

УДК 547.943.7/541.127/128.24/577.161.6

КИНЕТИКА КАТАЛИТИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ МИЦЕЛЛЯРНЫХ СУБСТРАТОВ В ПРИСУТСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Перевозкина М.Г.

ФГБОУ ВПО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья»,
Тюмень, e-mail: mgperevozkina@mail.ru

Разработана кинетическая модель экспресс-тестирования антиоксидантной активности различных классов органических соединений в условиях, приближенных к биологическим средам. Показано, что скорость окисления модельных субстратов в водно-липидной среде в 1000 раз выше, чем в безводной среде. Подобраны оптимальные условия каталитического окисления эфиров высших ненасыщенных жирных кислот в водно-липидной среде в зависимости от природы и концентрации солей металлов переменной валентности и поверхностно-активного вещества. Впервые исследована антиоксидантная активность ряда лекарственных препаратов независимо от спектра их фармакологического действия в сравнении со стандартными антиоксидантами дибунолом и α -токоферолом в водно-липидных катализируемых субстратах. Получен ряд увеличения антиоксидантной активности лекарственных препаратов: фентоламин < салициловая кислота < новокаин < аллопуринол < парацетамол < коринфар < метилдофа < адреналин < α -токоферол < эмоксипин < капотен < осалмид < дибунол. Показано участие ингибиторов окисления в процессе разрушения гидропероксидов молекулярным путем.

Ключевые слова: осалмид, адреналин, метилдофа, α -токоферол, дибунол (ионол), антиоксидантная активность, каталитическое окисление, мицеллы

KINETICS OF CATALYTIC OXIDATION OF MICELLAR SUBSTRATES IN THE PRESENCE OF MEDICATIONS DIFFERENT PHARMACOLOGICAL ACTION

Perevozkina M.G.

State Agrarian University of Northern Trans-urals, Tyumen, e-mail: mgperevozkina@mail.ru

Developed kinetic model of rapid testing antioxidant activity of various classes of organic compounds in conditions close to biological environments. It is shown that the rate of oxidation of model substrates in the water-lipid environment 1000 times higher than in an arid environment. Optimal conditions for catalytic oxidation of esters of higher unsaturated fatty acids in water-lipid environment, depending on the nature and concentration of salts of metals of variable valence and surfactant. First investigated the antioxidant activity of certain drugs, regardless of the range of their pharmacological action, in comparison with standard antioxidants dibunol and α -tocopherol in water-lipid catalyzed substrates. Obtained a series of increasing the antioxidant activity of drugs: phentolamine < salicylic acid < novocaine < allopurinol < paracetamol < corinfar < methyl dopa < adrenaline < α -tocopherol < emoxipin < capoten < osalmid < dibunol. The participation of oxidation inhibitors in the process by molecular destroy hydroperoxides.

Keywords: osalmid, adrenaline, methyl dopa, α -tocopherol, dibunol (ionol), antioxidant activity, catalytic oxidation, micelles

В настоящее время антиоксиданты (АО) нашли широкое применение в медицине, в пищевой, косметической и химико-фармацевтической промышленности. Перечень официально разрешенных, нетоксичных АО невелик, преимущественно это природные соединения [2, 6]. Ведется поиск перспективных АО из числа традиционных лекарственных препаратов с целью расширения спектра их фармакологического действия. Создаются новые кинетические модели для тестирования антиоксидантной активности жирорастворимых и водорастворимых соединений в условиях, приближенных к биологическим средам.

Цель исследования – разработка кинетического способа тестирования антиоксидантной активности полифункциональных соединений в условиях каталитического окисления мицеллярных субстратов, приближенных к биологическим средам, изу-

чение антиоксидантной активности ряда лекарственных препаратов в сравнении с реперными антиоксидантами дибунолом (ионолом) и α -токоферолом.

