

МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н. Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ АНТИОКСИДАНТОВ

СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ И АНТИОКСИДАНТЫ В ХИМИИ, БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Материалы всероссийской конференции с международным участием,
посвященной 75-й годовщине со дня рождения профессора
Александра Евгеньевича Просенко
(Новосибирск, 19–20 мая 2022 г.)

УДК 547(063)
ББК 24.2я43
С25

Печатается по решению
Редакционно-издательского совета
ФГБОУ ВО «НГПУ»

Р е д а к ц и о н н а я к о л л е г и я

Н. В. Кандалинцева, д-р хим. наук, зав. кафедры химии ФГБОУ ВО «НГПУ»;
О. И. Просенко, канд. хим. наук, доц. кафедры химии ФГБОУ ВО «НГПУ»;
В. В. Бутаков, ст. преп. кафедры химии ФГБОУ ВО «НГПУ»;
Т. К. Багавиева, ст. преп. кафедры химии ФГБОУ ВО «НГПУ»;
И. А. Емельянова, асс. кафедры химии ФГБОУ ВО «НГПУ»

С25 **Свободные** радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине : материалы всероссийской конференции с международным участием, посвященной 75-й годовщине со дня рождения профессора Александра Евгеньевича Просенко (Новосибирск, 19–20 мая 2022 г.) / редакционная коллегия : Н. В. Кандалинцева [и др.] ; Министерство просвещения Российской Федерации, Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирский институт антиоксидантов. – Новосибирск : Изд-во НГПУ, 2022. – 164 с. – Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-00104-871-8

В сборнике представлены тезисы и тексты докладов выступлений участников Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 75-й годовщине со дня рождения профессора Александра Евгеньевича Просенко.

Материалы сборника могут представлять интерес для широкого круга специалистов, работающих в области химии, биологии и медицины, а также студентов, аспирантов и преподавателей вузов.

УДК 54(063)
ББК 24.2я43

ISBN 978-5-00104-871-8

© Оформление. ФГБОУ ВО «НГПУ», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	8
<i>Адельшина Е. Б., Просенко О. И., Кандалинцева Н. В.</i>	
Александр Евгеньевич Просенко: научное наследие	9
<i>Аннакулов А., Брезгина А. С., Пинко П. И.</i> Синтез и антиоксидантная активность полиядерных фенольных антиоксидантов на основе гидрохинона	17
<i>Антипин А. В., Грабовский С. А.</i> Антиоксидантные свойства земляничного фуранона.....	19
<i>Ахметшина Е. С., Хурсан С. Л.</i> Гомодесмотический метод определения энтальпий образования свободных оксильных радикалов	21
<i>Багавиева Т. К., Качалова Г. С.</i> Включение темы «природные и синтетические антиоксиданты» в раздел «биологически активные вещества» школьного курса органической химии.....	23
<i>Бондаренко С. Д., Михина П. А., Балакина А. А., Мищенко Д. В., Тараканов П. А.</i> Низкосимметричные трибензопорфиразины – перспективная платформа для создания агентов тераностики.....	25
<i>Будаговская Н. В.</i> Быстрые ответные реакции растений на действие антиоксидантов.....	28
<i>Бутаков В. В.</i> Оценка констант кислотной диссоциации фенолов вольтамперометрическим и расчетным методами.....	29
<i>Варламов В. Т.</i> Влияние цепной реакции хиноидных соединений с тиолами на активность тиолов как биоантиоксидантов	30
<i>Васильева Е. Ю., Олейник А. С., Просенко О. И., Сотник Ю. А., Лошенко В. И., Сахаров А. В.</i> Исследование антиоксидантной активности растительных экстрактов <i>Lithospermum erythrorhizon</i>	33
<i>Веригина А. А., Пинко П. И., Хомченко А. С., Степанова Т. С.</i> Синтез и антиоксидантная активность додецилтиометильных производных на основе 4-(2-гидроксиэтил)- и 4-(2-гидроксипропил)фенолов	35
<i>Галкина О. В., Ветровой О. В., Сариева К. В., Ещенко Н. Д., Красовская И. Е.</i> Влияние тяжелой гипоксии на hiF1-опосредованные механизмы антиоксидантной защиты в гиппокампе крыс	36
<i>Волков В. А., Сажина Н. Н., Малютин И. Г.</i> Физико-химические основы использования фотометрических и люминесцентных модельных систем для анализа антиоксидантной активности плазмы крови	38

<i>Воронков М. В., Цивилева О. М., Романова В. С., Волков В. А.</i> Регуляторы роста и окислительного метаболизма лекарственных базидиальных грибов на основе солюбилизованных форм фуллерепа С ₆₀	41
<i>Гераскевич А. В., Короткова Е. И.</i> Электрохимическое определение гидроксильных радикалов в биологических объектах	44
<i>Грабовский С. А., Антипин А. В., Андрияшина Н. М.</i> Реакционная способность производных 5-аминоурацила с пероксильными радикалами	45
<i>Гришанова А. Ю., Клюшова Л. С., Кандалицева Н. В.</i> Антиоксидантная активность новых S- и Se-содержащих аналогов фенозана калия против H ₂ O ₂ -индуцированной цитотоксичности в опухолевых клетках	47
<i>Гумарова К. Р., Брезгина А. С., Пинко П. И.</i> Синтез и изучение антиоксидантной активности фенозана-28.....	49
<i>Гутрова Е. И.</i> Патогенетическое значение процессов свободнорадикального окисления в развитии лучевого цистита у женщин, получивших сочетанную радиационную терапию локализованного рака шейки матки 2 стадии	50
<i>Денисова Т. Г., Денисов Е. Т.</i> Энергия диссоциации O–H-связи в природных фенолах.....	53
<i>Добрынин С. А., Журко И. Ф., Кирилюк И. А.</i> Новый подход к получению пространственно затрудненных нитроксильных радикалов пирролидинового ряда	56
<i>Друккер Н. А., Селютина С. Н., Крукиер И. И., Левкович М. А.</i> Активность антиоксидантных ферментов у беременных женщин с плацентарной недостаточностью.....	57
<i>Емельянова И. А., Ягунов С. Е., Кандалицева Н. В.</i> Синтез и антиоксидантная активность (додецилсульфанил)метильных производных гидрохинона	60
<i>Ефремов Р. В., Ягунов С. Е.</i> Новые способы модификации каликс[4]резорцинаренов сульфанилметильными группами.....	61
<i>Журавлева Л. А., Крайник В. В.</i> Исследование эффективности ингибиторов в структурированных водно-липидных системах.....	63
<i>Забабурина А. П., Емельянова И. А., Ягунов С. Е., Кандалицева Н. В.</i> Синтез серосодержащих производных изоборнилфенолов.....	65
<i>Захарова Е. А., Ягунов С. Е.</i> Домино-реакция между тиолами, N-(этоксиметил)диэтиламино и фенолами как метод синтеза тиометилзамещенных фенолов.....	68

