



Перевозкина Маргарита Геннадьевна

**ТЕСТИРОВАНИЕ  
АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ  
ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ  
КИНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ**

Монография

Новосибирск  
2014

УДК 54+615

ББК 24+52.8

П26

Главный редактор:

*Дмитриева Н.В.*, кандидат медицинских наук, доктор психологических наук, профессор.

Рецензенты:

*Сидорова К.А.*, доктор биологических наук, профессор, директор Института биотехнологии и ветеринарной медицины Государственного аграрного университета Северного Зауралья, г. Тюмень;

*Козьминых В.О.*, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии естественнонаучного факультета Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета.

**Перевозкина М.Г.**

**П26** «Тестирование антиоксидантной активности полифункциональных соединений кинетическими методами»: — Монография. — Новосибирск: Изд. СибАК, 2014. — 240 с.

ISBN 978-5-4379-0368-1

Монография посвящена исследованию антиоксидантных свойств органических соединений различной структуры (фенолов, аминов, серосодержащих соединений) в процессе иницированного и каталитического окисления липидных субстратов, кинетики совместного ингибирующего действия синтетических и природных антиоксидантов. Книга основана на экспериментальном материале с непосредственным участием автора.

Издание предназначено для врачей, клинических фармакологов, исследователей в области медицины и фармакологии, аспирантов, студентов медицинских и биологических специальностей.

ББК 24+52.8

ISBN 978-5-4379-0368-1

© Перевозкина М.Г., 2014

© НП «СибАК», 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	6
<b>Глава 1.</b> Свободнорадикальное окисление липидов в присутствии антиоксидантов (обзор литературы).....	8
1.1. Направления практического применения антиоксидантов.....	8
1.2. Основы теории свободнорадикального окисления органических соединений.....	9
1.3. Кинетика и механизм действия ингибиторов.....	14
1.4. Состав, локализация и биологические функции липидов.....	21
1.5. Особенности кинетики и механизма окисления липидов.....	29
1.6. Представления о механизмах синергизма и антагонизма в совместном действии антиоксидантов.....	38
<b>Глава 2.</b> Материалы и методы.....	45
<b>Глава 3.</b> Моделирование процессов окисления липидов биомембран в присутствии антиоксидантов.....	61
3.1. Разработка кинетической модели экспрес- с-тестирования антиоксидантов.....	61
3.2. Тестирование антиоксидантных свойств традиционных лекарственных препаратов.....	74
<b>Глава 4.</b> Антиоксидантная активность бис-фенилтиолов при окислении мицеллярных субстратов.....	113

<b>Глава 5.</b> Кинетика окисления катализируемых субстратов в присутствии аскорбиновой кислоты и экстракта элеутерококка.....	124
<b>Глава 6.</b> Кинетика окисления метилолеата в присутствии новых производных салициловой кислоты.....	132
<b>Глава 7.</b> Антиоксидантная активность мексидола и бис-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]дисульфида (стабилизатор СО-4) в составе синергических смесей.....	145
<b>Глава 8.</b> Взаимосвязь химической структуры и ингибирующего действия производных фенозана при окислении метилолеата....	161
<b>Глава 9.</b> Кинетика совместного ингибирующего действия синтетических и природных антиоксидантов.....	179
<b>Глава 10.</b> Сравнительная оценка активности феноксильных радикалов антиоксидантов различного строения.....	198
<b>Заключение</b> .....	205
<b>Список литературы</b> .....	209

## ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени синтезировано и получило широкое применение значительное количество антиоксидантов. Многие из них применяются для стабилизации окисления топлива, смазочных масел, пластмасс, резинотехнических изделий. Особые требования предъявляются к ингибиторам окисления, применяемым в медицине, фармации и пищевой промышленности. Перечень нетоксичных, официально разрешенных к использованию антиоксидантов невелик. Наиболее широко используют дибунол (ионол) [36, 82, 215],  $\alpha$ -токоферол [10—13, 36, 40, 41, 117, 175, 188, 213, 220, 229, 236, 239, 240, 241, 294, 296, 322, 360, 362, 364, 365, 393],  $\beta$ -каротин [124, 130—132, 215, 279, 290, 327, 349, 353, 370, 371, 374, 386, 411], убихинон [53, 108, 137, 159, 168, 249, 272—274, 292, 306, 315, 316, 348, 354, 342], флавоноиды [272, 301].