Экспериментальная часть

Антиоксидантную активность (АОА) изучали волюмометрическим методом поглощения кислорода в модифицированной установке типа Варбурга при окислении модельного субстрата метиллинолеата (МЛ), этилолеата (ЭО) в присутствии триметицетилламоний бромид (ЦТМАБ) в качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ) $1 \cdot 10^{-3}$ М, с добавками раствора хлорида меди (II) в количестве $2 \cdot 10^{-3}$ М при $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$. Соотношение липидов и воды составляло 1:3, а общий объем пробы 4 мл [7]. Графическим методом определяли величину периода индукции (t_i), представляющую собой отрезок оси абсцисс, отсекаемый перпендикуляром, опущенным из точки пересечения касательных, проведенных к кинетической кривой. Эффективность торможения процесса окисления липидного субстрата определяли совокупностью реакций ингибитора и обозначали как

антиоксидантную активность, количественно определяемую по формуле $AOA = \tau_i - \tau_s/\tau_s$, где τ_s и τ_i – периоды индукции окисления субстрата в отсутствие и в присутствии исследуемого АО соответственно, сравнивали с действием ингибитора, принятого за стандарт. Из наклона кинетических кривых (КК) определяли начальную ($W_{нач}$) и максимальную (W_{max}) скорости окисления липидного субстрата с добавками АО. Скорость иницирования определяли уравнением $W_i = f[\ln H]/\tau_p$, где f – стехиометрический коэффициент ингибирования, $[\ln H]$ – концентрация ингибитора, τ_i – период индукции. В качестве стандартных ингибиторов использовали а-токоферол и дибунол, при этом концентрации АО были сравнимыми.

Кинетику накопления гидропероксидов в метилолеате (МО) и линолевой кислоте (ЛК) исследовали в условиях автоокисления методом обратного йодометрического титрования в среде хлорбензола при $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$.

Пример математической обработки экспериментальных данных

Полученные в процессе окисления липидных субстратов экспериментальные кинетические кривые описывались функциональными зависимостями методом наименьших квадратов.

Пример. Найдем наилучшее приближение методом наименьших квадратов. Для прямой $y = kx + b$ находим S такое, чтобы для n значений величина суммы квадратов отклонений $S = \sum_{i=1}^n (y_i - k \cdot x_i - b)^2$ была минимальной. Надо, другими словами, выбрать числа k и b так, чтобы величина S была наименьшей.

Для этого найдем частные производные для S по k и b и приравняем их нулю:

$$\frac{dS}{dk} = -2 \sum_{i=1}^n (y_i - k \cdot x_i - b) = 0$$

и

$$\frac{dS}{db} = 2 \sum_{i=1}^n (y_i - k \cdot x_i - b) \cdot (-1) = 0.$$

Получаем систему уравнений для определения чисел k и b :

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i - k \sum_{i=1}^n (x_i)^2 - b \sum_{i=1}^n x_i = 0; \\ \sum_{i=1}^n y_i - k \sum_{i=1}^n x_i - b \cdot n = 0. \end{cases}$$

Найдем k и b , для краткости обозначив

$$\begin{aligned} A_1 &= \sum_{i=1}^n x_i; & A_2 &= \sum_{i=1}^n (x_i)^2; \\ A_3 &= \sum_{i=1}^n y_i; & A_4 &= \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i. \end{aligned}$$

Перепишем систему в новом виде:

$$\begin{cases} A_2 \cdot k - A_1 \cdot b = A_4, \\ A_1 \cdot k + b \cdot n = A_3. \end{cases}$$

Решаем:

$$\begin{aligned} k &= \frac{n \cdot A_4 - A_3 \cdot A_1}{n \cdot A_2 - (A_1)^2}; \\ b &= \frac{A_3 \cdot A_2 - A_4 \cdot A_1}{n \cdot A_2 - (A_1)^2}. \end{aligned}$$

В нашем случае нужно подобрать степенную функцию $y = ax^m$. Сведем задачу к более простой. Для этого логарифмируем обе части формулы: $\lg y = m \lg x + \lg a$.

Вводя новые переменные $z = \lg y$ и $u = \lg x$, получаем **линейную зависимость** $z = mu + \lg a$, обрабатывая ее описываемым выше методом наименьших квадратов, находим искомые степень m и коэффициент a . Таким образом, задача **сводится к линейной**.

Находим $\ln t$, $\ln V$, $\ln^2 \ln tV$ и сводим в табл. 1. Подсчитывая суммы этих величин, находим A_1, A_2, A_3, A_4 .