<i>Касаикина О. Т., Потапова Н. В., Зинатуллина К. М., Маотироян Л. Ю., Мартиросян Ю. Ц.</i> Липофильные и гидрофильные антиоксиданты в микрогетерогенных системах.....	70
<i>Князев Р. А., Деева Н. А.</i> Влияние антиоксидантов Тиофан-М и ТФ-15 на функциональные показатели работоспособности изолированного сердца крыс в норме и при моделировании ишемии-реперфузии.....	73
<i>Кофанова А. С., Перминов И. В., Макеев А. А., Просенко О. И., Лошенко В. И., Сахаров А. В.</i> Влияние антиоксиданта «ТФ-15» и тканевого субстрата препуциальных мешочков бобра европейского на морфофункциональное состояние предстательной железы мышей при ее локальном переохлаждении	76
<i>Крайник В. В., Журавлева Л. А.</i> Антиоксидантная активность экстрактов лекарственных трав, выращенных в условиях гидропонных систем с искусственным освещением	78
<i>Луканина С. Н., Сахаров А. В., Просенко О. И.</i> Использование антиоксидантов в комплексной терапии системных заболеваний соединительной ткани.....	81
<i>Лютикова М. Н.</i> Ингибирование парафинового масла ГК с целью продления его жизненного цикла при эксплуатации в высоковольтном оборудовании.....	83
<i>Малева М. Г., Борисова Г. Г., Беренцева С. В., Чукина Н. В.</i> Редокс-реакции <i>Sanguisorba officinalis L.</i> при длительном техногенном воздействии.....	86
<i>Мартинович Г. Г., Войнаровский В. В., Мартинович И. В.</i> Физико-химические показатели биологического действия редокс-активных наночастиц	89
<i>Мартинович Г. Г., Войнаровский В. В., Мартинович И. В.</i> Редокс-регуляция адаптационных механизмов эритроцитов.....	91
<i>Мельницкая А. В., Крутецкая З. И., Бадюлина В. И., Крутецкая Н. И., Антонов В. Г.</i> Дитиотреитол ослабляет влияние цистамина и цистина на транспорт Na^+ в эпителии кожи лягушки	93
<i>Меньщикова Е. Б., Храпова М. В., Храпов С. Е., Чечушков А. В., Кожин П. М., Ромах Л. П., Серых А. Е., Хольшин С. В., Кандалинцева Н. В.</i> Токсичность нового синтетического монофенола <i>ТС-13 in vitro</i> и <i>in vivo</i>	96
<i>Мигранов А. Р., Толстошеева С. А., Якупова Л. Р., Сафиуллин Р. Л.</i> Аддукт левоглюкозенона с резорцином как ингибитор окисления.....	98

<i>Миленина Л. С., Крутецкая З. И., Антонов В. Г., Крутецкая Н. И., Бадюлина В. И., Симонян А. О.</i> Флавоноид байкалейн подавляет Ca^{2+} -ответы, вызываемые препаратом глутоксим в макрофагах	100
<i>Нестерович С. Л., Вологодина Е. В., Кандалинцева Н. В.</i> Синтез и антиоксидантная активность гидроксibenзилсульфидов на основе пирокатехина.....	103
<i>Нозимов Ж. И., Куфтерина А. Д., Мочалов К. С.</i> Оксидативные процессы в средах культивирования бактерий различных видов	106
<i>Перминов И. В., Кофанова А. С., Просенко О. И., Макеев А. А., Лошенко В. И., Сахаров А. В.</i> Перспективы использования антиоксидантов при опухолевых заболеваниях рыб	108
<i>Петров Л. В., Психа Б. Л., Соляников В. М.</i> Поглощение кислорода тройными системами эпоксид – CuCl_2 – ароматический спирт в спиртовой среде.....	110
<i>Покидова Т. С.</i> Расчет кинетических параметров распада алкоксильных радикалов методом пересекающихся парабол	112
<i>Постнов Н. О., Ягунов С. Е.</i> Фосфор содержащие аналоги фенозан кислоты и фенозана калия	114
<i>Проскура А. Д., Васильева Е. Ю., Олейник А. С.</i> Исследование антиоксидантной активности некоторых смесевых композиций	115
<i>Присяжный С. В., Цублова Е. Г., Иванова Т. Г.</i> Влияние молекул органических кислот на антиоксидантную активность хитозана	117
<i>Романишко Е. И., Милач О. Г., Овсянникова Е. М., Юркова И. Л.</i> Про/антиоксидантный эффект аминокислот и их производных на $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})$ -опосредованную фрагментацию глицерофосфата.....	120
<i>Рыжих А. П.</i> Влияние строения орто-замещенных фенолов на их кислотную диссоциацию	123
<i>Самойлова З. Ю., Безматерных К. В., Смирнова Г. В., Октябрьский О. Н.</i> Влияние редокс-активных экстрактов кормовых трав на кишечные бактерии.....	126
<i>Сельнихина А. А., Ягунов С. Е.</i> Одностадийный способ синтеза тиометилзамещенных фенолов на основе домино-реакции между N,N,N',N' -тетраэтилметилендиамином, тиолами и фенолами	127
<i>Смирнова Г. В., Тюленев А. В., Музыка Н. Г., Ушаков В. Ю., Безматерных К. В., Октябрьский О. Н.</i> Изменения продукции активных форм кислорода в клетках <i>Escherichia coli</i> при голодании по фосфату.....	129

