

## Токсичность нового монофенольного синтетического индуктора редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE *in vitro* и *in vivo*

М.В. Храпова<sup>1</sup>, С.Е. Храпов<sup>1</sup>, А.В. Чечушков<sup>1</sup>, П.М. Кожин<sup>1</sup>, Л.П. Ромах<sup>1</sup>, А.Е. Серых<sup>1</sup>, С.В. Хольшин<sup>2</sup>, Н.В. Кандалинцева<sup>2</sup>, Е.Б. Меньщикова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> Новосибирский государственный педагогический университет

630126, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, 28

### Резюме

Одним из перспективных направлений современной фармакологии является разработка «непрямых антиоксидантов», способных активировать редокс-чувствительные сигнальные системы, прежде всего систему Keap1/Nrf2/ARE. К числу ее химических индукторов относится разрабатываемый нами гидрофильный монозамещенный монофенол (3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13). Целью настоящего исследования послужило изучение антипролиферативной активности ТС-13 в отношении опухолевых клеток линии ВТ-474 *in vitro* и острой пероральной токсичности для мышей *in vivo*. **Материал и методы.** Определяли зависимость между концентрацией ТС-13 и пролиферативной активностью клеток линии протоковой карциномы молочной железы человека ВТ-474 в МТТ-тесте с вычислением  $IC_{50}$ , сравнивали с полученными ранее значениями для линии MCF-7 и сопоставляли с функциональными свойствами клеток на основе уровня экспрессии генов (*in silico* анализ GSEA). Острую токсичность *in vivo* исследовали на 50 самках мышей линии C57Bl/6у, которым *per os* с помощью внутрижелудочного зонда вводили раствор ТС-13 в дистиллированной воде в разных дозах. Сравнивали полученную экспериментально  $LD_{50}$  и предсказанную *in silico* с помощью веб-сервиса GUSAR. **Результаты и их обсуждение.** Величина  $IC_{50}$  ТС-13 для клеток линии ВТ-474, вычисленная из уравнения экспоненциальной аппроксимации, составила 59,5 мкМ – в 2,2 раза меньше, чем полученная ранее для клеток MCF-7. Возможно, это обусловлено функциональными различиями линий ВТ-474 и MCF-7, о чем свидетельствуют результаты анализа GSEA. Установленная в эксперименте *in vivo* величина  $LD_{50}$  составила 936 мг/кг массы тела мышей, полученное значение удовлетворительно соответствует предсказанной *in silico* (561 мг/кг), хотя в действительности соединение оказалось несколько менее токсичным, чем можно было ожидать исходя из его структуры. **Заключение.** Исследование острой токсичности нового водорастворимого монофенола ТС-13 позволяет отнести его к 4-му классу опасности по шкале Ходжа – Стернера (слаботоксичные соединения) или к 3-му классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 (вещества умеренно опасные).

**Ключевые слова:** острая токсичность, пролиферативная активность,  $LD_{50}$ ,  $IC_{50}$ , ТС-13, мыши, линия ВТ-474, сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» и «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

**Автор для переписки:** Меньщикова Е.Б., e-mail: lemen@centercem.ru

**Для цитирования:** Храпова М.В., Храпов С.Е., Чечушков А.В., Кожин П.М., Ромах Л.П., Серых А.Е., Хольшин С.В., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Токсичность нового монофенольного синтетического индуктора редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE *in vitro* и *in vivo*. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(5):11–18. doi: 10.18699/SSMJ20220502

## **Toxicity of new monophenolic synthetic activator of Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system *in vitro* and *in vivo***

**M.V. Khrapova<sup>1</sup>, S.E. Khrapov<sup>1</sup>, A.V. Chechushkov<sup>1</sup>, P.M. Kozhin<sup>1</sup>, L.P. Romakh<sup>1</sup>,  
A.E. Serykh<sup>1</sup>, S.V. Kholshin<sup>2</sup>, N.V. Kandalintseva<sup>2</sup>, E.B. Menshchikova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

<sup>2</sup> *Novosibirsk State Pedagogical University  
630126, Novosibirsk, Vilyuiskaya str., 28*

