

Новый синтетический монофенольный антиоксидант ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер

М.В. Храпова¹, О.С. Брюшнина², Ю.Г. Зюзькова², Н.В. Кандалинцева³,
Е.Б. Меньщикова¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга

Томского национального исследовательского медицинского центра РАН

634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

³ Новосибирский государственный педагогический университет

630126, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, 28

Резюме

ТС-13 (3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат) – синтетический антиоксидант, в многочисленных исследованиях продемонстрировавший биологическую эффективность при моделировании патологических состояний *in vivo*, в частности, на модели болезни Паркинсона. С целью установить, являются ли эти эффекты опосредованными или связаны в том числе с непосредственным воздействием ТС-13 на органы и ткани животных, в настоящей работе выполнено определение концентрации ТС-13 в плазме крови и головном мозге крыс после внутрижелудочного введения. **Материал и методы.** После однократного внутрижелудочного введения раствора ТС-13 в дозе 100 мг/кг самцам крыс стока Sprague Dawley ($n = 57$) на протяжении 24 ч проводили забор биоматериала (кровь, головной мозг). Для измерения концентрации вещества в образцах разработана и валидирована биоаналитическая методика с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. **Результаты и их обсуждение.** Методика количественного определения разработана нами впервые и валидирована перед исследованием. Установлено, что расчетные значения калибровочных образцов соответствуют критериям приемлемости (обладают требуемой точностью и прецизионностью) в диапазоне концентраций от 0,05 до 6 мкг/мл, $R = 0,9998$. Результаты определения концентрации ТС-13 в плазме крови и головном мозге крыс показали, что после однократного введения *per os* соединение попадает в кровь, где детектируется в течение 15 ч (среднее время удерживания 7,94 ч, время полувыведения 7,59 ч, константа элиминации $0,13 \text{ ч}^{-1}$, общий клиренс $40,1 \text{ л}/(\text{кг} \times \text{ч})$), а также проникает через гематоэнцефалический барьер, быстро поступая в головной мозг (максимальная концентрация достигается через 1 ч). Соединение обладает низким сродством к ткани головного мозга (тканевая доступность 0,32), в связи с чем его концентрация не достигает высоких значений, однако наблюдается медленное выведение вещества – среднее время удерживания 6,56 ч, период полувыведения 6,43 ч, константа элиминации $0,11 \text{ ч}^{-1}$. **Заключение.** После однократного внутрижелудочного введения крысам ТС-13 попадает в кровь, где по меньшей мере часть его в неизменном виде детектируется уже через 30 мин, достигая максимальных значений через 1 ч. Схожая кинетика вещества характерна для головного мозга, где оно обнаруживается в меньших количествах. Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер и способен прямо воздействовать на структуры головного мозга, что, однако, не отменяет возможность и косвенного эффекта, опосредованного способностью изменять активность внутри- и межклеточных сигнальных систем.

Ключевые слова: 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13), высокоэффективная жидкостная хроматография, крысы, плазма крови, головной мозг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00231, <https://rscf.ru/project/22-25-00231>, 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: lemen7383@mail.ru

Для цитирования: Храпова М.В., Брюшнина О.С., Зюзькова Ю.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Новый синтетический монофенольный антиоксидант ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):127–134. doi: 10.18699/SSMJ20230513

New synthetic monophenolic antioxidant TS-13 penetrates the blood-brain barrier

M.V. Khrapova¹, O.S. Bryushinina², Yu.G. Zyuzkova², N.V. Kandalintseva³,
E.B. Menshchikova¹

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117 Novosibirsk, Timakova st., 2

² E. D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
634028, Tomsk, Lenina ave., 3

³ Novosibirsk State Pedagogical University
630126 Novosibirsk, Vilyuiskaya st., 28

