

УДК 547.56+543.97+577.338

Н.В. Кандалинцева

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГИДРОФИЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ – ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИЗАЙНА ДО ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Россия
ИП «Новосибирский институт антиоксидантов», Новосибирск, Россия

В обзоре обоснована перспективность создания водорастворимых антиоксидантов, обладающих одновременно антирадикальной и противопероксидной активностями. Показано, что представители таких соединений – S-[3-(4-гидроксиарил)пропил]тиосульфаты – обладают биоантиоксидантными, кардиопротекторными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами и могут быть использованы для коррекции патологических состояний, связанных с развитием окислительного стресса.

Ключевые слова: фенольные антиоксиданты, водорастворимые антиоксиданты, полифункциональные антиоксиданты, биоантиоксиданты, свободнорадикальные патологии

POLYFUNCTIONAL HYDROPHILIC ANTIOXIDANTS – FROM MOLECULAR DESIGN TO PRACTICAL APPLICATION

N.V. Kandalintseva

Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia
Novosibirsk Institute of Antioxidants, Novosibirsk, Russia

The processes of lipid peroxidation are universal phenomena which to a greater or lesser degree always develops in membranous and lipoprotein complexes of living organisms. Arising alongside lipid peroxidation intensification, the oxidative stress is an important pathogenetic factor of wide range of pathoses and pathological disease development, such as widely spread cardiovascular, phlogistic, oncological and endocrine diseases. Natural and synthetic phenolic antioxidants effectively inhibit lipid peroxidation in vitro and in vivo and attract attention of specialists as means of disease and pathosis prevention and treatment connected to oxidative stress development. The majority of biologically active antioxidants have lipophilic properties while their hydrophilic analogues differ favorably by higher velocity of transportation, convenient dosing and injecting which make them irreplaceable for pathosis treatment. The promising character of creation of water-soluble antioxidants, simultaneously possessing antiradical and antiperoxide activities are justified in the review. It is demonstrated that specimens of hydrophilic sulphurous phenolic antioxidants have marked biological activity. Such compounds as S-[3-(hydroxyaryl)propyl]thiosulfates have bioantioxidant, cardioprotective, anti-inflammatory and anti-tumor properties and can be used for correction of pathological conditions associated with the development of oxidative stress. Prospectivity of the further research is determined by the necessity to develop acting medicine components for free-radical pathology therapy.

Key words: phenolic antioxidants, water-soluble antioxidants, polyfunctional antioxidants, bioantioxidant, free radical pathologies

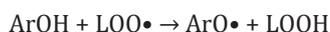
В настоящее время не вызывает сомнений, что процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) представляют собой универсальное явление и в той или иной степени всегда протекают в мембранных и липопротеиновых комплексах живых организмов. Возникающий на фоне интенсификации ПОЛ окислительный стресс является важным патогенетическим фактором развития широкого спектра патологических состояний и заболеваний, в число которых входят широко распространенные сердечно-сосудистые, воспалительные, онкологические и эндокринные заболевания, в том числе внесенные ВОЗ в перечень ведущих причин смертности [5].

Природные и синтетические фенольные антиоксиданты эффективно ингибируют ПОЛ *in vitro* и *in vivo* и привлекают внимание специалистов в качестве средств профилактики и лечения заболеваний

и патологических состояний, ассоциированных с развитием окислительного стресса [6]. Достижения органической синтетической химии позволяют в значительной степени управлять свойствами фенольных антиоксидантов через изменение их молекулярной структуры. Так, например, введение в молекулы фенольных соединений иогенных групп позволяет получать антиоксиданты с гидрофильными свойствами и/или направленным действием. Таким образом, в частности, через химическую модификацию молекулы α -токоферола путём замены бокового триметилтридецильного радикала на N,N,N-триметил-N-этиламмонийную группу был получен гидрофильный антиоксидант с направленным кардиопротекторным действием [16, 28], а на при замене на P,P,P-трифенил-P-этилфосфониевую группу – митохондриально-адресованный антиок-

сидант «митовитамин Е» [13, 31]. Следует заметить, что большинство исследованных и используемых на практике биологически активных антиоксидантов обладают липофильными свойствами, в то время как их гидрофильные аналоги выгодно отличаются большей скоростью транспорта, удобством дозирования и введения, что делает их незаменимыми для использования при острых состояниях (гипоксия, ишемия/реперфузия и пр.) и обуславливает повышенный интерес к таким антиоксидантам со стороны исследователей и практиков.