### **Abstract**

One of the promising areas of modern pharmacology is the development of «indirect antioxidants» capable of activating redox-sensitive signaling systems, primarily the Keap1/Nrf2/ARE system. Among its chemical inductors is the hydrophilic monosubstituted monophenol (3'-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl)sodium propylthiosulfonate (TS-13) in development. The aim of the study was to investigate TS-13 antiproliferative activity against tumor cell line BT-474 *in vitro* and acute oral toxicity in mice *in vivo*. **Material and methods.** The relationship between TS-13 concentration and proliferative activity of human breast ductal carcinoma cell line BT-474 was determined using the MTT test, the IC<sub>50</sub> was calculated and compared to the previously obtained for MCF-7 line; results were correlated with the functional properties of cells based on gene expression (in silico GSEA). *In vivo* acute toxicity was studied in 50 female C57Bl/6J mice, who received a TS-13 solution in distilled water at various doses by intragastric gavage. LD<sub>50</sub> obtained experimentally and predicted in silico using the GUSAR web service were compared. **Results and discussion.** TS-13 inhibited the proliferation of BT-474 cells in a concentration-dependent manner (exponential approximation, IC<sub>50</sub> = 59.5 μM) and was 2.2 times more toxic than for MCF-7 cells. This may be due to functional differences between the BT-474 and MCF-7 lines, as evidenced by the GSEA results. The LD<sub>50</sub> value established in the *in vivo* experiment was 936 mg/kg body weight, the obtained value satisfactorily corresponds to the predicted *in silico* (561 mg/kg), although in reality the compound turned out to be somewhat less toxic than could be expected based on its structure. **Conclusions.** A study of the acute toxicity of the new water-soluble monophenol TC-13 allows the classification of it as slightly toxic (toxicity rating level 4) according to the Hodge – Sterner scale) or as moderately hazardous (hazard class 3) according to GOST 12.1.007-76.

**Key words:** acute toxicity, proliferative activity, LD<sub>50</sub>, IC<sub>50</sub>, TS-13, mice, BT-474 line, Keap1/Nrf2/ARE signaling system.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The work was performed using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems» and «Proteomic Analysis», supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

**Correspondence author:** Menshchikova E.B., e-mail: lemen@centercem.ru

**Citation:** Khrapova M.V., Khrapov S.E., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Romakh L.P., Serykh A.E., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Toxicity of new monophenolic synthetic activator of Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system *in vitro* and *in vivo*. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(5):11–18. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220502

### **Введение**

Окислительный стресс выступает в качестве этиопатогенетического звена практически всех заболеваний и патологических состояний [1]. В то же время сложилась на первый взгляд парадоксальная ситуация: соединения с непосредственной антиоксидантной/антирадикальной активностью («прямые антиоксиданты») имеют достаточно ограниченную область применения в клинике [2]. Главным образом это обусловлено отсутствием специфичности их действия, а так-

же, в силу необходимости эффективной стратегии защиты, наличием многоуровневой антиоксидантной системы – эшелонированной обороны от возможного повреждающего действия постоянно образующихся в организме высокорективных активных форм кислорода, азота и хлора (активированных кислородных метаболитов, АКМ).

Кроме того, для свободнорадикальных окислительных процессов чрезвычайно характерен феномен горемезиса – как недостаток, так и избыток и АКМ, и антиоксидантов может сопрово-

ждаться разнонаправленными биологическими проявлениями; как правило, оптимальной является некая условная «зона Златовласки» [3]. В особенности неоднозначный эффект можно получить при попытке назначения редокс-активных препаратов при опухолевых процессах. Так, если на начальной стадии антиоксиданты тормозят опухолевую трансформацию клеток, то на более поздней стадии могут провоцировать метастазирование и развитие химиорезистентности опухолевых клеток [4].

В этой связи одним из перспективных направлений современной фармакологии является разработка «непрямых антиоксидантов», для которых на первый план выступает не непосредственное влияние на редокс-баланс, а способность активировать или ингибировать редокс-чувствительные сигнальные системы [5–7]. В первую очередь это относится к системе антиоксидант-респонс(ив)ного элемента Keap1/Nrf2/ARE – главного регулятора, изменения состояния которого как прямо, так и косвенно влияют на сигнальные и метаболические пути организма [4, 8, 9]. Среди химических индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE многочисленную группу составляют фенолы природного и синтетического происхождения, к их числу относится синтезированный нами гидрофильный монозамещенный монофенол (3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13). Способность ТС-13 активировать систему Keap1/Nrf2/ARE показана в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, установлена его антипролиферативная активность в отношении ряда линий опухолевых клеток, показана перспективность применения при злокачественных новообразованиях [10–12]. В то же время нельзя забывать, что индукция сигнального пути Nrf2/Keap1/ARE может оказывать как анти-, так и проканцерогенный эффект, как повышать, так и ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, что во многом обуславливает неопределенность и неоднозначность действия его экзогенных регуляторов.