Таблица 1

Параметры кинетических кривых, полученные методом наименьших квадратов

t	V	$\ln t$	$\ln V$	$(\ln t)^2$	$\ln t \ln V$	$V = 0,06t^{1,20}$	$V = 0,05t^{1,24}$
10	1	2,302585	0	5,301898	0	0,950936	0,87749
20	2	2,995732	0,693147	8,974412	2,076483	2,184677	2,078764
30	3,2	3,401197	1,163151	11,56814	3,956105	3,553831	3,442791
40	4,5	3,688879	1,504077	13,60783	5,54836	5,01907	4,924571
50	6	3,912023	1,791759	15,30392	7,009404	6,560172	6,500561
60	8	4,094345	2,079442	16,76366	8,51395	8,164559	8,155936
70	10	4,248495	2,302585	18,04971	9,782522	9,82356	9,880384
80	12	4,382027	2,484907	19,20216	10,88893	11,53079	11,66626
90	14	4,49981	2,639057	20,24829	11,87526	13,28135	13,50763
100	16	4,60517	2,772589	21,20759	12,76824	15,07132	15,39976
110	17,8	4,70048	2,879198	22,09452	13,53362	16,8975	17,33875
120	19,8	4,787492	2,985682	22,92008	14,29393	18,75723	19,32133
130	21,7	4,867534	3,077312	23,69289	14,97892	20,64825	21,34472
140	23,5	4,941642	3,157	24,41983	15,60077	22,56861	23,40653
150	25,6	5,010635	3,242592	25,10647	16,24745	24,51663	25,50465
160	27,5	5,075174	3,314186	25,75739	16,82007	26,49081	27,63725
Σ		67,51322	36,08669	294,2188	163,894		
		A_1	A_2	A_3	A_4		

Вычисляем степень наилучшего приближения

$$m = \frac{n \cdot A_4 - A_3 \cdot A_1}{n \cdot A_2 - (A_1)^2} = 1,244272,$$

где n – количество измерений с ненулевым V (в данном случае $n = 16$)

Вычисляем

$$\ln a = \frac{A_3 \cdot A_2 - A_4 \cdot A_1}{n \cdot A_2 - (A_1)^2} = -2,994881,$$

отсюда $a = e^{-2,994881} = 0,050043$.

Следовательно, наилучшее приближение $V = 0,05t^{1,24}$.

Подсчитаем квадратичное отклонение S_1 для найденной методом последовательного перебора функции $V = 0,06t^{1,20}$ и S_2 для функции $V = 0,05t^{1,24}$, найденной методом наименьших квадратов и построим график.

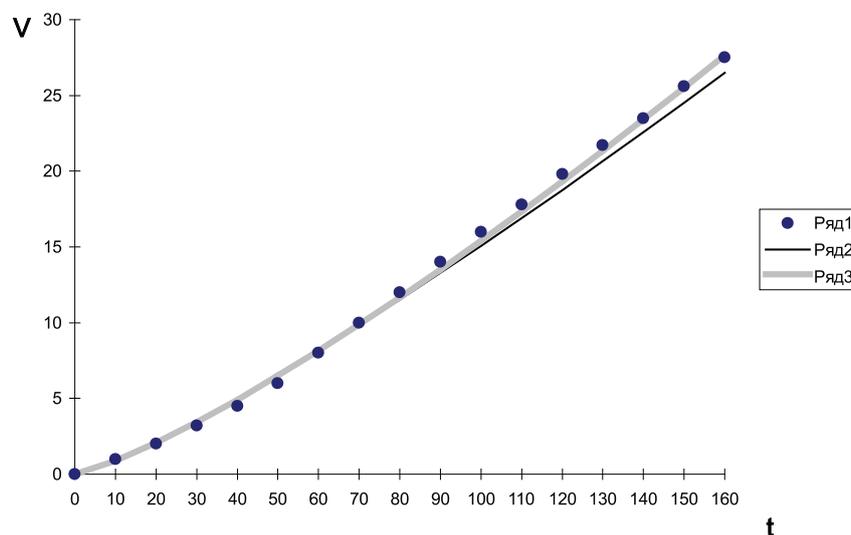


Рис. 1. Кинетические параметры, полученные методом наименьших квадратов (Ряд 3, $S_2 = 1,86$); полученные методом последовательного перебора функции (Ряд 2, $S_1 = 8,46$); точками (Ряд 1) обозначены исходные данные

Для выбора оптимальной добавки ЦТМАБ исследовали диапазон концентраций (10^{-4} – 10^{-2}) М. Концентрация ПАВ $1 \cdot 10^{-3}$ М оказалась оптимальной, дальнейшее её повышение приводило к снижению скорости окисления. Указанную концентрацию детергента, обеспечивающую наибольшую скорость реакции, можно рекомендовать для использования в гетерогенных моделях окисления. Методом Ребиндера и рефрактометрическим методом была оценена критическая концентрация мицеллообразования ЦТМАБ ($1,0 \pm 0,2$) 10^{-3} М, что соответствовало кинетическим данным. Аналогичные закономерности наблюдались при окислении этилолеата. На основе проведенных исследований была предложена новая кинетическая модель экспресс-тестирования