Общеизвестно, что в основе противоокислительного действия фенольных антиоксидантов (ArOH) лежит их способность восстанавливать активные радикалы, в том числе липопероксидные (LOO•), с образованием арилоксильных радикалов (ArO•), стабильность которых приводит к обрыву цепей окисления:



Образующиеся при этом пероксиды не отличаются высокой стабильностью и могут распадаться, давая начало новым цепям окисления:



Кинетическая схема протекания ПОЛ принципиально не отличается от таковой, описывающей окисление иных углеводородных субстратов, включая материалы технического назначения [14]. В этой связи неудивительно, что фенольные антиоксиданты находят практическое применение в качестве ингибиторов окисления самых различных органических материалов. Проблема образования и распада пероксидов в реакциях ингибированного окисления технических материалов (полимеров, масел и пр.) успешно решается путем использования фенольных антиоксидантов в смесевых композициях с соединениями, способными восстанавливать пероксиды (чаще всего диалкилсульфидами), а также применением полифункциональных ингибиторов, в частности алкилированных фенолов с сульфидными группами в алкильных заместителях. Важно, что серосодержащие алкилфенолы, как правило, существенно превосходят по ингибирующему действию соответствующие смесевые композиции фенольных и серосодержащих соединений, что обычно связывают с клеточными эффектами, исключающими возможность распада пероксида в процессе миграции от феноксильной группы до сульфидной [22] (рис. 1).

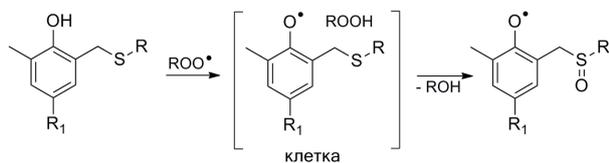


Рис. 1. Предполагаемый механизм взаимодействия серосодержащего фенольного антиоксиданта с пероксидным радикалом.

Серосодержащие алкилфенолы демонстрируют высокую ингибирующую активность и в отношении окисления липидных субстратов [30], являются эффективными биоантиоксидантами. Так, например,

бис-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-сульфид (тиофан) в тесте Эймса эффективнее тролокса защищал бактериальные клетки от повреждающего действия H_2O_2 [27] и *in vivo* проявлял выраженное протекторное действие при ишемической болезни сердца [1], токсическом гепатите [8, 9], воздействии цитостатика [10], интоксикации тяжёлыми металлами [2]. Додецил-(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфид также эффективно защищал клеточные культуры от H_2O_2 [19], *in vivo* проявлял гемореологическую, анти-тромбоцитарную и анти-тромбогенную активность [12], снижал накопление продуктов липопероксидации при экспериментальной ишемии головного мозга [29], обладал противоопухолевым, мембраностабилизирующим и цитопротекторным действием с возможностью использования для купирования цитотоксических эффектов в тканях при токсическом гепатите, противоопухолевой химиотерапии и на фоне паранеопластических процессов, вызванных злокачественным ростом [11].

Соответственно вышесказанному, безусловно, перспективным являлось создание полифункциональных водорастворимых антиоксидантов, способных ингибировать ПОЛ по реакциям как с липопероксидными радикалами (LOO•), так и с липопероксидами (LOOH).

Данная задача была решена группой новосибирских учёных через введение в молекулы алкилированных фенолов ионогенных групп, придающих соединению гидрофильные свойства и обладающих собственной противопероксидной активностью, а также путем создания трифункциональных соединений, включающих в свою структуру фенольный фрагмент, обладающий антирадикальными свойствами, S (Se, N)-содержащую группу с противопероксидной активностью и ионогенную группу, придающую соединению водорастворимые свойства (рис. 2). Обзор путей синтеза таких соединений, а также результатов экспериментальных исследований, подтверждающих наличие у данных соединений сочетанного антирадикального и противопероксидного действия, был представлен нами ранее [18].