<i>Соколова Е. М., Психа Б. Л., Нешев Н. И., Дубенская Н. А.</i> Эритроцитарная модель пероксидного гемолиза: выбор инициатора.....	131
<i>Сторожок Н. М., Дарюхина Е. Н.</i> Совместное ингибирующее действие α – токоферола с природными соединениями изопреноидного строения	134
<i>Сторожок Н. М., Сторожок И. А.</i> Перспективы применения инновационного метода холодной плазмы в современной химии, биологии и медицине	137
<i>Сухов Б. Г., Регдель Д.</i> Натуральные и синтетические нековалентные наногликоконъюгаты флавоноидов и нанобиокомпозиты на их основе: получение, особенности строения, синтетический и биомедицинский потенциал	139
<i>Толстошеева С. А., Мигранов А. Р., Якупова Л. Р., Сафиуллин Р. Л.</i> Иницированное окисление тетрагидрофурана.....	142
<i>Федорова А. А., Соколова И. В.</i> Различные механизмы фотолиза 4-цианофенола в отсутствие и присутствии пероксида водорода.....	145
<i>Халитов Р. А., Сторожок Н. М., Крысин А. П.</i> Ингибирующее действие природных фенольных соединений радиолы розовой <i>Rhodiola rosea</i> и их синтетических производных	146
<i>Хольшин С. В., Ягунов С. Е., Просенко О. И., Кандалинцева Н. В.</i> Синтез и исследование ингибирующих свойств селен- и теллурсодержащих фенолов.....	149
<i>Хурсан С. Л., Овчинников М. Ю., Терегулова А. Н., Яруллин А. Р., Сафиуллин Р. Л.</i> Кинетика образования конформационных трансформаций и расходования нитрозооксидов. Импульсный фотолиз <i>n</i> -метоксифенилазида.....	150
<i>Чернявская О. В., Хольшин С. В.</i> Синтез 4-гидроксibenзилселенидов на основе тандемной реакции фенолов с формальдегидом и селенидом натрия..	153
<i>Шевченко О. Г., Буравлёв Е. В.</i> Антиоксидантная активность С-6-производных сезамола.....	155
<i>Шинко Т. Г., Терентьева С. В., Ягунов С. Е., Просенко О. И.</i> Разработка методик анализа для целей стандартизации и изучения фармакокинетики тиофана и Тиофана-М.....	156
<i>Шишкина Л. Н., Мазалецкая Л. И., Шелудченко Н. И.</i> Влияние фосфолипидов на эффективность ингибирования процессов окисления природными и синтетическими антиоксидантами	159
<i>Ягунов С. Е., Кандалинцева Н. В.</i> Полифункциональные антиоксиданты на основе халькогенсодержащих производных 5 гидрокси-2,3-дигидробензофуранов и 6-гидроксихроманов.....	162

ПРЕДИСЛОВИЕ

Всероссийская конференция с международным участием «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» проводилась на базе Новосибирского государственного педагогического университета 19–20 мая 2022 г. и была посвящена памяти заслуженного работника высшей школы Российской Федерации, доктора химических наук, профессора Александра Евгеньевича Просенко, основателя Новосибирской научной школы по синтезу и исследованию полифункциональных фенольных антиоксидантов, организатора и первого директора НИИ химии антиоксидантов названного университета и ассоциации «Новосибирский институт антиоксидантов».

Конференция «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» проходила в ФГБОУ ВО «НГПУ» во второй раз, впервые она была организована в г. Новосибирске по инициативе А. Е. Просенко и состоялась 1–4 октября 2013 г. совместно с VI школой и конференцией молодых ученых «Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты» им. академика Н. М. Эмануэля, что было приурочено к 10-летию НИИ химии антиоксидантов.

В связи со сложившейся эпидемиологической обстановкой в 2022 г. конференция прошла в смешанном офлайн/онлайн формате, что не помешало ее плодотворной работе и живому обсуждению участниками современного состояния, проблем и перспектив развития фундаментальных и прикладных исследований в области органической, физической и медицинской химии процессов окисления органических соединений молекулярным кислородом и его метаболитами и действия антиоксидантов. Участие в конференции приняли ведущие ученые и молодые специалисты из Новосибирска, Москвы, Санкт-Петербурга, Черногловки, Брянска, Перми, Ростова-на-Дону, Екатеринбурга, Уфы, Тюмени, Сургута, Томска и других городов Российской Федерации, а также из Республики Беларусь и Монгольской Народной Республики.

Оргкомитет выражает глубокую благодарность всем участникам конференции за плодотворное сотрудничество, высокий профессионализм, интересные содержательные доклады и активное участие в дискуссиях.

Отдельное спасибо ассоциации «Новосибирский институт антиоксидантов» и ее директору, Ольге Ивановне Просенко, за спонсорскую поддержку конференции.