Abstract

TS-13 (sodium 3-(3'-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl)propylthiosulfonate) is a synthetic antioxidant that has demonstrated biological effectiveness in numerous studies in modeling pathological conditions in vivo, in particular, in the model of Parkinson's disease. In order to establish whether these effects are mediated or associated, among other things, with the direct effect of TS-13 on the organs and tissues of animals, in this work, the concentration of TS-13 in rat blood plasma and brain after intragastric administration was determined. **Material and methods.** After a single intragastric administration of a solution of TS-13 at a dose of 100 mg/kg, biomaterial (blood, brain) was taken for 24 h in male Sprague Dawley stock rats ($n = 57$). To measure the concentration of a substance in samples, a bioanalytical method was developed and validated using high-performance liquid chromatography with UV detection. **Results and discussion.** The method of quantitative determination was developed by us for the first time and validated before the study. It has been established that the calculated values of the calibration samples meet the acceptance criteria (have the required accuracy and precision) in the concentration range from 0.05 to 6 $\mu\text{g/ml}$, $R=0.9998$. The results of determining TS-13 concentration in rat blood plasma and brain showed that after a single administration *per os*, the compound enters the blood, where it is detected for 15 h (mean retention time 7.94 h, half-life 7.59 h, elimination constant 0.13 h^{-1} , total clearance $40.1\text{ l/(kg} \times \text{h)}$), and also penetrates the blood-brain barrier, quickly entering the brain (maximum concentration is reached after 1 h). The compound has a low affinity for brain tissue (tissue availability 0.32), and therefore its concentration does not reach high values, however, a slow excretion of the substance is observed - the average retention time is 6.56 h, the half-life is 6.43 h, the elimination constant 0.11 h^{-1} . **Conclusions.** After a single intragastric administration to rats, TS-13 enters the blood, where at least part of it is detected unchanged after 30 minutes, reaching maximum values after 1 hour. Similar kinetics of the substance is characteristic of the brain, where it is found in smaller amounts. Thus, as a result of the study, it was shown that TS-13 penetrates the blood-brain barrier and is able to directly affect brain structures, which, however, does not negate the possibility of an indirect effect mediated by the ability to change the activity of intra- and intercellular signaling systems.

Key words: 3-(3'-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl) sodium propylthiosulfonate (TS-13), high performance liquid chromatography, rats, blood plasma, brain.

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

Acknowledgements. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant no. 22-25-00231, <https://rscf.ru/project/22-25-00231>), 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: lemen7383@mail.ru

Citation: Khrapova M.V., Bryushinina O.S., Zyuzkova Yu.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. New synthetic monophenolic antioxidant TS-13 penetrates the blood-brain barrier. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023; 43 (5): 127–134. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230513

Введение

ТС-13 (3-(3'-*т*ер-бутил-4'-гидроксифенил) пропильтиосульфонат натрия) – синтетический антиоксидант, синтезированный в НИИ химии антиоксидантов (ФГБОУ ВО Новосибирский государственный педагогический университет).

Будучи гидрофильным соединением, ТС-13 обладает высокой биодоступностью, при этом демонстрируя как прямой антиоксидантный эффект, так и опосредованный, сопряженный с запуском транскрипционных механизмов [1, 2]. К настоящему времени опубликовано достаточно боль-

шое количество работ, описывающих действие ТС-13 как в химических, так и в биологических системах. Именно эксперименты на биологических объектах выявили не прямое антиоксидантное действие ТС-13. Так, показано увеличение продолжительности жизни плодовых мушек *Drosophila melanogaster* и снижение их чувствительности к H_2O_2 - и паракват-индуцированному окислительному стрессу [3, 4] при применении ТС-13. В исследованиях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* показана антиоксидантная активность препарата в различных системах [1, 2], а также противовоспалительный [5] и противоопухолевый/онколитический эффект [6].

Среди выявленных на животных эффектов ТС-13, напрямую не связанных со свободнорадикальными процессами, показано изменение поведения лабораторных мышей при моделировании болезни Паркинсона [7]. Полученные данные ставят вопрос: связано ли оно с проникновением ТС-13 в головной мозг через гематоэнцефалический барьер, либо же препарат действует периферически, а влияние на поведение опосредовано биохимическими каскадами, конечные продукты которых проникают через гематоэнцефалический барьер и уже непосредственно взаимодействуют с мозговыми структурами. В конце концов, не стоит отрицать возможность комплексного влияния ТС-13 на организм, что отражается на поведении животных как интегративном показателе состояния организма.