Результаты исследования и их обсуждение

С целью выбора эффективных катализаторов на процесс окисления липидных субстратов было изучено влияние солей переходных металлов: FeSO_4 , FeCl_3 , NiCl_2 , CoCl_2 , CuCl_2 в широком диапазоне концентраций (10^{-6} – 10^{-1} М) в водно-эмульсионной среде. Установлено, что скорость окисления метиллинолеата в присутствии хлорида меди была выше в 5 раз по сравнению с добавками солей других металлов и при концентрации $2 \cdot 10^{-3}$ М составляла $(2,6 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$ М·с $^{-1}$ (рис. 2). Показано, что скорость каталитического окисления МЛ выше в 1000 раз, чем в безводной среде в присутствии $6 \cdot 10^{-3}$ М азо-бис-изо-бутиронитрила (АИБН), которая в наших экспериментах составляла $(2,6 \pm 0,3) 10^{-7}$ М·с $^{-1}$.

антиоксидантов: модельный субстрат содержит эфиры высших ненасыщенных жирных кислот, $2 \cdot 10^{-3}$ М хлорида меди (II) и $1 \cdot 10^{-3}$ М ЦТМАБ в конечной концентрации, соотношение липиды – вода 1:3.

Механизм каталитического окисления липидов в водно-эмульсионной среде сводится к следующему. В присутствии ЦТМАБ формируются мицеллы. Добавки катионного ПАВ усиливают мицеллообразование, при этом катионы внедряются в промежутки между углеводородными «хвостами» с образованием двойного электрического слоя. С выработкой свободных радикалов высших жирных кислот катионы катализатора имеют доступ к гидрофобным хвостам субстрата.

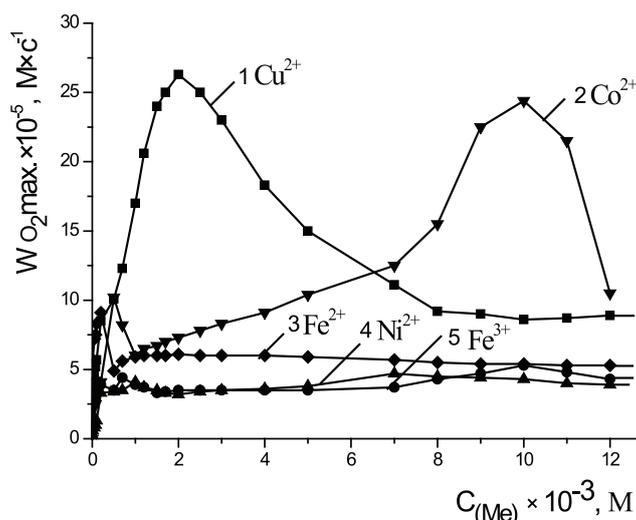
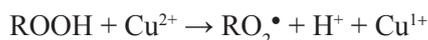
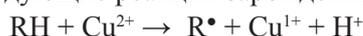
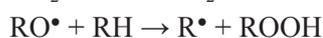
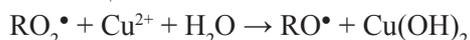


Рис. 2. Зависимость стационарных скоростей окисления метиллинолеата в присутствии солей катализаторов от их концентраций, М:
 1 – CuCl_2 ; 2 – CoCl_2 ; 3 – Fe_2SO_4 ; 4 – NiCl_2 ; 5 – FeCl_3 , $1 \cdot 10^{-3}$ М ЦТМАБ, $t = 60^\circ\text{C}$

В присутствии катализатора известны следующие реакции зарождения цепей [4]:



Возможно участие катализатора в продолжении цепей:



Новая кинетическая модель экспресс-тестирования антиоксидантной активности была изучена на примере 15 соединений в зависимости от концентрации ($1 \cdot 10^{-8}$ – $1 \cdot 10^{-1}$) М и структуры, без учета спектра их фармакологического действия. Ряд производных фенола составили: салициловая кислота, парацетамол, осалмид. Ряд производных пирокатехина представляли: адреналин, метилдофа. В качестве гетероциклических производных использовались: фентоламин, аллопуринол, эмоксипин. В составе аминов исследовали: новокаин, коринфар. В качестве серосодержащего соединения изучали капотен. Реперными АО послужили а-токоферол и дибунол, полупродуктами – фенол, пирокатехин.