Н. В. Кандалинцева,
д-р хим. наук, зав. кафедры химии ФГБОУ ВО «НГПУ»

АЛЕКСАНДР ЕВГЕНЬЕВИЧ ПРОСЕНКО: НАУЧНОЕ НАСЛЕДИЕ

Е. Б. Адельшина², О. И. Просенко^{1, 2}, Н. В. Кандалинцева^{1, 2}

¹Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский институт антиоксидантов,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. В статье представлен обзор основных направлений научной деятельности доктора химических наук, профессора А. Е. Просенко, внесшего большой вклад в развитие химии фенольных соединений и создание полифункциональных антиоксидантов на их основе.

Ключевые слова: алкилированные фенолы, полифункциональные антиоксиданты, биоантиоксиданты, антиоксидантная активность.

В 2022 г. исполняется 55 лет со дня основания кафедры химии Новосибирского государственного педагогического университета (НГПУ), 42 года ее истории неразрывно связаны с именем Александра Евгеньевича Просенко. Он начал свой трудовой путь на кафедре в должности младшего научного сотрудника, а закончил его заведующим кафедрой, доктором наук, заслуженным профессором НГПУ, заслуженным работником высшей школы Российской Федерации.

Невозможно переоценить роль Александра Евгеньевича в развитии кафедры химии: под его руководством была создана научная школа по химии полифункциональных фенольных антиоксидантов, открыты аспирантуры и подготовка специалистов и бакалавров по направлению 04.00.00 – химические науки, сложились творческие союзы со многими образовательными и научно-исследовательскими организациями в России и за ее пределами. Он оставил после себя богатое наследие – многочисленных учеников и сотни научных работ, но все же его любимым и главным детищем явились удивительные соединения, оставшиеся верой и правдой служить людям и после ухода своего создателя.

Саша Просенко родился 2 мая 1947 г. в селе Новосёлово Колпашевского района Томской области. Его отец, Евгений Михайлович, был учителем математики, директором средней школы, а мать, Татьяна Ивановна, работала акушеркой.

В 1971 г. А. Е. Просенко закончил Новосибирский государственный университет (НГУ) по специальности «Химия» и первое время работал в альма-

матер на кафедре неорганической химии. В 1973 г. в Журнале неорганической химии была опубликована его первая статья в соавторстве с научным руководителем профессором Л. М. Волштейном – «Комплексные соединения двухвалентной платины с норлейцином». Затем последовала служба в рядах Советской Армии, после демобилизации Александр Евгеньевич в НГУ не вернулся, предпочтя учительскую стезю.

И все же призвание к науке взяло своё: в архиве НГПУ (до 1993 г. – НГПИ) сохранился приказ № 511 от 23 августа 1977 г.: «Александра Евгеньевича Просенко принять с 22 августа 1977 г. на должность младшего научного сотрудника по хоздоговорной теме № 43». Хоздоговорная тема № 43 – научно-исследовательская работа по синтезу фенольных антиоксидантов для полиолефинов, которая в те годы осуществлялась под руководством кандидата химических наук, заведующего кафедрой химии А. М. Кима. А. М. Ким – выпускник Томского политехнического института, в свое время закончил аспирантуру и защитил диссертацию в Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова (НИОХ), имел опыт работы в научно-производственном объединении «Пластполимер». В этой связи не удивительно, что директор НИОХ академик В. А. Коптюг, создавая в конце 70-х годов научный коллектив для разработки отечественных стабилизаторов полимерных материалов, наряду с сотрудниками своего института включил в него и преподавателей кафедры химии НГПИ.

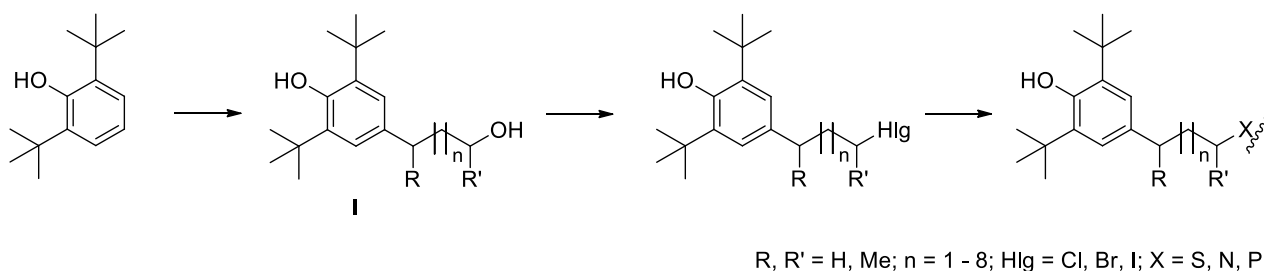
На эту тему Александр Евгеньевич и пришел в 1977 г., имея лишь опыт научной работы с комплексами платины. Он прошел стажировку в НИОХ, активно включился в работу по фенольной тематике и вскоре ее возглавил. Уже к середине 1980-х гг. под руководством Александра Евгеньевича была решена проблема создания отечественных стабилизаторов для полимеров – разработаны промышленно приемлемые способы синтеза линейки термостабилизаторов фенольного типа, которые по эффективности действия и комплексу потребительских качеств существенно превосходили используемые в промышленности СССР образцы как отечественного, так и зарубежного производства. В 1987 г. это достижение было отмечено бронзовой медалью ВДНХ, а 1988 г. – дипломом первой степени конкурса прикладных работ СО АН СССР. На химзаводе города Славгорода Алтайского края началась подготовка производства стабилизатора СО-3, но кризис 90-х гг. не позволил состояться этому проекту. С этого времени возглавляемый А. Е. Просенко коллектив занимался преимущественно исследованиями в области химии физиологически активных антиоксидантов.



Фото 1. А. Е. Просенко в исследовательской лаборатории, конец 1970-х гг.