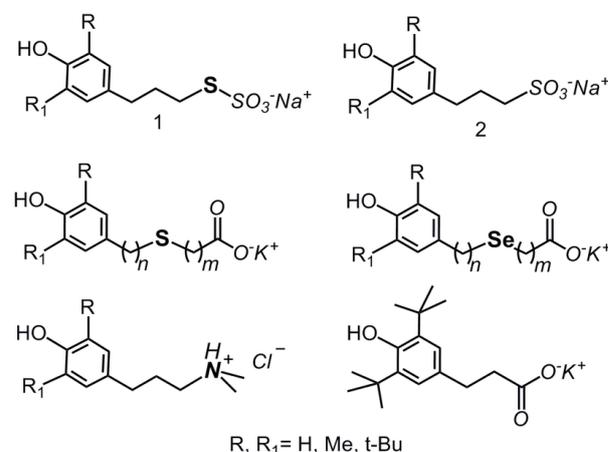


Рис. 2. Структуры некоторых моно- и полифункциональных гидрофильных антиоксидантов (курсивом выделены ионогенные группы, полужирным шрифтом – атомы, проявляющие противопероксидную активность).

В соответствии со своей молекулярной структурой гидрофильные фенольные антиоксиданты с серосодержащими функциями, проявляющими противопероксидную активность, *in vitro* и *in vivo* замедляли окислительные процессы эффективнее своих аналогов, не содержащих функциональных групп с противопероксидной активностью. Так, в частности, было показано [34], что тиосульфаты (1) превосходят соответствующие сульфонаты (2) по ингибирующему действию на индуцированное ионами металлов переменной валентности окисление ЛПНП, а также на генерацию активных кислородных метаболитов стимулированными нейтрофилами крови и образование пероксонитрит-аниона (ONOO⁻) при разложении морфолиносидномина.

Тиосульфаты (1) проявляют выраженные протекторные свойства в отношении свободнорадикальных патологий. В частности, тиосульфат 1 с R = R₁ = t-Bu восстанавливал работу изолированного сердца крысы после получасовой ишемии миокарда до исходных значений [22] и способствовал восстановлению иммунной системы мышей, подвергшихся облучению или введению циклофосфана [23].

На модели каррагинан-индуцированного отёка выявлено наличие у соединений 1, 2 противовоспалительных свойств, причём лучше других проявил себя тиосульфат 1 с R = H, R₁ = t-Bu, получивший впоследствии известность под названием ТС-13, – он превзошел по эффективности действия как свои структурные аналоги (1, 2), так и реперные препараты – фенозан калия и аспирин [34]. В дополнительных исследованиях было установлено, что в ряду структурно связанных соединений (1, 2) противовоспалительная активность коррелирует не с прямым антиокислительным действием, а со способностью усиливать транскрипцию гена GSTP1, кодирующего глутатион-S-трансферазу P1. Таким образом, впервые было показано, что противовоспалительная активность ТС-13 основана на его способности индуцировать экспрессию генов, контролируемых антиоксидант-респонсивным элементом (ARE), кодирующим белки, участвующие в воспалительном процессе [34]. Следует заметить, что биологические эффекты фенольных соединений в организме довольно часто определяются их регуляторным действием, а не антиокислительными свойствами. Это справедливо даже для такого классического антиоксиданта, как α-токоферол [32], при этом редокс-чувствительные транскрипционные факторы, включая ARE, являются важной мишенью действия экзогенных фенольных антиоксидантов [20]. Высокая противовоспалительная активность ТС-13 была подтверждена в условиях острого асептического воспаления и септического шока [24], а также хронических иммуноопосредованных воспалительных процессов [25].