Из общепринятых доклинических показателей на сегодняшний день описана лишь острая токсичность: полулетальная доза ТС-13 составляет 936 мг/кг при пероральном применении и 450 мг/кг – при внутрибрюшинном введении [8]. Следующим вполне логичным шагом является описание фармакокинетики ТС-13, исследованию отдельных показателей которой посвящена настоящая работа.

Материал и методы

ТС-13 синтезирован из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола по последовательности превращений, описанной ранее [2, 9], его строение подтверждали данными элементного анализа, ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии. Для извлечения аналита из плазмы крысы использовали этилацетат (х.ч., АО «ЭКОС-1», Москва). Хроматографический анализ проводили с использованием ацетонитрила (сорт 0, ООО «Криохром», Санкт-Петербург), формиатного буфера (рН 2,93), воды бидистиллированной, полученной с помощью специализированной системы очистки Cyclon 044 (Fistreem, Великобритания).

Экспериментальные животные, введение ТС-13

Эксперименты выполнены на 57 взрослых половозрелых конвенциональных аутбредных самцах крыс (возраст 3 мес., масса тела 290–320 г) стока Sprague Dawley, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга. Животных содержали в клетках размером 610×435×215 мм (Tecniplast, Италия) со стерилизованной мелкой стружкой в качестве подстилки в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), и правилами лабораторной практики в Российской Федерации [10, 11]. Температура воздуха в виварии 20–26 °С, относительная влажность 50±20 %, вентиляция воздуха через НЕРА-фильтр, воздухообмен – 12–15 объемов помещения/ч, световой режим – 12:12 ч, уровень шума – 50–55 дБ, освещенность – 300–350 Лк. Определяемый датчиком диапазон концентрации летучих веществ (аммиак, оксид углерода) – 0,4–1 мг/м³. Животных кормили дважды в день полнорационным гранулированным комбикорм «Чара» (ЗАО «Ассортимент-Агро» для мелких лабораторных грызунов, категория СПФ, апатогенный, автоклавируемый, соответствующий требованиям ГТВС Р 50258-92, ГТВС Р 51849-2001 (с изм. №1, п. 5, п. 7), ветеринарно-санитарным нормам и требованиям к качеству кормов для непродуктивных животных № 13-7-3/1010 от 15.07.1997 и изменениям к ним № 13-5-2/1600 от 06.05.1999. Животные имели доступ к дистиллированной воде *ad libitum*.

Дизайн исследования

ТС-13 в 1%-м растворе крахмала вводили животным однократно внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг при помощи изогнутого металлического внутрижелудочного зонда (длина зонда – 9 см, диаметр – 2 мм) по задней стенке глотки до уровня желудка, после чего на протяжении 24 ч забирали биоматериал (кровь, головной мозг). В течение периода исследования осуществляли контроль за общим состоянием животных: внешний вид, состояние шерстяного покрова, активность, аппетит, выделения. В исследовании согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [11] использованы в качестве основных животных 57 самцов крыс, в том числе в разработке и валидации методики определения – дополнительно 12 крыс.

В качестве основного биологического материала использовали плазму крови, кровь в объеме 6 мл забирали у наркотизированных животных с помощью пункции сердца до введения раствора

ТС-13 и через 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 15 ч, 24 ч после введения. Далее животное умерщвляли в CO₂-камере. При всех способах забора крови в качестве антикоагулянта применяли трехзамещенный 5,5-водный цитрат натрия в концентрации 3,8 % (0,11 моль), который добавляли в соотношении 9:1 (по объему), кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут, далее плазму хранили при –30 °С до начала анализа.

Забор головного мозга у крыс осуществляли после однократного внутривенного введения препарата в тех же временных точках. После эвтаназии животных в CO₂-камере мозг немедленно забирали, промывали в холодном физиологическом растворе, высушивали фильтровальной бумагой в охлаждающем контейнере. Далее освобожденный от оболочек и сосудистых сплетений (с помощью фильтровальной бумаги) головной мозг взвешивали и замораживали. Все образцы хранили до начала аналитического этапа работы при –30 °С.