Целью настоящего исследования послужило изучение антипролиферативной активности ТС-13 в отношении опухолевых клеток линии BT-474 *in vitro* и острой пероральной токсичности для мышей *in vivo*.

## Материал и методы

Оригинальный монофенол ТС-13 синтезирован из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола по последовательности превращений, описанной ранее [12, 13],

его строение подтверждали данными элементного анализа, ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии.

В работе использовали линию клеток протоковой карциномы молочной железы человека BT-474, которые культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10 % FBS, 1 % пенициллина, 1 % стрептомицина, 1 % глутамина. ТС-13 вводили в среду культивирования в концентрациях от 0 до 150 мкМ, через 72 ч определяли жизнеспособность клеток по их способности восстанавливать бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ, Sigma-Aldrich, США) до гранул формазана супероксидным анион-радикалом, образующимся в дыхательной цепи митохондрий (МТТ-тест) [14].

С целью выявления функциональных свойств клеток на основе уровня экспрессии групп генов, относящихся к определенным функциональным категориям, и сравнения их метаболических и молекулярных характеристик выполнен анализ обогащения по функциональной принадлежности (gene set enrichment analysis, GSEA). Для этого из базы данных Expression Atlas [15] извлекали данные об уровне экспрессии генов клеток линий MCF-7 и BT-474, полученные сведения загружали в онлайн-программу PANTHER classification system версии 14.1 (<http://pantherdb.org/about.jsp>) и анализировали насыщенность генов определенных категорий. Проводили несколько подходов с разделением генов по категориям «GO molecular function complete» и «GO biological process complete», таким образом, гены группировались либо по принципам молекулярных взаимодействий, либо по функциональным принципам. При выполнении анализа GSEA из всего функционального диапазона выбраны функции, имеющие отношение к окислительному фосфорилированию, реакциям на окислительный стресс и гипоксию, метаболизм органических соединений. Результаты анализа GSEA представлены только для значений  $p < 0,0001$ .

Острую токсичность *in vivo* исследовали на 50 самках мышей линии C57Bl/6J в возрасте двух месяцев с массой тела 21–23 г, полученных из питомника лабораторных животных Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора. Мышей содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для научных целей (Страсбург, 1986), в условиях лабораторного вивария в клетках по 5 особей в каждой, при свободном доступе к воде и нормальном световом режиме. Раствор ТС-13 в дистиллированной воде вводили *per os* с помощью внутрижелудочного зонда в

трех дозах – 1600, 1000 и 800 мг/кг массы тела, по 0,2 мл на мышь.

Для прогноза острой токсичности *in silico* использовали программу Т.Е.С.Т., версия 5.1.1 (<https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>), веб-сервисы ProTox-II ([https://tox-new.charite.de/prottox\\_II/](https://tox-new.charite.de/prottox_II/)) [16] и GUSAR (<http://www.way2drug.com/gusar/acuttox-predict.html>) [17].

Результаты изучения влияния ТС-13 на жизнеспособность клеток ВТ-474 представлены в долях от единицы (за единицу принимали среднее значение оптической плотности ( $OD_{540-620}$ )) контрольных клеток; для полученных данных выполняли приближение с помощью кривых, из уравнения аппроксимации рассчитывали  $IC_{50}$ . Для определения достоверности различий между кривыми выживаемости мышей, построенными по методу Каплана – Майера, применяли логранговый тест,  $LD_{50}$  определяли с помощью аппарата программы GraphPadPrism. При выполнении сравнительного анализа острой токсичности некоторых известных простых фенольных соединений, сходных по структуре с ТС-13, их прогнозируемую  $LD_{50}$  определяли с помощью описанного выше веб-сервиса GUSAR, установленную экспериментально получали из информационной системы ChemIDplus (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>).