В соответствии с теорией [5], ингибиторы условно делятся на сильные и слабые. Сильные ингибиторы эффективно тормозят окисление, участвуя только в реакциях обрыва цепей. Кинетика такого процесса характеризуется периодом полного торможения, аутоускорением и достижением максимальной скорости. Слабые ингибиторы способны не только обрывать цепи, но из-за высокой активности своих радикалов участвовать в ре-

акциях продолжение цепей. Кинетика такого процесса характеризуется отсутствием периода полного торможения, достаточно высокими начальными скоростями, аутоускорением на определенном уровне окисления, достижением максимальной скорости.

Для доказательства свободнорадикального механизма каталитического окисления липидного субстрата использован метод ингибиторов. Проведено исследование закономерностей окисления модельного субстрата (МЛ, ЭО) в присутствии добавок стационарных ингибиторов окисления дибунола и а-токоферола. По результатам эксперимента рассчитаны кинетические параметры окисления субстратов.

Установлен идентичный характер кинетических кривых окисления ЭО в растворе хлорбензола в присутствии $6 \cdot 10^{-3}$ М инициатора АИБН и водно-липидной системе в присутствии $2 \cdot 10^{-3}$ М хлорида меди (II) при различных концентрациях дибунола. Показано, что дибунол проявлял себя как сильный ингибитор: наблюдался период полного торможения, период аутоускорения и достижение максимальной скорости окисления. Периоды индукции увеличивались пропорционально увеличению концентрации дибунола. По наклону прямой в координатах t , $[\text{InH}]$ была рассчитана скорость иницирования в обеих системах, получены значения $6,2 \cdot 10^{-8}$ и $6,7 \cdot 10^{-5}$ М \cdot с $^{-1}$ в безводной и водно-липидной системе соответственно. Сравнение максимальных скоростей окисления ЭО при $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ в безводной и водно-липидной средах равных $1,3 \cdot 10^{-7}$ и $1,4 \cdot 10^{-4}$ М \cdot с $^{-1}$, соответствовало различию скоростей иницирования ~ в 1000 раз.

Известно, что α -токоферол характеризуется высокой константой скорости реакции с пероксильными радикалами $k_7 = (3,3-3,5) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ [3], что на два порядка превышает аналогичные константы скорости для дибунла $k_7 = 1,40 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$. Между тем вопрос о роли α -токоферола в биомембранах далек от своего решения. Известен сложный механизм действия α -токоферола в безводных углеводородных и липидных субстратах, его участие не только в реакциях обрыва цепей, но и реакциях продолжения цепей и распаде гидропероксидов. Последние реакции приводят к снижению антиоксидантной активности α -токоферола. Анализ кинетических кри-

вых окисления этилолеата с добавками АО показал существенные отличия механизма действия α -токоферола от дибунла в зависимости от концентраций. С увеличением концентрации α -токоферола наблюдалась инверсия антиоксидантного действия (рис. 3), при этом увеличивалась максимальная скорость окисления. Причиной ускорения процесса может быть комплексообразование ОН-группы α -токоферола с катионами меди. В процессе окисления α -токоферол образует достаточно активные токофероксильные радикалы (In^\cdot), способные участвовать в побочных реакциях продолжения цепей с молекулами субстрата (RH) [3]:

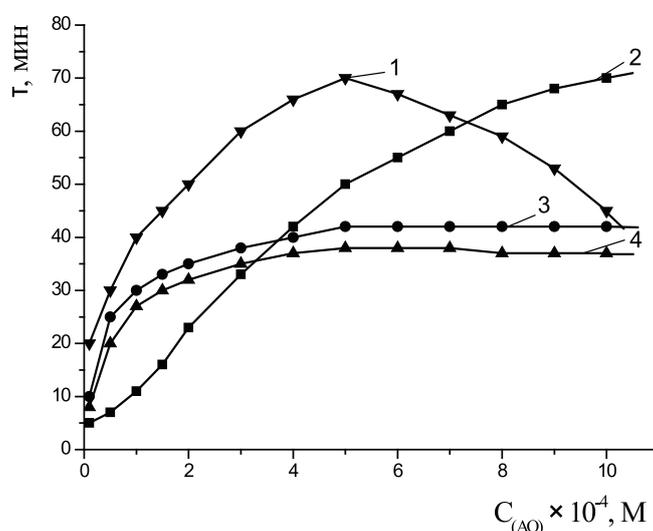
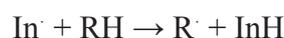
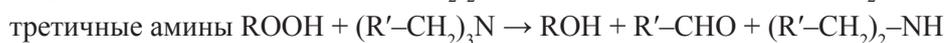


Рис. 3. Зависимости периода индукции от концентрации АО: 1 – α -токоферол; 2 – пирокатехин; 3 – адреналин; 4 – метилдофа; $2 \cdot 10^{-3} \text{ M CuCl}_2$, субстрат окисления – этилолеат, $t = 60^\circ \text{C}$

В качестве аминифенолов в настоящей работе были изучены производные пирокатехина: адреналин и метилдофа.