Пробоподготовка количественного определения ТС-13 из плазмы крови и тканей головного мозга крыс

Аналит из плазмы крови крысы извлекали методом жидкостно-жидкостной экстракции этилацетатом с добавлением 0,6 М H₂SO₄. Пробоподготовку осуществляли с помощью роботизированной системы MICROLAB® StarLet (Hamilton, Швейцария).

Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре, в пробирки типа Эппендорф объемом 2 мл добавляли 300 мкл плазмы, 100 мкл 0,6М раствора H₂SO₄ и 800 мкл этилацетата и перемешивали на пробирочном вортексе MSV-3500 (Biosan, Латвия) при 2100 об/мин в течение 8 мин. Затем проводили разделение фаз на центрифуге SL 16L при 12000×g в течение 8 мин при 4 °С, отбирали верхнюю органическую фракцию в объеме 650 мкл и помещали в концентратор Concentrator plus/Vacufuge® plus (Eppendorf, США) для высушивания. Через 35 мин к сухому остатку добавляли 300 мкл 100%-го ацетонитрила для перерастворения. Далее пробирки помещали на пробирочный вортекс MSV-3500 и перемешивали при 2100 об/мин в течение 8 мин, после чего содержимое переносили в вials из бесцветного стекла для дальнейшего анализа.

Процедура пробоподготовки и извлечение ТС-13 из тканей мозга проводилась следующим способом. Исследуемые образцы головного мозга животных размораживали при комнатной температуре, затем продавливали через пресс с тонкими фильтрами и делали гомогенат с помощью стеклянного гомогенизатора с тефлоновым

пестиком. В пластиковые пробирки типа Эппендорф объемом 2 мл помещали 0,3 г навески ткани органа, добавляли 100 мкл 0,6М раствора H₂SO₄ и 800 мкл этилацетата, перемешивали на пробирочном вортексе MSV-3500 при 2100 об/мин в течение 8 мин. Затем проводили разделение фаз на центрифуге SL 16L при 12000×g в течение 8 мин при 4 °С, отбирали верхнюю органическую фракцию в объеме 650 мкл и помещали в концентратор Concentrator plus/Vacufuge® plus для высушивания. Через 35 мин к сухому остатку добавляли 300 мкл ацетонитрила (100 %) для перерастворения. Далее пробирки помещали на пробирочный вортекс MSV-3500 и перемешивали при 2100 об/мин в течение 8 мин, после чего содержимое переносили в вials из бесцветного стекла для дальнейшего анализа.

Условия хроматографического анализа

Количественное определение ТС-13 в биологических образцах животных проводили чувствительным, избирательным и точным методом ВЭЖХ с использованием УФ-детектора на базе жидкостного хроматографа LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония). Использовали насосы высокого давления для подачи подвижной фазы LC-20AD, автоинжектор SIL-20A и термостат колонки CTO-20A, колонку аналитическую Phenomenex Luna C18 5 мкм, 100×4,6 мм с предколоночным картриджем. Хроматографические данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Analyst (Agilent, Россия) в программе Multi Quant 2.1. Для проведения жидко-жидкостной экстракции применяли автоматический пробирочный встряхиватель MSV-3500 (BioSan, Латвия), для разделения фаз – центрифугу SL 16R (Thermo Fisher Scientific, США).

Хроматографический анализ выполняли в изократическом режиме с подвижной фазой состава: ацетонитрил (элюент Б) с добавлением формиатного буфера (10 мМ, раствор формиата аммония и муравьиной кислоты в бидистиллированной воде, pH 2,93) (элюент А) в соотношении 60:40 (по объему) при скорости потока элюента 0,55 мл/мин. Объем вводимой аликвоты образца составлял 10 мкл. Колонка термостатировалась при температуре 40 °С. Среднее время удерживания ТС-13 составило 3,24 ± 0,03 мин, общее время анализа – 7 мин.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики. Вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (C_v). Расчет фармакокинетических па-