На модели повреждения суставного хряща показано наличие хондропротекторного действия у ТС-13, его применение обеспечивало формирование полноценного органогипического регенерата в процессе посттравматической регенерации хрящевой ткани [7].

ТС-13 увеличивал продолжительность жизни различных линий *Drosophila melanogaster*, а также их

выживаемость в условиях окислительного стресса, индуцированного H₂O₂ и паракватом [23, 26, 33]. Принимая во внимание тот факт, что в клетках паракват участвует в циклических редокс-реакциях с участием NAD(P)H и образованием супероксидного анион-радикала, приводящих к повреждению клеток головного мозга (*substantia nigra*) и развитию процессов, характерных для болезни Паркинсона [15, 17], выявленный защитный эффект ТС-13 в условиях воздействия параквата свидетельствует о перспективности его дальнейших исследований в качестве препарата для лечения возрастных нейродегенеративных заболеваний.

В работе Г.Г. Мартинович с соавт. [21] на культурах клеток карциномы гортани человека HEP-2 и аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 было выявлено наличие у ТС-13 противоопухолевой активности. Угнетение роста опухолевых клеток под действием ТС-13 сопровождалось кратковременным увеличением внутриклеточной продукции активных форм кислорода и ростом внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺, а также блокировалось циклоспорином А, это позволило предположить, что ТС-13 запускает митохондриально-опосредованный апоптоз опухолевых клеток через открытие пор высокой проводимости.

В целом результаты проведённых исследований убедительно свидетельствуют о наличии у S-(3-(4-гидроксиарил)пропил)тиосульфатов (1) как представителей гидрофильных серосодержащих фенольных антиоксидантов выраженной биологической активности и о перспективности их дальнейших исследований в качестве действующих начал препаратов для терапии свободнорадикальных патологий.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Бахтина И.А., Антипьева Е.В., Просенко А.Е., Стрельцова Г.П., Душкин М.И., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Рагино Ю.И. Влияние антиоксиданта «тиофан» на параметры окислительного стресса при ишемической болезни сердца // Сибирский научный медицинский журнал. – 2000. – Т. 20, № 3-4. – С. 24–29.
Bakhtina IA, Antipyeva EV, Prosenko AE, Streltsova GP, Dushkin MI, Zenkov NK, Menshchikova EB, Ragino YI (2000). Effect of antioxidant «thiophane» on the parameters of oxidative stress in patients with coronary heart disease [Vliyaniye antioksidanta «tiofan» na parametry oksislitel'nogo stressa pri ishemicheskoy bolezni serdtsa]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*, 20 (3-4), 24-29.
2. Коваль Ю.И., Бокова Т.И., Медяков Е.Г., Носенко Д.Л. Детоксикация свинца и кадмия в организме цыплят-бройлеров антиоксидантом тиофаном // Вестн. КрасГАУ. – 2013. – № 4. – С. 154–159.
Koval YI, Bokova TI, Medyakov EG, Nosenko DL (2013). Lead and cadmium detoxication in the broiler organism by antioxidant thiophane [Detoksikatsiya svintsa i kadmiya v organizme tsyplyat-broylerov antioksidantom tiofanom]. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, (4), 154-159.
3. Колесникова О.П., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е. Гидрофильный антиоксидант тиосульфат

как потенциальный иммуностимулятор // Биоантиоксидант: Тез. докл. VII междунар. конф. – М., 2006. – С. 156–157.

Kolesnikova OP, Kandalintseva NV, Prosenko AE (2006). The hydrophilic antioxidant tiosulfan as a potential immunostimulant [Gidrofil'nyj antioksidant tiosul'fan kak potencialnyj immunostimulyator]. *Bioantioksidant: tezisy dokladov VII mezhdunarodnoy konferentsii*, 156-157.

4. Колпаков А.Р., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Просенко А.Е., Кандалинцева Н.В. Влияние антиоксиданта тиосульфана на работу изолированного сердца крысы // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI междунар. конф. – М., 2002. – С. 278–280.