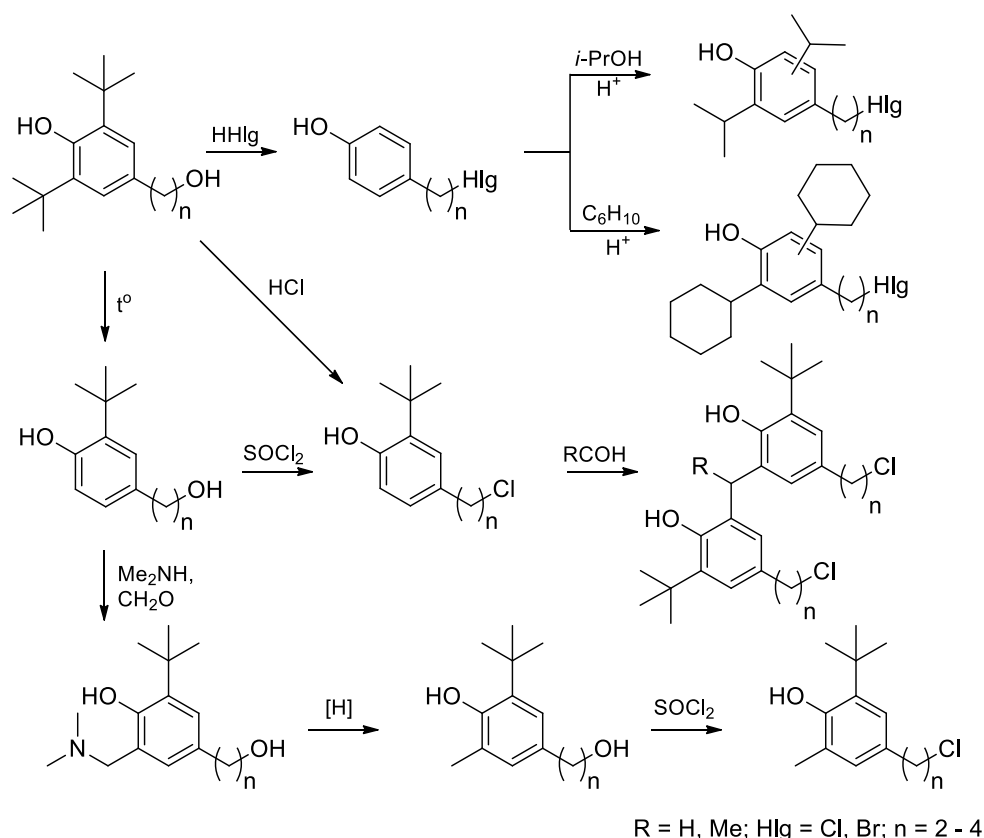
Выбор нового направления научных изысканий был, безусловно, определен тем, что А. Е. Просенко, будучи учёным, как по роду занятий, так и по стилю мышления, и большим знатоком и ценителем фундаментальной науки, в собственной работе отдавал предпочтение прикладным исследованиям. Он искренне считал, что главное предназначение химика-органика – создавать полезные соединения и делать их доступными для практического применения через разработку технологичных методов их получения.

Центральное место в научных исследованиях А. Е. Просенко занимали реакции, связанные с функционализацией алкилированных фенолов и синтезом серо-, азот-, фосфорсодержащих производных, проявляющих свойства эффективных стабилизаторов полимерных материалов, ингибиторов окисления жиров и масел или обладающих выраженной фармакологической активностью. Первоначально в качестве исходных синтонов для таких соединений использовали алканолаы **I**, удачные подходы к синтезу которых из коммерчески доступного 2,6-ди-*трет*-бутилфенола были разработаны в НИОХ А. П. Крысиным (схема 1). Путь превращения соединений **I** в целевые S-, N-, P-содержащие антиоксиданты лежал через соответствующие галогенпроизводные:



Несмотря на кажущуюся простоту, замещение алифатического гидроксила в структуре алканолов **I** на атом галогена оказалось не тривиальной задачей в силу высокой склонности *tert*-бутильных групп к элиминированию в условиях кислотного катализа. Этой проблеме была посвящена кандидатская диссертация Александра Евгеньевича. На пути к ее успешному решению удалось найти и способы превращения алканолов **I** в галогенпроизводные с иным *ortho*-замещением (схема 2). В результате открылись пути к синтезу структурно-связанных S-, N-, P-замещенных алкилфенолов и возможности изучения зависимостей структура – антиокислительные свойства – фармакологическая активность в их рядах. Именно это стало козырной картой в работах А. Е. Проценко и возглавляемого им коллектива и привело к созданию значительного числа соединений, перспективных для практического применения.

Отличительной особенностью антиоксидантов, которыми занимался Александр Евгеньевич, является присутствие в одной молекуле двух антиоксидантно-активных групп: фенольной, обладающей антирадикальными свойствами, и S-, N-, P-содержащей с противопероксидной активностью. Результат действия таких антиоксидантов усиливается синергетическими эффектами, что обеспечивает их высокую эффективность в сравнении с монофункциональными аналогами и их смесевыми композициями. Фармакологическая активность синтезированных соединений была изучена в тесном сотрудничестве с научно-исследовательскими институтами Новосибирска, Томска, Москвы и Черноголовки, а также профильными кафедрами сибирских вузов и Белорусского государственного университета.



Среди синтезированных под руководством А. Е. Просенко биологически активных полифункциональных антиоксидантов наибольшую известность получили нетоксичные липофильные антиоксиданты семейства тиофан. Многочисленные медико-биологические исследования надежно доказали наличие у этих антиоксидантов выраженного противоопухолевого действия, цитопротекторных и мембраностабилизирующих свойств, способности купировать цитотоксические эффекты в тканях при токсическом гепатите, противоопухолевой химиотерапии и на фоне паранеопластических процессов, вызванных злокачественным ростом. Тиофаны обладают также гемореологической, антиагрегационной, антитромбоцитарной и антитромбогенной активностью, проявляют протекторное действие при ишемии сердца и головного мозга.