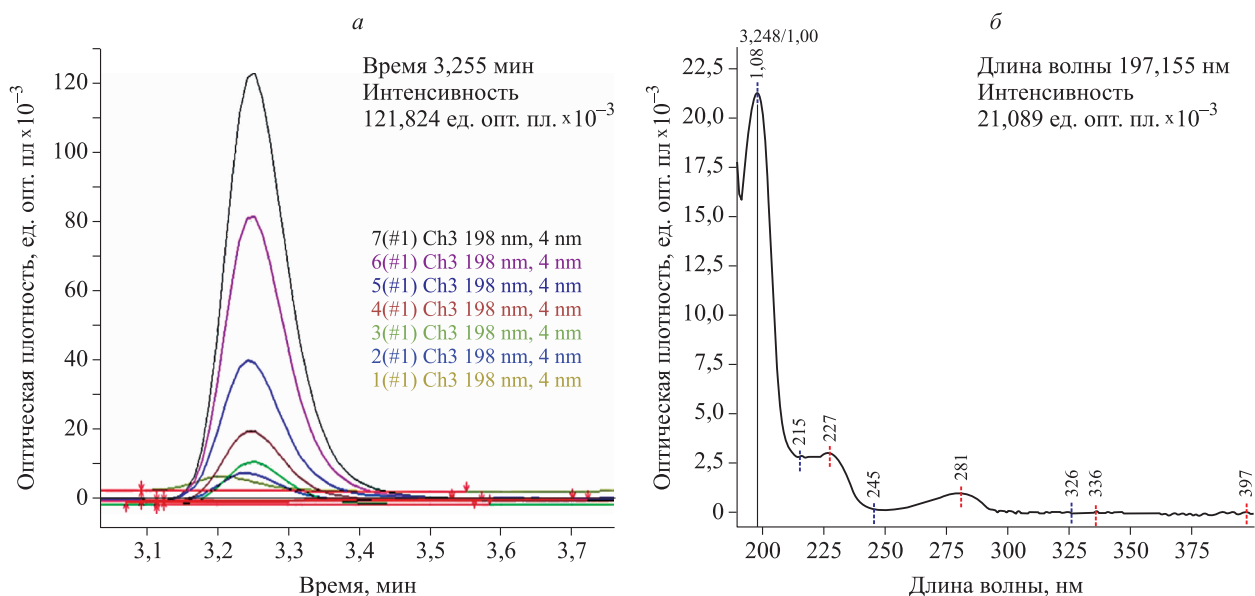


Рис. 1. Хромотограмма калибровочного образца ТС-13 (концентрация 1 мкг/мл) (а) и спектр соединения (б)
Fig. 1. Chromatogram of TS-13 calibration sample (concentration 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) (а) and spectrum of the compound (б)

раметров ТС-13 в тканях головного мозга крыс выполняли модельно независимым методом статистических моментов [12]. Рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: максимальное экспериментальное значение концентрации лекарственного средства в плазме крови (органе/ткани) после однократного введения субстанции ТС-13 – C_{max} ; объем распределения (степень захвата субстанции ТС-13 тканями из плазмы крови) – V_d ; общий (кажущийся) клиренс субстанции ТС-13 – CL ; площадь под экспериментальной кривой концентрации субстанции ТС-13 в плазме крови за исследуемый период – AUC_{0-t} ; площадь под кривой «произведение времени на концентрацию ТС-13» – $AUCM_{0-t}$; период полувыведения субстанции ТС-13 – $T_{1/2}$; время достижения максимальной концентрации – T_{max} ; среднее время удерживания субстанции ТС-13 в организме – MRT ; константа элиминации – k_{el} ; тканевая доступность – $f_{\text{тк}}$.

Результаты и их обсуждение

Методика количественного определения разработана нами впервые и валидирована перед исследованием [13]. Выбор оптимальной волны детекции ТС-13 обусловлен УФ-спектром исследуемого вещества (рис. 1, а), исходя из которого дальнейшие измерения проводили при длине волны 198 нм (рис. 1, б). Краткий обзор результатов валидации представлен в табл. 1. Градуировочные зависимости строили на основе регрессионного анализа результатов анализа ка-

либровочных образцов с концентрациями ТС-13 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 0,6, 1, 2, 4, 6 мкг/мл (линейная функция с весовым фактором $1/x^2$). Установлено, что расчетные значения калибровочных образцов соответствуют критериям приемлемости (обладают требуемой точностью и прецизионностью) в диапазоне концентраций от 0,05 до 6 мкг/мл, $R=0,9998$.