Kolpakov AR, Zenkov NK, Menshchikova EB, Prosenko AE, Kandalintseva NV (2002). Effect of antioxidant thiosulfane on the work of isolated rat heart [Vliyanie antioksidanta tiosul'fana na rabotu izolirovannogo serdca krysy]. *Bioantioksidant: tezisy dokladov VI mezhdunarodnoy konferentsii*, 278-280.

5. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.

Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA (2008). Oxidative stress: Pathological states and diseases [Okislitel'nyy stress: Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya], 284.

6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В. Фенольные биоантиоксиданты в биологии и медицине. – Saarbrücken: LAP LAMBERT Acad. Publishing, 2012. – 496 с.

Menshchikova EB, Lankin VZ, Kandalintseva NV (2012). Phenolic antioxidants in biology and medicine [Fenol'nye bioantioksidanty v biologii i meditsine], 496.

7. Попова О.А., Сахаров А.В., Макеев А.А., Просенко А.Е., Кандалинцева Н.В. Сравнительная характеристика хондропротекторных свойств водорастворимых антиоксидантов мексидол и ТС-13 // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10-1. – С. 119–124.

Porova OA, Sakharov AV, Makeyev AA, Prosenko AE, Kandalintseva NV (2013). The comparative characteristic of chondroprotective properties of water-soluble antioxidants Mexidol and TS-13 [Sravnitel'naya kharakteristika khondroprotektornykh svoystv vodorastvorimykh antioksidantov meksidol i TS-13]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (10-1), 119-124.

8. Смольякова В.И., Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Иванов И.С., Просенко А.Е., Кандалинцева Н.В. Гемореологические эффекты тиофана при поражении печени тетрахлорметаном // Экспер. клин. фармакол. – 2010. – Т. 73, № 8. – С. 32–34.

Smolyakova VI, Plotnikov MB, Chernysheva GA, Ivanov IC, Prosenko AE, Kandalintseva NV (2010). Haemorrhagic effects of thiophane when liver is damaged by carbon tetrachloride [Gemoreologicheskie efekty tiofana pri porazhenii pecheni tetrahlorometanom]. *Ekspерimental'naya klinicheskaya farmakologiya*, 73 (8), 32-34.

9. Смольякова В.И., Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Иванов И.С., Просенко А.Е., Кандалинцева Н.В. Антиоксидантные эффекты тиофана при экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном // Бюлл. сибир. медицины. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 32–34.

Smolyakova VI, Plotnikov MB, Chernysheva GA, Ivanov IC, Prosenko AE, Kandalintseva NV (2010). Antioxidant effects of thiophan in experimental tetrachlorolmethane-induced hepatitis [Antioksidantnye efekty tiofana pri eksperimental'nom porazhenii pecheni tetrahlorometanom]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, 9 (5), 98-101.

10. Средство для коррекции нарушений женской репродуктивной функции, вызванных цитостатическим воздействием: Патент № 2367420 Рос. Федерация; МПК А61К31/10, А61Р15/00 от 20.09.2009 / Боровская Т.Г., Гольдберг Е.Д., Щемерова Ю.А., Пахомова А.В., Перова А.В., Просенко А.Е., Дюбченко О.И.; заявитель и патентообладатель ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, НП «Новосибирский институт антиоксидантов»; № 2008104276/15, заявл. 04.02.2008, опубл. 20.09.2009.

Borovskaya TG, Goldberg ED, Shchemerova YA, Pakhomova AV, Perova AV, Prosenko AE, Dyubchenko OI (2009). Correction means for female reproductive dysfunction caused by cytostatic exposure: Patent N 2367420 of the Russian Federation [Sredstvo dlya korrektsii narusheniya zhenskoy reproduktivnoy funktsii, vyzvannykh tsitostaticheskimi vozdeystviem: Patent № 2367420 Ros. Federatsiya].