В 2003 г. по инициативе и под руководством А. Е. Просенко в НГПУ был создан Научно-исследовательский институт химии антиоксидантов (НИИХА). В структуру института вошло 5 лабораторий: лаборатория тонкого органического синтеза, технологическая лаборатория, контрольно-аналитическая лаборатория, лаборатория водорастворимых антиоксидантов и лаборатория биохимических и биофизических исследований. Кадровый состав лабораторий сформировался из преподавателей и аспирантов кафедры химии, самое деятельное

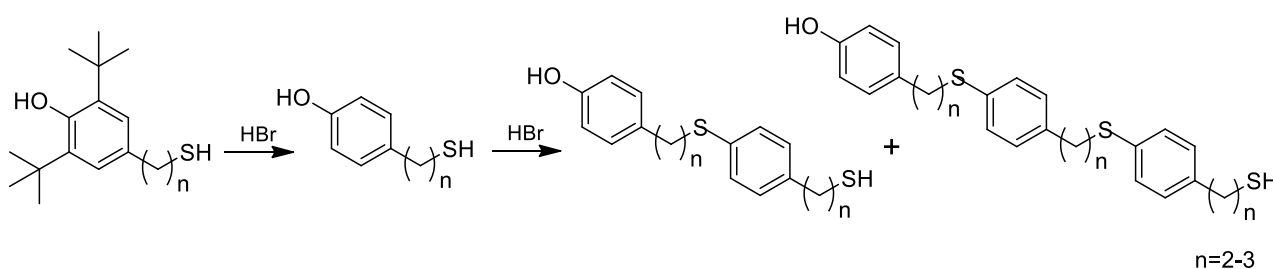
участие в работе лаборатории биохимических и биофизических исследований приняли ведущие ученые ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины Н. К. Зенков и Е. Б. Меньщикова.



Фото 2. А. Е. Просенко с учениками – сотрудниками НИИ химии антиоксидантов, 2006 г.

В рамках деятельности института активно развивались новые направления синтетических исследований. Так были изучены процессы кислотно-катализируемого дезалкилирования *S*-замещенных производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, при этом, в частности, было установлено, что образующиеся в подобных превращениях 4-(ω -меркаптоалкил)фенолы способны вступать в малохарактерную для фенолов реакцию замещения ароматического гидроксила на атом серы, что приводит к образованию конденсированных продуктов (схема 3).

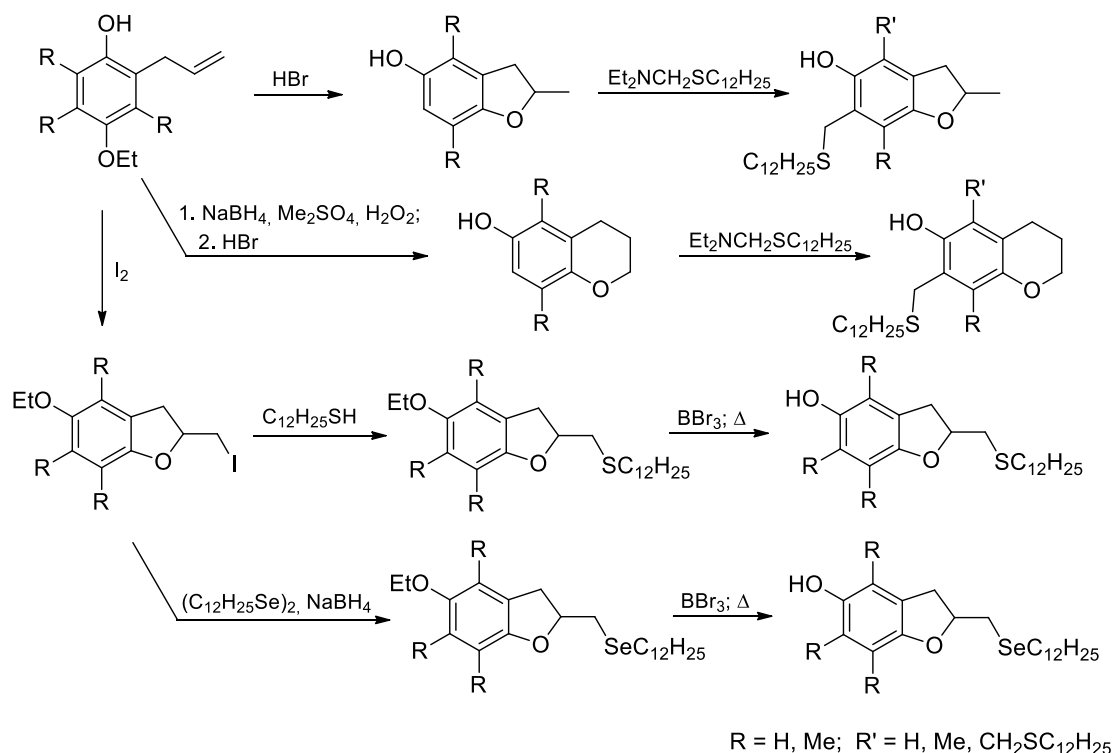
Схема 3



В результате системного исследования антиоксидантных свойств синтезированных соединений было выявлено, что частично экранированные алкилтиометилфенолы чрезвычайно эффективны в качестве ингибиторов окисления липидных субстратов. В этой связи были разработаны и новые методы ведения алкилтиометильных заместителей в ароматическое ядро, основанные на использовании алкилдиэтиламинометилсульфидов и N-диэтиламинометилфталимида. С использованием этих методов удалось осуществить синтез новых классов полифункциональных антиоксидантов – производных многоатомных фенолов, в том числе флавоноидов, гидроксизамещенных кумаранов и хроманов (схема 4).