Результаты определения концентрации ТС-13 в плазме крови и головном мозге крыс после однократного внутрижелудочного введения представлены в табл. 2, усредненный фармакокинети-

Таблица 1. Результаты валидации количественного определения ТС-13 в плазме крови и органах крыс

Table 1. Results of validation of TS-13 quantitative determination in rat blood plasma and organs

Параметр	Значение
Коэффициент корреляции градуировочной зависимости, R	0,9998
Диапазон градуировочной зависимости, мкг/мл	0,05–6
Внутрисерийная правильность, % от номинальных значений	96,22–111,67
Внутрисерийные C_v , %	7,71–13,68
Межсерийная правильность, % от номинальных значений	101,11–108,44
Межсерийные C_v , %	8,51–12,18
Нижний предел количественного определения, мкг/мл	0,05

Таблица 2. Концентрация ТС-13 в плазме крови (нг/мл) и головном мозге крыс (нг/г ткани) после однократного внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг

Table 2. Concentration of TS-13 in rat blood plasma and brain (ng/ml) after a single intragastric administration at a dose of 100 mg/kg

Номер крысы	Время, ч								
	0	0,5	1	2	4	6	8	15	24
Плазма крови									
1	0	200,27	331,76	210,4	89,37	43,71	19,99	9,12	BQL
2	0	281,38	365,94	249,09	71,14	37,16	16,31	15,63	BQL
3	0	221,23	317,61	237,58	68,66	35,33	18,29	12,04	BQL
4	0	338,86	369,05	288,42	87,29	42,26	20,67	17,99	BQL
5	0	366,94	373,28	281,16	78,34	39,92	24,3	18,23	BQL
Головной мозг									
1	0	40,03	82,94	69,32	46,41	35,04	15,37	BQL	BQL
2	0	58,62	95,27	78,25	50,19	48,54	20,59	BQL	BQL
3	0	43,38	76,33	60,62	55,64	31,15	12,78	BQL	BQL
4	0	70,59	99,08	81,17	59,38	50,91	27,08	BQL	BQL
5	0	76,13	102,84	84,2	54,51	52,83	22,46	BQL	BQL

Примечание: BQL – значение ниже предела количественного определения.

ческий профиль – на рис. 2, усредненные фармакокинетические параметры в ткани мозга крыс – в табл. 3.

Результаты исследования показали, что после однократного введения *per os* ТС-13 в неизменном виде попадает в кровь, где его концентрация достигает максимального значения 351,53 нг/мл через 1 час после введения, затем постепенно

снижается и достигает недетектируемо низких значений после 15 ч. Среднее время удерживания ТС-13 составляет 7,94 ч, т.е. молекула ТС-13 находится в организме в неизменном виде достаточно длительное время. Медленное выведение субстанции из организма подтверждает и длительное время полувыведения (7,59 ч), и невысокая константа элиминации ($0,13 \text{ ч}^{-1}$), что при