11. Средство для коррекции цитостатических эффектов паранеопластических процессов и химиотерапии, обладающее противоопухолевой активностью: патент № 2447888 Рос. Федерация; МПК А61К31/095, А61Р35/00, А61Р39/00 / Просенко А.Е., Гросс М.А., Кандалинцева Н.В., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В.; заявитель и патентообладатель НП «Новосибирский институт антиоксидантов», Толстикова Татьяна Генриховна, Сорокина Ирина Васильевна; № 2011114190/15, заявл. 11.04.2011, опубл. 20.04.2012; Бюл. № 11.

Prosenko AE, Gross MA, Kandalintseva NV, Tolstikova TG, Sorokina IV (2012). Means for correction of cytotoxic effects of paraneoplastic processes and chemotherapy, having anticancer activity: Patent N 2447888 of the Russian Federation [Sredstvo dlya korrektsii tsitostaticheskikh effektov paraneoplasticheskikh protsessov i khimioterapii, obladayushchee protivopukholevoy aktivnost'yu: patent № 2447888 Ros. Federatsiya].

12. Средство, обладающее антиагрегантной, уменьшающей повышенную вязкость крови и антитромбогенной активностью: патент № 2368376 Рос. Федерация; МПК А61К 31/095, А61Р 7/02, А61Р 7/06 / Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Чернышева Г.А., Просенко А.Е., Гросс М.А., Бойко М.А.; заявитель и патентообладатель ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, НП «Новосибирский институт антиоксидантов», Плотников М.Б., Просенко А.Е.; № 2008108613/15, заявл. 04.03.2008, опубл. 27.09.2009, Бюл. № 27.

Plotnikov MB, Smolyakova VI, Ivanov IS, Chernysheva GA, Prosenko AE, Gross MA, Boyko MA (2009). Remedy with antiaggregant, decreasing blood hyperviscosity and antithrombogenic activities: Patent N 2368376 of the Russian Federation [Sredstvo, obladayushchee antiagregantnoy, umen'shayushchey povyshennuyu vyazkost' krovi i antitrombogennoy aktivnost'yu: patent № 2368376 Ros. Federatsiya].