Были найдены и новые эффективные пути синтеза ряда известных биологически активных веществ – тирозола, *para*-дигидрокумарового спирта, тирамина, флоретиновой кислоты, а так же Se(Te)-содержащих фенольных антиоксидантов, а на этой основе разработаны подходы к синтезу халькогензамещенных аналогов природных соединений, в частности производных 5-гидроксикумаранов и 6-гидроксихроманов:

Схема 4



Обширный цикл исследований был проведен также в области синтеза и изучения свойств гидрофильных форм полифункциональных антиоксидантов. Предложены новые соединения, обладающие выраженной биоантиоксидантной активностью, основанной на их способности влиять на окислительные процессы *in vivo* как непосредственно, по реакциям с активированными кислородными

метаболитами, так и опосредованно, через активацию редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE, играющей первостепенную роль в защите клеток от окислительного стресса. В ряду таких гидрофильных антиоксидантов, наибольшую известность получил антиоксидант ТС-13, обладающий высокой противовоспалительной, противоопухолевой и геропротекторной активностью.

На основе синтезированных в НИИХА антиоксидантов на кафедре биологии и экологии НГПУ под руководством д-ра биол. наук, заведующего кафедрой А. В. Сахарова была создана технология свободнорадикальной защиты рыб в условиях промышленного разведения, позволяющая увеличить сохранность и темпы роста молоди ценных промысловых и охраняемых видов рыб. Её применение, в частности, в рыбоводческом хозяйстве АОА «Волгореченскрыбхоз» обеспечило повышение темпов развития и снижение гибели эмбрионов осетровых, повышение выживаемости личинок на стадии перехода к активному питанию на 23-25 %. Данная технология получила высокую оценку специалистов, была отмечена медалями и дипломами ряда сельскохозяйственных выставок.



Фото 3. А. Е. Просенко на открытии Международной научно-практической конференции «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине», 2013 г.

По тематикам, связанным с направлениями деятельности НИИХА, под руководством А. Е. Просенко в 2002-2020 гг. были выполнены и успешно защищены 7 кандидатских и 1 докторская диссертация, сформировалась научная школа «Полифункциональные фенольные антиоксиданты».

Фундаментальные и прикладные научные работы А. Е. Просенко получили широкое признание. За научные достижения Александр Евгеньевич был отмечен многочисленными наградами, в том числе медалью межотраслевого объединенного комитета по наградам «За укрепление авторитета российской науки», медалью «Памяти академика Н. М. Эмануэля», учрежденной Международным благотворительным фондом «Научное партнёрство», Российской академией наук и МГУ им. М. В. Ломоносова; Золотым почетным знаком «Достоинство Сибири» межрегиональной общественной ассоциации «Сибирское соглашение»; медалью им. В. И. Вернадского за успехи в развитии отечественной науки, медалью им. А. Нобеля за вклад в развитие изобретательства, званием член-корреспондента Российской Академии Естествознания (РАЕ).

Люди строят свою жизнь по-разному. Александр Евгеньевич Просенко был химиком, исследователем, преподавателем, учёным до мозга костей. Он страстно желал, чтобы его научные открытия и достижения служили людям ни в отдалённом будущем, а здесь и сейчас. И его мечта сбылась: созданные им антиоксиданты нашли практическое применение и востребованы в России и за ее пределами. Светлая память об их создателе живет в сердцах родных, друзей, коллег и многочисленных учеников, которые продолжают его дело.

УДК 547.56+542.06

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИЯДЕРНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ НА ОСНОВЕ ГИДРОХИНОНА

А. Аннакулов, А. С. Брезгина, П. И. Пинко

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

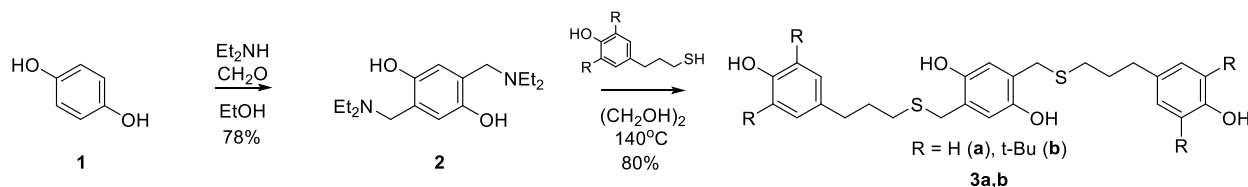
Аннотация. В статье представлен лабораторный способ получения 2,5-бис(3-(3,5-ди-*т*ерт-бутил-4-гидроксифенил)пропилтиометил)гидрохинона и 2,5-бис(3-(4-гидроксифенил)пропилтиометил)гидрохинона из 2,5-бис(диэтиламинометил)гидрохинона и 3-(3,5-ди-*т*ерт-бутил-4-гидроксифенил)пропантиола-1.

Ключевые слова: пространственно-затрудненные фенолы, сульфиды бензильного типа, антиоксидантная активность.

Среди пространственно-затрудненных фенольных антиоксидантов наиболее эффективными являются соединения с комбинированным действием, которые содержат в молекуле несколько функциональных групп, ингибирующих окислительный процесс по различным механизмам.

Серосодержащие фенольные антиоксиданты, и в частности (алкилсульфанил)метильные производные фенолов, относятся к числу наиболее эффективных промышленных ингибиторов окисления. Отдельные представители (алкилсульфанил)метилзамещенных фенолов обладают ценными фармакологическими свойствами.