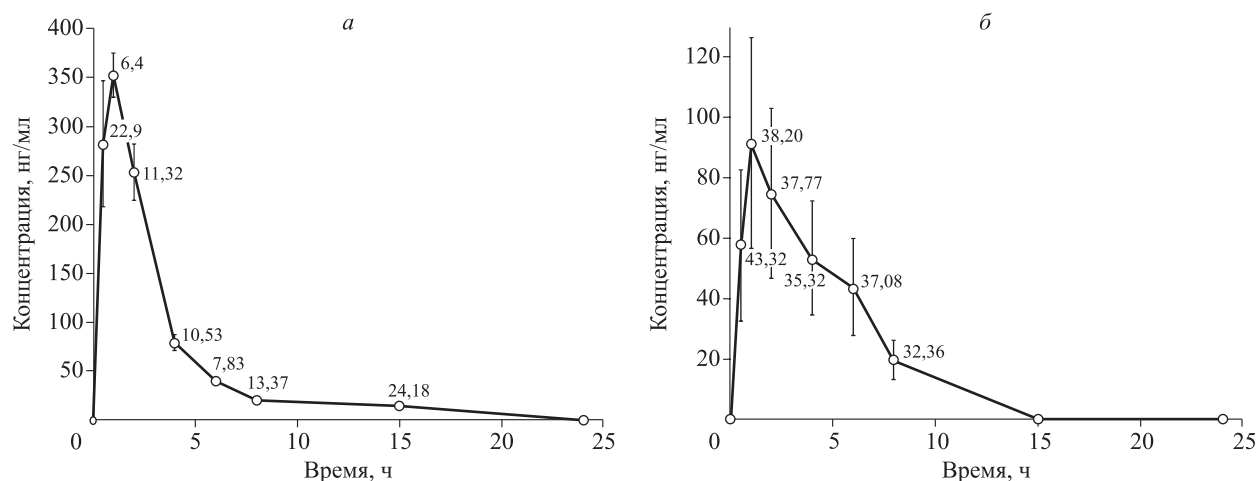


Рис. 2. Фармакокинетический профиль ТС-13 в плазме крови (а) и головном мозге (б) крыс (по пять животных на точку) после однократного внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, цифрами обозначены C_v

Fig. 2. Pharmacokinetic profile of TS-13 in rat blood plasma (a) and brain (б) after a single intragastric administration at a dose of 100 mg/kg. The results are presented as $M \pm SD$, numbers denote C_v

Таблица 3. Усредненные фармакокинетические параметры ТС-13 в плазме крови и в ткани мозга крыс после однократного внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг

Table 3. Averaged pharmacokinetic parameters of TS-13 in rat blood plasma and brain tissue after a single intragastric administration at a dose of 100 mg/kg

Параметр	Плазма крови	Головной мозг
$C_{\max}$	351,53 нг/мл	91,29 нг/г
V_d , л/кг		291,64
$f_{\text{тк}}$		0,32
MRT , ч	7,94	6,56
$T_{\max}$, ч	1	1
CL , л/(кг × ч)	40,1	32,7
k_{el} , ч ⁻¹	0,13	0,11
$T_{1/2}$, ч	7,59	6,43
AUC_{0-1} (нг × ч/мл)	517,25	401,82
$AUCM_{0-1}$ (нг × ч ² /мл)	2789,13	1968,91

высоком общем клиренсе (40,1 л/(кг×ч)) указывает на значительный захват ТС-13 тканями, его интенсивную биотрансформацию и слабую реабсорбцию ТС-13.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ТС-13 в неизменном виде проникает через гематоэнцефалический барьер, быстро поступая в головной мозг и достигая максимума концентрации в ткани мозга (91,29 нг/г) через 1 ч после введения, одновременно с пиком концентрации ТС-13 в плазме крови. Впоследствии содержание ТС-13 в ткани головного мозга постепенно снижается и не детектируется после 8 ч. Содержание соединения в ткани мозга невелико, что в совокупности с низкой тканевой доступностью (0,32) указывает на низкое сродство ТС-13 к ткани головного мозга. В то же время вещество достаточно медленно выводится из мозга: значение среднего времени удерживания составляет 6,56 ч, период полувыведения 6,43 ч, константа элиминации 0,11 ч⁻¹. Показатели элиминации ТС-13 из ткани мозга демонстрируют более быстрое выведение неизменного препарата из мозга, чем из организма в целом. Тканевой клиренс субстанции составляет 32,7 л/(кг×ч), что ниже общего (кажущегося) клиренса, но, тем не менее, это высокое значение, отражающее интенсивность мозгового кровообращения, а также выраженную биотрансформацию ТС-13 в головном мозге.