## Результаты и их обсуждение

Зависимость между концентрацией ТС-13 в культуральной среде и пролиферативной активностью клеток линии ВТ-474 представлена на рис. 1. Величина  $IC_{50}$ , вычисленная из уравнения аппроксимации

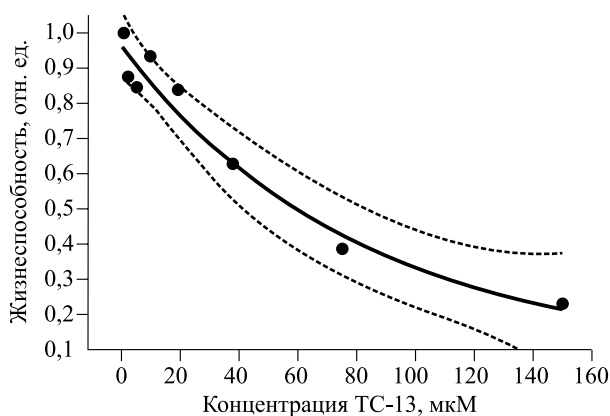
$$y = y_0 + A_1 \times e^{-x/t_1},$$

где  $y = 0,5$ ;  $y_0 = 0,07817$ ;  $A_1 = 0,88705$ ;  $x = IC_{50}$ ;  $t_1 = 80,09847$ , составила 59,5 мкМ. Таким образом, в отношении клеток ВТ-474 ТС-13 оказался в 2,2 раза токсичнее, чем для клеток другой линии протоковой карциномы молочной железы человека MCF-7 [12]. Возможно, это обусловлено функциональными различиями линий ВТ-474 и MCF-7 (рис. 2). В целом клетки MCF-7 характеризуются большей представленностью генов, вовлеченных в функции митохондрий, ответ на гипоксию, циклические органические соединения, окислительный стресс. В то же время некоторые функциональные свойства характерны только для клеток линии ВТ-474: получение энергии окислением органических соединений, катаболизм субстанций (в целом).

Для прогноза острой токсичности *in silico* использовали программу и веб-сервисы ProTox-II

