-wave (SWV) voltammetric methods, and the antiradical capacities of the studied compounds in relation with stable free radical 2.2′-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) were determined.. The antiperoxyradical capacities of organoselenium and organosulfur compounds in aqueous media were determined using the ORAC kinetic method by fluorescence spectroscopy. Also, the antihydro-

peroxide/antioxidant activity of organoselenium compounds was studied in the free radical chain oxidation reaction of the model lipid methyl linoleate.

The reaction products of the selenium containing compounds with the model lipid hydroperoxide - cumene hydroperoxide, were studied by chromatographic and spectrometric methods, and the release of free radicals in this reaction was also determined.

Based on the obtained results, the following conclusions have been made:

- Organoselenium compounds selected according to their structure exhibit antiradical activity in relation with the stable free radical DPPH, and a correlation between their quantitative redox characteristics and the antiradical capacity values of the studied organoselenium compounds was determined by voltammetric methods DIV, CV and SWV.
- Voltammetric kinetic studies have shown that in reactions with the stable DPPH radical, selenium atoms in the molecules of diphenyl selenide, diphenyl diselenide and seleno-DL-methionine undergo sequential oxidation.
- The antiperoxyradical capacities of organoselenium and organosulfur compounds in the aqueous media have been revealed and determined.
- The studied antioxidants exhibit antiradical/antioxidant properties in the chain reaction of methyl linoleate peroxidation in a non-aqueous media. The antiperoxyradical capacities of these compounds were determined, the values of which are close to the values of the antiradical capacities determined by the ORAC method in relation with the same radicals in an aqueous media.
- Significantly different values of antiradical capacity in relation with the free radical DPPH and peroxyradical, which have different reactivity, were revealed and determined.
- Using chromatographic, spectrometric methods, as well as the spin trap and the inhibitor methods, the antihydroperoxide/antioxidant properties and the reaction products of diphenylselenoxide and diphenylselenide, representatives of organoselenium compounds, with cumene hydroperoxide were revealed and determined.
- The chemical mechanisms of antiradical and antihydroperoxide action of studied organoselenium compounds have been proposed.