Во всем мире происходит целенаправленный поиск эффективных ингибиторов окисления среди природных объектов: морского промысла [31], лекарственных растений [22, 79, 80], сапропелей [207] и др. Исследования подобного рода позволили открыть новые классы антиоксидантов, отыскать новые природные источники известных ингибиторов окисления. В последние годы широко исследуются в качестве потенциальных ингибиторов окисления природные пигменты:  $\beta$ -каротин [271], астаксантин [81, 124, 344], зеаксантин и др. Большинство структур, обнаруженных в результате скрининга природных объектов, в последующем получают синтетическим путем. Примером такого рода является убихинон (коэнзим Q<sub>10</sub>), который стал широко применяться в качестве лекарственного препарата, обеспечивающего функционирование в организме электронотранспортных цепей, влияющих на энергетические процессы [63, 121, 137, 302, 342, 348].

Ведется поиск перспективных антиоксидантов из числа традиционных лекарственных препаратов с целью расширения спектра их фармакологического действия. Создаются новые кинетические модели для тестирования антиоксидантной активности гидрофильных соединений в условиях, приближенных к биологическим средам.

Синтезируются ингибиторы нового поколения на основе модификации химической структуры известных соединений. В результате направленного синтеза получены новые антиоксиданты «гибридной» структуры, сочетающие в себе несколько фрагментов, независимо или синергически действующих на разные стадии сложного процесса окисления [70, 123, 148, 149, 170, 173, 192, 193].

Работы такого рода стали возможны на основе теории ингибирования процессов свободнорадикального окисления, знания закономерностей и механизма действия различных классов органических соединений.

Одним из направлений создания высокоэффективных ингибиторов окисления является поиск синергических смесей. Синергисты обеспечивают значительное усиление действия ингибитора, что позволяет применять его в меньшем количестве. В качестве синергистов природного происхождения исследуются фосфолипиды [44, 45, 215, 216, 335, 336], аминокислоты [403, 410], аскорбиновая кислота [286, 293, 326, 328, 365, 373, 385, 388, 404, 402]. Изучение кинетики и механизма взаимодействия антиоксидантов и синергистов разной природы представляет теоретический и практический интерес, поскольку позволяет создавать новые способы предотвращения окисления органических материалов. Эффекты антагонизма, возможные в действии новых синтетических антиоксидантов и компонентов клеточных мембран, необходимо учитывать при стабилизации окисления биологически активных липидов, при использовании антиоксидантов в качестве лекарственных средств.

Настоящая работа вносит вклад в развитие всех указанных направлений. В исследовании представлены результаты тестирования новых антиоксидантов, синтезированных разными известными отечественными школами: в Институте биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН (г. Москва), в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск).

Несмотря на существенные различия в структурах исследуемых нами синтетических антиоксидантов, их объединяет наличие одного или нескольких фенольных фрагментов разной степени экранированности, а также присутствие amino-, амидных, сульфидных групп или остатков аминспиртов (коламина, холина). Структура последних дополнительно включает заместители с разной длиной цепи алкильного радикала, включающего 1, 8, 10, 12, 16 углеродных атомов.

Кроме скрининга эффективности антиоксидантов, предпринят поиск синергических композиций с соединениями природного происхождения ( $\alpha$ -токоферолом и фосфолипидами), совместно локализованными в биологических мембранах. Обнаружение эффектов неаддитивности в действии новых антиоксидантов и природных соединений позволит учитывать их при стабилизации лабильных липидов природного происхождения.

*Монография*

*Перевозкина Маргарита Геннадьевна*

**ТЕСТИРОВАНИЕ  
АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ  
ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
КИНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ**

**Научное издание**

Подписано в печать 23.04.2014. Формат бумаги 60x84/16.  
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 15. Тираж 550 экз.

Издательство «СибАК»  
630075, г. Новосибирск, Залесского 5/1, оф. 605  
E-mail: mail@sibac.info

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного  
оригинал-макета в типографии Allprint  
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3