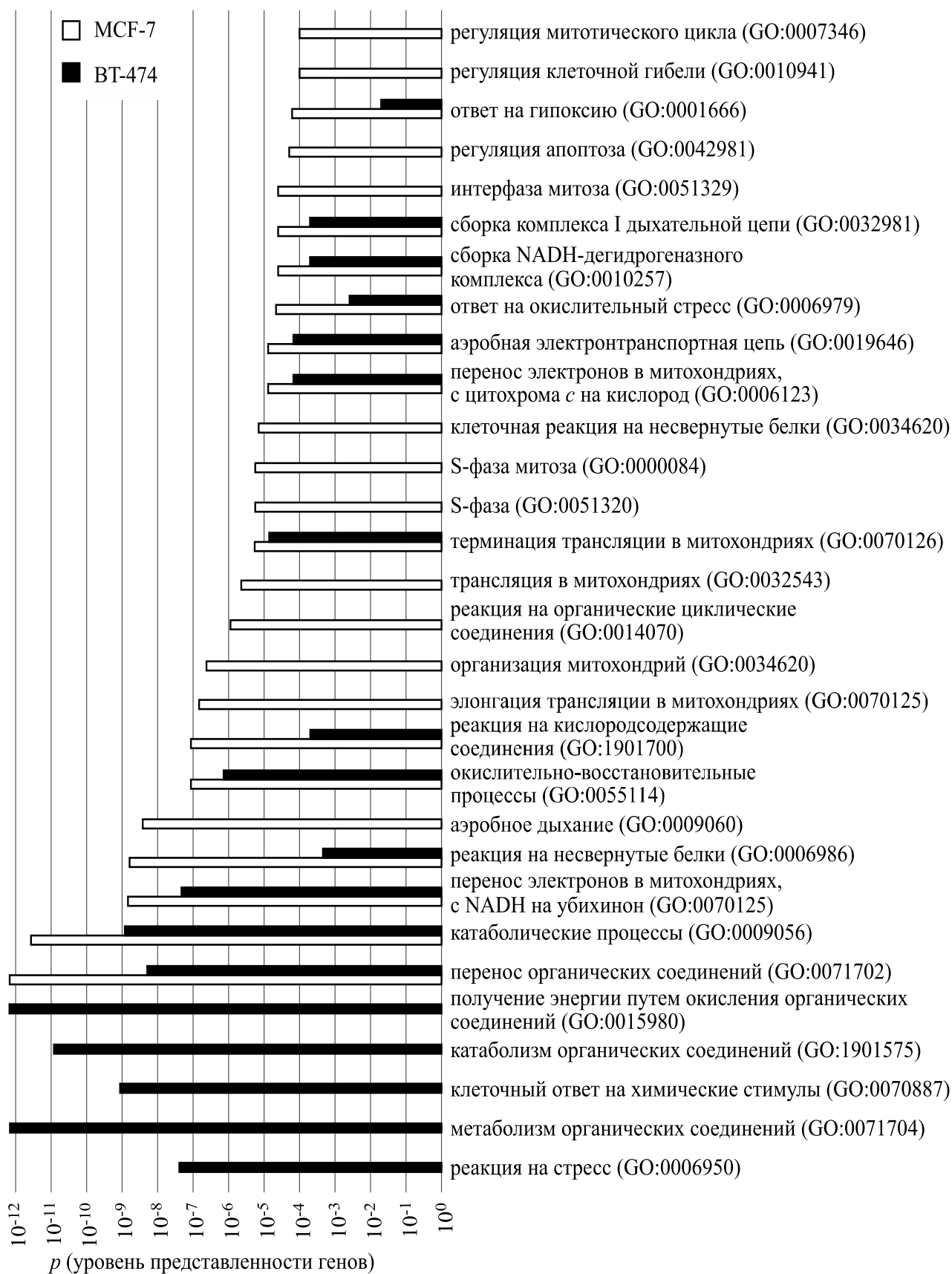
и GUSAR. Программа Т.Е.С.Т. в нашем случае оказалась неприменимой – она не только не оперирует соединениями, содержащими натрий, но и при замене атома натрия на водород не позволяет сделать надежное консенсусное предсказание величины  $LD_{50}$  для крыс. При использовании веб-сервиса ProTox-II полученное значение составило 675 мг/кг, однако на него сложно ориентироваться, так как нет конкретизации, для мышей или для крыс оно рассчитано (в целом «для грызунов»). Оптимальным оказался веб-сервис GUSAR, установленная с его помощью величина  $LD_{50}$  для крыс при назначении *per os* составила 1112 мг/кг с пометкой «соединение попадает в область применимости моделей», при пересчете в эквивалент дозы для мышей согласно [18] – 561 мг/кг. В целом данный сервис позволяет достаточно точно предсказать величину показателя: коэффициент корреляции Спирмена между прогнозируемым и экспериментально полученным значением  $LD_{50}$  некоторых простых фенольных соединений для крыс составил 0,9429 ( $p = 0,0048$ ) (рис. 3, а), для мышей – 0,8571 ( $p = 0,0137$ ) (рис. 3, б) (прогнозируемое значение для мышей вычислено согласно [18]). Величина  $LD_{50}$  ТС-13, полученная при проведении настоящего исследования, удовлетворительно соответствует предсказанной, хотя в действительности соединение оказалось несколько менее токсичным, чем можно было ожидать исходя из его структуры.

Кривые выживаемости мышей при однократном введении *per os* ТС-13 и зависимость между временем выживания и концентрацией раствора

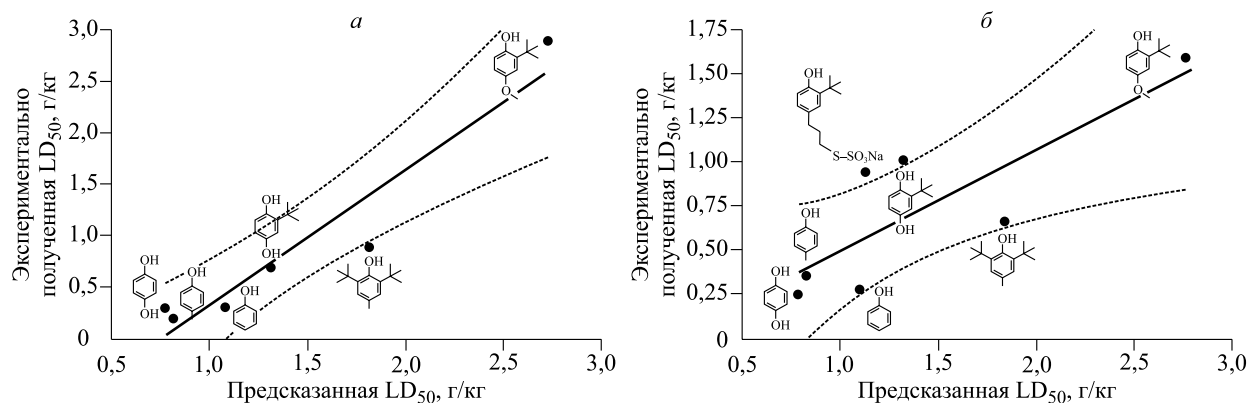


**Рис. 1.** Влияние ТС-13 на жизнеспособность клеток линии ВТ-474 (экспоненциальная аппроксимация,  $R^2 = 0,96$ , приближение достигнуто). Сплошная линия – аппроксимация, пунктирные линии – 95%-й доверительный интервал