Известно [1], что аминоксодержащие соединения способствуют разрушению гидропероксидов с образованием молекулярных продуктов согласно схеме:



Скорость реакции падает в ряду: третичные > вторичные > первичные.

Пирокатехин существенно тормозил окисление этилолеата только при концентрациях $1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ и выше. При концентрации пирокатехина $1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ происходило ускорение, а при концентрации $1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ – замедление процесса, наблюдался период индукции, период аутоускорения и достижения максимальной скорости окисления (рис. 3, табл. 2). Вероятно, ускорение процесса обусловлено активацией катализа-

тора за счет комплексообразования с солями меди. При концентрации пирокатехина $1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ его соотношение с катализатором составляет 5:1. В этих условиях большая часть пирокатехина не задействована в комплексообразовании и проявляет антиоксидантную активность. Кинетические кривые с добавками адреналина и метилдофа принимали другой характер: наблюдались небольшие периоды индукции и снижение

максимальной скорости процесса окисления в 3–6 раз по сравнению с контролем. Такой характер КК предполагает подавление антиоксидантных свойств фенольного гидроксила за счет образования хелатных комплексов с катионами меди (II) и проявление ингибирующего эффекта только за счет аминогруппы. Снижение начальной скорости окисления указывает на участие соединений в реакциях обрыва цепей. Снижение максимальной скорости окисления (табл. 2) может свидетельствовать об участии соединений в реакциях с гидропероксидами с образованием молекулярных продуктов. На рис. 3 показаны зависимости периодов индукции антиоксидантов от их концентраций: наблюдалась экстремальная зависимость с максимумом в $5 \cdot 10^{-4}$ М для а-токоферола, для пирокатехина периоды индукции возрастали практически линейно

с увеличением концентрации соединения, периоды индукции адреналина и метилдофа возрастали до $5 \cdot 10^{-4}$ М и в этом промежутке концентрации не изменялись.

Осалмид проявлял высокую антиоксидантную активность по сравнению с фенолом, салициловой кислотой и парацетамолом в соизмеримых концентрациях (рис. 4). Высокая ингибиторная активность осалмида обусловлена акцепторным характером заместителя в пара-положении, наличием р-р-сопряжения между амино-группой и фенолом. В парацетамоле донорный заместитель содержится в пара-положении. В салициловой кислоте антиоксидантная активность может снижаться за счет акцепторного характера карбоксильной группы. Исследуемые добавки осалмида и парацетамола уменьшали начальную и максимальную скорости окисления в 2–5 раз по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 2

Кинетические параметры окисления этилолеата и метиллинолеата в водно-липидной среде в присутствии $C_{(CuCl_2)} = 2 \cdot 10^{-3}$ М, $C_{(AO)} = 1 \cdot 10^{-3}$ М, $t = 60^\circ\text{C}$

№ п/п	Название антиоксиданта	τ_i , мин	$W_{нач} \cdot 10^{-5}, \text{M} \cdot \text{c}^{-1}$	$W_{max} \cdot 10^{-5}, \text{M} \cdot \text{c}^{-1}$
1	Контроль ЭО	15	7,5	14,0
2	Фенол	50	2,5	4,0
3	Салициловая кислота	35	5,1	11,9
4	Парацетамол	40	2,5	3,1
5	Осалмид	350	0,6	2,7
6	Пирокатехин	70	5,1	14,2
7	Адреналин	40	2,1	4,5
8	Метилдофа	35	3,4	5,1
9	Фентоламин	20	6,8	13,8
10	Аллопуринол	70	3,5	5,5
11	Эмоксипин	55	1,0	3,5
12	Новокаин	50	6,5	7,6
13	Коринфар	50	3,9	5,0
14	Дибунол	600	1,0	8,0
15	а-Токоферол	45	4,3	16,8
16	Контроль МЛ	5	14,4	26,3
17	Капотен*	45	3,6	17,1

Примечание: * – субстрат окисления метиллинолеат.