Заключение

После однократного внутрижелудочного введения крысам ТС-13 попадает в кровь, где по

меньшей мере часть его в неизменном виде детектируется уже через 30 мин, достигая максимальных значений через 1 ч и снижаясь до недетектируемого уровня через 15 ч. Это указывает на то, что для поддержания стабильной концентрации ТС-13 в плазме крови следует вводить вещество дважды в сутки. Схожая с кинетикой субстанции в крови картина характерна для головного мозга, где ТС-13 обнаруживается в меньших количествах и быстрее элиминируется. Остается открытым вопрос о распределении ТС-13 в тканях и органах, отличных от головного мозга, а также о биотрансформации вещества в организме. Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер и способен прямо воздействовать на структуры головного мозга, что, однако, не отменяет возможность и косвенного эффекта, опосредованного способностью изменять активность внутри- и межклеточных сигнальных систем.

Литература/References

1. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S., Prosenko A.E., Gusachenko O.N., Shklyayeva O.A., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Antioxidant and antiinflammatory activity of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds. *Biochemistry (Mosc.)*. 2007;72(6):644–651. doi: 10.1134/S0006297907060077
2. Гайнутдинов П.И., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Хольшин С.В., Кандалинцева 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. ж.* 2018;38(1):22–31. doi: 10.15372/SSMJ20180104
- Gainutdinov 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 to tumor cells. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(1):22–31. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180104
3. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Weisman N.Y., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E. Effect of phenol inducing the antioxidant responsive element on *Drosophila melanogaster* lifespan. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010;150(1):65–67. doi: 10.1007/s10517-010-1070-5
4. Menshchikova E.B., Wisman N.Y., Zenkov N.K., Tkachev V.O., Kandalintseva N.V. ARE-inducing phenol antioxidant TS-13 improves survival of *Drosophila melanogaster* in oxidative stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012;154(2):260–264. doi: 10.1007/s10517-012-1926-y

5. 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
6. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Kovner A.V., Khrapova M.V., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G. Synthetic phenolic antioxidant TS-13 suppresses the growth of Lewis lung carcinoma and potentiates oncolytic effect of doxorubicin. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019;166(5):646–650. doi: 10.1007/s10517-019-04410-6
7. Menshchikova E.B., Khrapova M.V., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Serykh A.E., Romakh L.P., Kandalintseva N.V. Protective effect of a new monophenolic antioxidant TS-13 in a mouse model of Parkinson's disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023;175(2):233–238. doi: 10.1007/s10517-023-05847-6
8. Khrapova M.V., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Romakh L.P., Serykh A.E., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. The toxicity of a new monophenolic synthetic inducer of Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system *in vitro* and *in vivo*. *Cell Tissue Biol.* 2023;17(3):299–305. doi: 10.1134/S1990519X23030069
9. 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
10. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. Ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачев. М.: Профиль, 2010. 358 с.
Manual for laboratory animals and alternative models in biomedical technologies. Eds. N.N. Karkishchenko, S.V. Grachev. Moscow: Profil, 2010. 358 p. [In Russian].
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
Guidelines for pre-clinical drug research. Ed. A.N. Mironov. Pt. 1. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. [In Russian].
12. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 192 с.
Miroshnichenko I.I. Basics of pharmacokinetics. Moscow: GEOTAR-MED, 2002. 192 p. [In Russian].
13. ОФС 1.1.0012.15. Валидация аналитических методик. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.: МЗ РФ, 2018. 276.
General pharmacopoeia article 1.1.0012.15. Validation of analytical methods. In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV edition. Vol. 1. Moscow, 2018. 276. [In Russian].

Сведения об авторах:

Храпова Марина Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Брюшинина Ольга Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7479-0733, e-mail: olga.brushinina@pharmso.ru
Зюзькова Юлия Геннадьевна, ORCID: 0000-0002-1400-8914, e-mail: yulya.zuzkova@pharmso.ru
Кандалинцева Наталья Валерьевна, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru
Меньщикова Елена Брониславовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Khrapova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Olga S. Bryushinina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7479-0733, e-mail: olga.brushinina@pharmso.ru
Yulia G. Zyuzkova, ORCID: 0000-0002-1400-8914, e-mail: yulya.zuzkova@pharmso.ru
Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru
Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Поступила в редакцию 26.07.2023

Принята к публикации 25.08.2023

Received 26.07.2023

Accepted 25.08.2023