**Fig. 1.** Effect of TS-13 on BT-474 cell viability (exponential approximation,  $R^2 = 0.96$ , fit status: succeeded). Solidlines – approximation, dottedlines – 95% confidence interval



**Рис. 2.** Результаты анализа представленности функциональных групп генов в клетках MCF-7 и BT-474  
**Fig. 2.** Results of analysis of gene functional group representation in MCF-7 and BT-474 cells



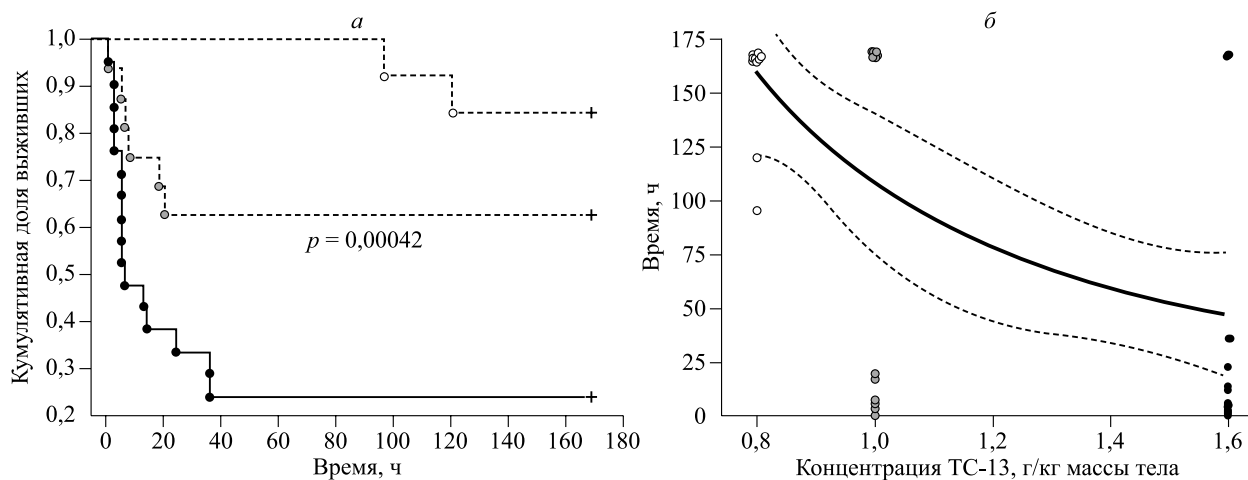
**Рис. 3.** Линейная зависимость между полученными экспериментально (*ChemIDplus*) и предсказанными *in silico* (*GUSAR*) величинами LD<sub>50</sub> простых фенольных соединений для крыс (а) и мышей (б). Сплошные линии – аппроксимация, пунктирные линии – 95%-й доверительный интервал

**Fig. 3.** Linear relationship between experimentally obtained (*ChemIDplus*) and predicted *in silico* (*GUSAR*) LD<sub>50</sub> values of simple phenolic compounds for rats (a) and mice (б). Solid lines – approximation, dotted lines – 95 % confidence interval

представлены на рис. 4. Вычисленная с помощью инструмента «Inhibitor vs. response» (GraphPad Prism 8.0.1) LD<sub>50</sub> составила 936 мг/кг массы тела, что позволяет отнести ТС-13 к 4-му классу опасности (слаботоксичные соединения) по классификации Организации экономического сотрудничества и развития (шкала Ходжа – Стернера) или к 3-му классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». Установленная нами ра-

нее LD<sub>50</sub> при внутривентральном введении ТС-13 мышам равняется 450 мг/кг массы тела, т.е. в 2,2 раза меньше полученной в настоящем исследовании. Действительно, известно, что, как правило, при парентеральном способе введения соединения более токсичны, чем при пероральном.