Общим в эффекте всех аминов и аминифенолов является снижение максимальной скорости процесса пропорционально увеличению концентрации. Различие в эффекте состоит в том, что в присутствии одних аминов при различных концентрациях происходит окисление без периода индукции и периода аутоускорения. В присутствии других аминов наблюдаются периоды индукции и периоды аутоускорения. К аминам первой группы относятся новокаин, парацетамол, фентоламин. К аминам второй группы от-

носятся адреналин, метилдофа, эмоксипин, аллопуринол, коринфар. Идентичный характер эффекта аминов и аминифенолов свидетельствует о том, что активность фенольного гидроксила полностью подавлена, возможно, за счет образования хелатов с катионами меди (II). Низкая АООА фентоламина может быть обусловлена нарушением сопряжения из-за объемного заместителя в положении 3. В эмоксипине в положении 2 и 4 по отношению к гидроксилу расположены донорные алкильные заместители.

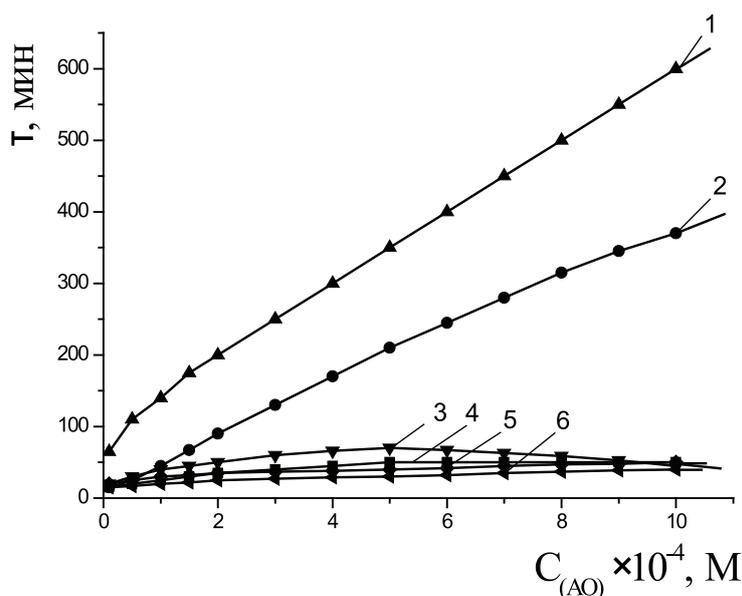
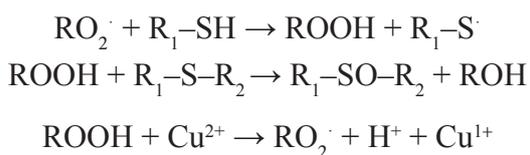


Рис. 4. Зависимости периода индукции от концентрации антиоксидантов в водно-липидной среде: 1 – дибунол; 2 – осалмид; 3 – α -токоферол; 4 – фенол; 5 – парацетамол; 6 – салициловая кислота; $2 \cdot 10^{-3}$ M CuCl_2 , субстрат окисления – этилолеат, $2 \cdot 10^{-3}$ M CuCl_2 , $t = 60^\circ\text{C}$

Капотен – производное пролина с отдаленной боковой меркаптогруппой. Химическая структура капотена позволяет прогнозировать его ингибирующую активность за счет разрушения гидропероксидов меркаптогруппой или хелатирования катализатора. Все добавки капотена тормозили процесс окисления. Снижение скорости окисления под влиянием капотена обусловлено его конкурентным участием с катализатором в молекулярном распаде гидропероксидов:



Для подтверждения гипотезы о возможном разрушении гидропероксидов под действием АО были проведены эксперименты по тестированию кинетики накопления гидропероксидов (ROOH) с добавками в частично окисленный субстрат (время эксперимента 8 часов) каждого из исследуемых АО. После внесения ингибитора в течение первого часа наблюдалось снижение концентрации гидропероксидов, в контрольном опыте ROOH продолжали накапливаться. Установлено, что все исследуемые соединения способствовали разрушению гидропероксидов на 50–75%. Таким образом, указанные методы адекватно оценивают свойства исследуемых соединений и позволяют полагать, что разрушение гидропероксидов под их действи-

ем осуществлялось нерадикальным путем, поскольку вторичного инициирования процесса не наблюдалось.