13. Coulter CV, Kelso GF, Lin T-K, Smith RAJ, Murphy MP (2000). Mitochondrially targeted antioxidants and thiol reagents. *Free Radic. Biol. Med.*, 28 (10), 1547-1554.
14. Denisov ET, Denisova TG (2000). Handbook of antioxidants: bond dissociation energies, rate constants, activation energies and enthalpies of reactions, 289.
15. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, Remião F, Bastos ML, Carvalho F (2008). Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 38 (1), 13-71.
16. Grisar JM, Petty MA, Bolkenius FN, Dow J, Wagner J, Wagner ER, Haegle KD, De Jong W (1991). A cardioselective, hydrophilic N,N,N-trimethylethanaminium α -tocopherol analogue that reduces myocardial infarct size. *J. Med. Chem.*, 34 (1), 257-260.
17. Jimenez-Del-Rio M, Guzman-Martinez C, Velez-Pardo C (2010). The effects of polyphenols on survival and locomotor activity in *Drosophila melanogaster* exposed to iron and paraquat. *Neurochem. Res.*, 35 (2), 227-238.
18. Kandalintseva NV, Trubnikova YN, Prosenko AE (2011). New approaches to the development of biologically active water-soluble antioxidants. *Chemistry for Sustainable Development*, 19 (6), 545-555.
19. Kemeleva EA, Vasyunina EA, Sinitsina OI, Nevinskii GA, Khomchenko AS, Gross MA, Kandalintseva NV, Prosenko AE (2008). New promising antioxidants based on 2,6-dimethylphenol. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 34 (4), 499-509.
20. Lyakhovich VV, Vavilin VA, Zenkov NK, Menshchikova EB (2006). Active defense under oxidative stress. The antioxidant responsive element. *Biochemistry (Moscow)*, 71 (9), 962-974.
21. Martinovich GG, Martinovich IV, Cherenkevich SN, Zenkov NK, Menshchikova EB, Kandalintseva NV (2015). Phenolic antioxidant TS-13 regulating are-driven genes induces tumor cell death by a mitochondria-dependent pathway. *Biophysics*, 60 (1), 94-100.
22. Meier H, Kuenzi H, Knobloch G, Rist G, Szelagiewicz M (1999). Reactions of Sulfur Containing Phenolic Antioxidants for Elastomers. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 153 (1), 275-300.
23. Menshchikova EB, Zenkov NK, Weisman NY, Kandalintseva NV, Prosenko AE (2010). Effect of phenol inducing the antioxidant responsive element on *drosophila melanogaster* lifespan. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 150 (1), 65-67.
24. Menshchikova EB, Tkachev VO, Zenkov NK, Lemza AE, Sharkova TV, Kandalintseva NV (2013). Anti-inflammatory activity of TS-13, ARE-inducing phenol antioxidant. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 155 (3), 366-369.
25. Menshchikova EB, Zenkov NK, Tkachev VO, Lemza AE, Kandalintseva NV (2013). Protective effect of are-inducing phenol antioxidant TS-13 in chronic inflammation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 155 (3), 330-334.
26. Menshchikova EB, Zenkov NK, Tkachev VO, Wisman NY, Kandalintseva NV (2012). Are-inducing phenol antioxidant TC-13 improves survival of *drosophila melanogaster* in oxidative stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 154 (2), 260-264.
27. Ovchinnikova LP, Rotskaya UN, Vasyunina EA, Sinitsina OI, Nevinskii GA, Kandalintseva NV, Prosenko AE (2009). Antioxidative activity of thiophane [bis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propyl)sulfide]. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 35 (3), 379-384.
28. Petty MA, Grisar JM, De Jong W (1992). Protective effects of an α -tocopherol analogue against myocardial reperfusion injury in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 210 (1), 85-90.
29. Plotnikov MB, Smol'yakova VI, Ivanov IS, Chernysheva GA, Prosenko AE, Kandalintseva NV (2010). Synthesis and antioxidant activity of 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzylthiododecane. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 44 (4), 189-191.
30. Prosenko AE, Terakh EI, Gorokh EA, Nikulina VV, Grigorev IA (2003). Synthesis and research of antioxidant properties of bis-(ω -(3,5-dialkyl-4-hydroxyphenyl)alkyl) sulfides). *Russian Journal of Applied Chemistry*, 76 (2), 248-252.
31. Smith RAJ, Porteous CM, Gane AM, Murphy MP (2003). Delivery of bioactive molecules to mitochondria in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 100 (9), 5407-5412.
32. Takabe W, Matsukawa N, Kodama T, Tanaka K, Noguchi N (2006). Chemical structure-dependent gene expression of proteasome subunits via regulation of the antioxidant responsive element. *Free Radic. Res.*, 40 (1), 21-30.
33. Weisman NY, Men'shchikova EB, Zenkov NK, Kandalintseva NV, Golubovsky MD (2012). Effect of phenol inducing antioxidant responsive element on *D. melanogaster* lifespan. *Advances in Gerontology*, 2 (3), 221-229.
34. Zenkov NK, Menshchikova EB, Kandalintseva NV, Oleynik AS, Prosenko AE, Gusachenko ON, Shklyayeva OA, Vavilin VA, Lyakhovich VV (2007). Antioxidant and anti-inflammatory activity of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds. *Biochemistry (Moscow)*, 72 (6), 644-651.

Сведения об авторах
Information about the authors

Кандалинцева Наталья Валерьевна – кандидат химических наук, доцент, директор Института естественных и социально-экономических наук ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет», руководитель лаборатории водорастворимых антиоксидантов НП «Новосибирский институт антиоксидантов» (630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28; тел.: +7 (383) 244-02-97; e-mail: aquaphenol@mail.ru)

Kandalintseva Natalya Valeryevna – Candidate of Chemical Sciences, Docent, Director of the Institute of Natural and Social and Economic Sciences of Novosibirsk State Pedagogical University, Head of the Laboratory of Water-Soluble Antioxidants of Novosibirsk Institute of Antioxidants (630126, Novosibirsk, Viluyskaya str., 28; tel.: +7 (383) 244-02-97; e-mail: aquaphenol@mail.ru)