Клиническая картина острой интоксикации развивалась в течение 1–3 часов после введения больших доз ТС-13. У животных отмечались адинамия и нарушение походки, затрудненное и учащенное дыхание, снижение аппетита. В даль-



**Рис. 4.** Кривые выживаемости мышей *C57Bl/6J* после однократного внутривентрального введения раствора ТС-13 в концентрациях 1,6 (черные кружки), 1,0 (серые кружки) и 0,8 г/кг массы тела (белые кружки) (а) и зависимость между временем выживания и концентрацией раствора (б; сплошная линия – аппроксимация, пунктирные линии – 95%-й доверительный интервал; экспоненциальная аппроксимация,  $R^2 = 0,34$ , приближение достигнуто)

**Fig. 4.** Survival curves of *C57Bl/6J* mice after a single intragastric injection of TS-13 solution at concentrations of 1.6 (black circles), 1.0 (gray circles) and 0.8 g/kg body weight (white circles) (a) and the relationship between survival time and solution concentration (б; solid lines – approximation, dotted lines – 95 % confidence interval; exponential approximation,  $R^2 = 0.34$ , fit status: succeeded)

нейшем – полная неподвижность (лежа на боку), тремор, глаза полуприкрыты. На вскрытии: как правило, тонкий кишечник содержит свернувшуюся кровь или вздут, желудок вздут (обилие газов), кровоизлияние в легких, бронхи содержат кровь.

### Заключение

Исследование острой токсичности нового водорастворимого монофенола ТС-13 при пероральном введении самкам мышей C57Bl/6J позволило установить, что его LD<sub>50</sub> составляет 936 мг/кг массы тела, что позволяет отнести ТС-13 к 4-му классу опасности по классификации Организации экономического сотрудничества или к 3-му классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 (вещества умеренно опасные). Полученное экспериментальное значение хорошо согласуется с прогнозируемым *in silico* на основании структуры соединения. Неблагоприятные последствия при воздействии ТС-13 в больших концентрациях на организм мышей носят общетоксический характер. При изучении цитотоксичности ТС-13 *in vitro* в отношении опухолевых клеток линии BT-474 величина IC<sub>50</sub> составила 59,5 мкМ. В то же время для адекватного вывода о противоопухолевой активности ТС-13 на основании экспериментов *in vitro* необходимо проведение дополнительных исследований по определению опухолевой специфичности соединения (соотношения 50%-й цитотоксической концентрации для нормальных и опухолевых клеток).

### Список литературы / References

1. Najam Y.A., Rani R., Ganie S.Y., Sheikh T.A., Javaid D., Qadri S.S., Pramodh S., Alsulimani A., Alkhanani M.F., Harakeh S., Hussain A., Haque S., Reshi M.S. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives. *Cells*. 2022;11(3):552. doi: 10.3390/cells11030552
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.  
Mashkovsky M.D. Medicines. Moscow: Novaya volna, 2012. 1216 p.
3. Zhou G., Meng S., Li Y., Ghebre Y.T., Cooke J.P. Optimal ROS signaling is critical for nuclear reprogramming. *Cell Rep*. 2016;15(5):919–925. doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.084
4. Cuadrado A., Rojo A.I., Wells G., Hayes J.D., Cousin S.P., Rumsey W.L., Attucks O.C., Franklin S., Levonen A.L., Kensler T.W., Dinkova-Kostova A.T. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2019;18(4):295–317. doi: 10.1038/s41573-018-0008-x
5. Blaner W.S., Shmarakov I.O., Traber M.G. Vitamin A and vitamin E: Will the real antioxidant please

stand up? *Annu. Rev. Nutr*. 2021;41:105–131. doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124228

6. Speisky H., Shahidi F., Costa de Camargo A., Fuentes J. Revisiting the oxidation of flavonoids: Loss, conservation or enhancement of their antioxidant properties. *Antioxidants*. 2022;11(1):133. doi: 10.3390/antiox11010133

7. Diaz M., Mesa-Herrera F., Marin R. DHA and its elaborated modulation of antioxidant defenses of the brain: Implications in aging and AD neurodegeneration. *Antioxidants*. 2021;10(6):907. doi: 10.3390/antiox10060907

8. Matsumaru D., Motohashi H. The KEAP1-NRF2 system in healthy aging and longevity. *Antioxidants*. 2021;10(12):1929. doi: 10.3390/antiox10121929

9. Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Mazes of Nrf2 regulation. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(5):556–564. doi: 10.1134/S0006297917050030

10. Menshchikova E., Tkachev V., Lemza A., Sharkova T., Kandalintseva N., Vavilin V., Safronova O., Zenkov N. Water-soluble phenol TS-13 combats acute but not chronic inflammation. *Inflamm. Res*. 2014;63(9):729–740. doi: 10.1007/s00011-014-0746-0

11. Menshchikova E.B., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G., Zenkov N.K. Activation of autophagy and Nrf2 signaling in human breast adenocarcinoma MCF-7 cells by novel monophenolic antioxidants. *Cell Tissue Biol*. 2019;13(2):85–92. doi: 10.1134/S1990519X1902007X

12. Гайнутдинов П.И., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Хольшин С.В., Кандалицева Н.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Обратная зависимость между антиоксидантной активностью синтетических монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их токсичностью в отношении опухолевых клеток. *Сиб. науч. мед. журн*. 2018;38(1):22–31. doi: 10.15372/SSMJ20180104

- Gaynutdinov P.I., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Inverse relationship between the antioxidant activity of structurally related synthetic monophenols and their toxicity in tumor cells. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(1):22–31. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180104

13. Oleynik A.S., Kuprina T.S., Pevneva N.Y., Markov A.F., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E., Grigoriev I.A. Synthesis and antioxidant properties of sodium S-[3-(hydroxyaryl)propyl] thiosulfates and [3-(hydroxyaryl)propane]-1-sulfonates. *Russian Chemical Bulletin*. 2007;58(6):1135–1143. doi: 10.1007/s11172-007-0172-3

14. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and

cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*. 1983;65(1-2):55–63. doi: 10.1016/0022-1759(83)90303-4

15. Fonseca N.A., Marioni J., Brazma A. RNA-Seq gene profiling – a systematic empirical comparison. *PLoS One*. 2014;9(9):e107026. doi: 10.1371/journal.pone.0107026

16. Banerjee P., Eckert A.O., Schrey A.K., Preissner R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(W1):W257–W263. doi: 10.1093/nar/gky318

17. Сухачев В.С., Иванов С.М., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Альтернативные методы исследования. Компьютерная оценка острой

токсичности для грызунов. *Лаб. живот. для науч. исслед.* 2019;(4):4. doi: 10.29296/2618723X-2019-04-04

Sukhachev V.S., Ivanov S.M., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Alternative methods of studies. Computer-aided estimation of rodents acute toxicity. *Laboratornyye zhivotnyye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2019;(4):4. doi: 10.29296/2618723X-2019-04-04

18. Nair A.B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J. Basic. Clin. Pharm.* 2016;7(2):27–31. doi: 10.4103/0976-0105.177703

#### Сведения об авторах:

**Марина Валерьевна Храпова**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: khrapova@centercem.ru

**Семён Евгеньевич Храпов**, e-mail: semen.hrapov@gmail.com

**Антон Владимирович Чечушков**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com

**Пётр Михайлович Кожин**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9989-9778, e-mail: kozhinpm@gmail.com

**Лидия Петровна Ромах**, e-mail: lpromakh@centercem.ru

**Анастасия Евгеньевна Серых**, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru

**Сергей Викторович Хольшин**, ORCID: 0000-0001-6343-0460, e-mail: s.kholshin@gmail.com

**Наталья Валерьевна Кандалинцева**, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@ngs.ru

**Елена Брониславовна Меньщикова**, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen@centercem.ru

#### Information about the authors:

**Marina V. Khrapova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: khrapova@centercem.ru

**Semen E. Khrapov**, e-mail: semen.hrapov@gmail.com

**Anton V. Chechushkov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com

**Peter M. Kozhin**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9989-9778, e-mail: kozhinpm@gmail.com

**Lidia P. Romakh**, e-mail: lpromakh@centercem.ru

**Anastasia E. Serykh**, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru

**Sergey V. Kholshin**, ORCID: 0000-0001-6343-0460, e-mail: s.kholshin@gmail.com

**Natalya V. Kandalintseva**, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@ngs.ru

**Elena B. Menshchikova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen@centercem.ru

Поступила в редакцию 03.08.2022

Принята к публикации 15.09.2022

Received 03.08.2022

Accepted 15.09.2022