Выводы

1. Разработана кинетическая модель экспресс-тестирования антиоксидантов в водно-липидной каталитической среде, выбраны оптимальные концентрации катализатора и поверхностно-активного вещества.

2. Получен ряд каталитической активности солей металлов переменной валентности: $\text{Cu}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Ni}^{2+}$.

3. Показан идентичный механизм действия стационарного антиоксиданта дибунла при окислении безводных и водно-эмульсионных липидных субстратов.

4. Получен ряд увеличения антиоксидантной активности лекарственных препаратов: фентоламин < салициловая кислота < новокаин < аллопуринол < парацетамол < коринфар < метилдофа < адреналин < α -токоферол < эмоксипин < капотен < осалмид < дибунол.

5. Показана возможность полифункциональных соединений снижать максимальную скорость окисления в 2–6 раз по сравнению с контролем.

6. Установлено, что полифункциональные соединения в процессе окисления способны разрушать гидропероксиды молекулярным путем. Вероятно, что способность разрушения гидропероксидов связана с наличием amino-, амидной или меркаптогруппы.

7. Установлено, что синтетический ингибитор окисления дибунол в водно-липидной среде превосходит по своему действию природный антиоксидант а-токоферол.

8. Выявлены слабые антиоксидантные свойства у адреналина и метилдофа в водно-липидных катализируемых субстратах, уступающие пирокатехину.

Список литературы

1. Антоновский В.Л. Органические перекисные инициаторы. – М.: Химия, 1972. – 448 с.
2. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина А.М. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М.: Наука, 1975. – 214 с.
3. Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г. Роль токоферолов в пероксидном окислении липидов биомембран // Биологические мембраны. – 1998. – Т. 15, № 2. – С. 137–167.
4. Владимиров Ю.А., Сулова Т.Б., Оленев В.И. Митохондрии. Транспорт электронов и преобразование энергии. – М.: Наука, 1976. – 109 с.
5. Денисов Е.Т. Элементарные реакции ингибиторов окисления // Успехи химии. – 1973. – Т. 42. – вып. 3. – С. 361–390.
6. Коган А.Х., Сыркин А.Л., Дриничина С.В. Кислородные свободнорадикальные процессы в патогенезе ишемической болезни сердца и перспективы применения антиоксиданта Q10 (убихинона) для их коррекции // Кардиология. – 1997. – № 12. – С. 62–70.
7. Ушкалова В.Н., Перевозкина М.Г., Барышников Э.В. Разработка способа тестирования средств антиоксидантотерапии // Свободно-радикальное окисление липидов в эксперименте и клинике. – Тюмень, Из-во Тюм.ГУ, 1997. – С. 77–82.

References

1. Antonovskij V.L. Organicheskie perekisnye iniciatory. Moscow: Chemistry, 1972. 448 p.
2. Burlakova E.B., Alesenko A.V., Molochkina A.M. Bioantioksidanty v luchevom porazhenii i zlokachestvennom roste. Moscow: Nauka, 1975, 214 p.
3. Burlakova E.B., Krashakov S.A., Khrapova N.G. Rol' tokoferolov v peroksidnom okislenii lipidov biomembran // Biologicheskie membrany, 1998, Vol.15, no. 2, pp. 137–167.
4. Vladimirov Y.A., Suslova T.B., Olenev V.I. Mitohondrii. Transport jelektronov i preobrazovanie jenergii. Moscow: Nauka, 1976, 109 p.
5. Denisov E.T. Jelementarnye reakcii ingibitorov okislenija // Uspekhi khimii, 1973, Vol.42, no. 3, pp. 361–390.
6. Kogan A.H., Syrkin A.L., Drinitsina S.V. Kislorodnye svobodnoradikal'nye processy v patogeneze ishemicheskoj bolezni serdca i perspektivy primenenija antioksidanta Q10 (ubihinona) dlja ih korrekcii // Kardiologija, 1997, no. 12, pp. 62–70.
7. Ushkalova V.N., Perevozkina M.G., Baryshnikov E.V. Razrabotka sposoba testirovanija sredstv antioksidantoterapii // Svobodno-radikal'noe okislenie lipidov v jeksperimente i klinike. Tyumen, Izdat. Tjumenskogo gos. Un-ta, 1997, pp. 77–82.

Рецензенты:

Ерёмин Д.И., д.б.н., профессор кафедры почвоведения и агрохимии, ФГБОУ ВПО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья», г. Тюмень;

Грехова И.В., д.б.н., профессор кафедры общей химии, ФГБОУ ВПО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 21.01.2014.