По нашему мнению, тиометильные производные двухатомных фенолов будут превосходить свои одноатомные аналоги по способности ингибировать процесс окисления, поскольку известно, что двухатомные фенолы характеризуются большей активностью в отношении пероксидных радикалов. В этой связи в настоящей работе осуществлен синтез тиометильных производных на основе гидрохинона и проведено сравнительное исследование антиоксидантных свойств полученных соединений.



По реакции гидрохинона (1) с формалином и диэтиламином с выходом 80% получен 2,5-бис(диэтиламинометил)гидрохинон (2), по реакции которого с 3-(4-гидроксифенил)пропантиолом в среде этиленгликоля при 140°C были получены тиопроизводные гидрохинона 3a,b. Строение синтезированных соединений доказано с помощью спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .

Противоокислительные свойства синтезированных соединений исследовали в модельной реакции термического автоокисления лярда при 133°C . Показана высокая противоокислительная активность синтезированных тиопроизводных гидрохинона (рисунок 1).

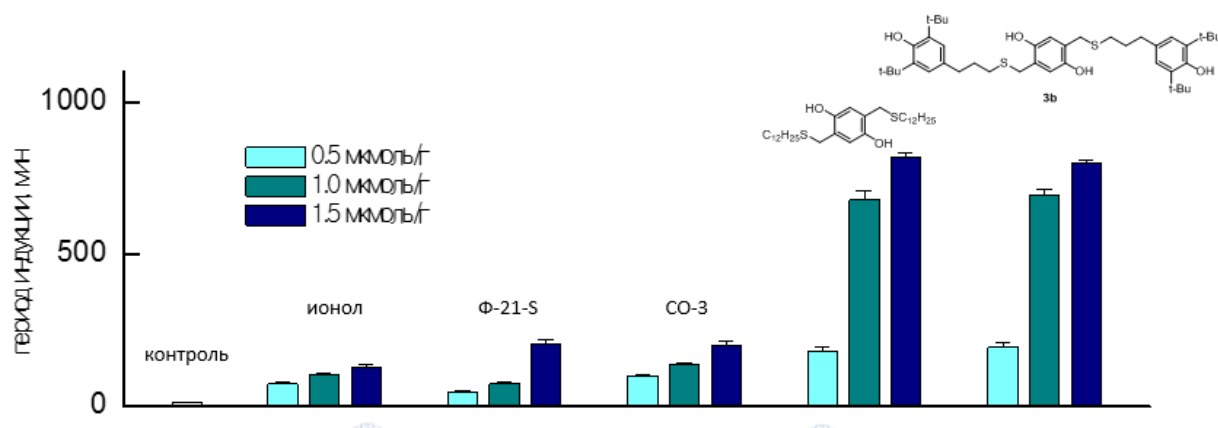


Рис. 1. Период индукции автоокисления лярда при 133 °С в присутствии реперных антиоксидантов и синтезированных соединений.

В результате проведённой работы впервые было получено два новых соединения и исследована их антиоксидантная активность.

УДК 547.5

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ЗЕМЛЯНИЧНОГО ФУРАНОНА

А. В. Антипин, С. А. Грабовский
Уфимский Институт химии РАН,
Уфа, Российская Федерация

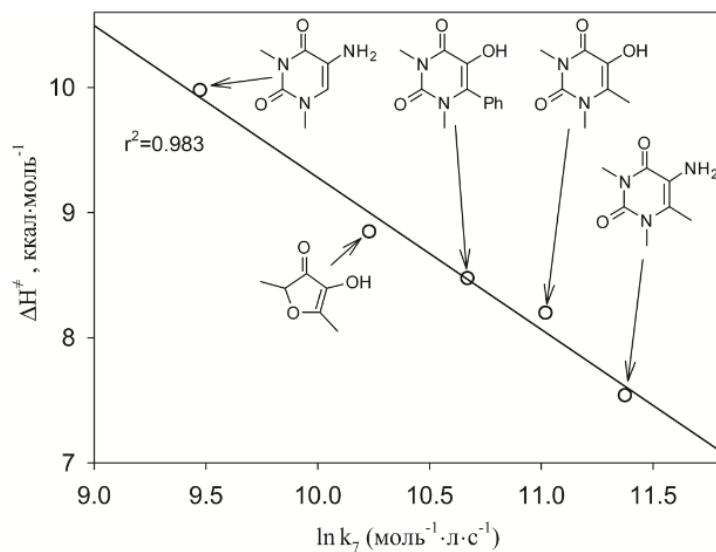
Аннотация. В работе изучены антиоксидантные свойства 2-гидрокси-3-метилциклопент-2-ен-1-она, 4-гидрокси-2,5-диметилфуран-3-она (земляничный фуранон), 4-гидрокси-2,3-диметил-2H-фуран-5-она и 3-гидрокси-2-этилпиран-4-она.

Ключевые слова: антиоксиданты, прочность О–Н связей, ингибирующее действие, эн-тальпия активации, фуран-3-он, пиранон.

Среди веществ, обнаруженных в натуральных пищевых продуктах, антиоксиданты наиболее интенсивно исследовались в качестве соединений, предотвращающих заболевания, связанные с окислительным стрессом. В литературе обсуждается наличие антиоксидантной активности у вкусоароматических добавок, в частности производных фуран-3-она, пиранона и родственных соединений, однако константы скорости реакции с пероксильными радикалами определены не были [1, 2]. В данной работе рассчитаны прочности О–Н связей производных фуран-3-она, пиранона, а также некоторых родственных соединений.

Изучено ингибирующее действие 2-гидрокси-3-метилциклопент-2-ен-1-она, 4-гидрокси-2,5-диметилфуран-3-она (земляничный фуранон), 4-гидрокси-2,3-диметил-2*H*-фуран-5-она и 3-гидрокси-2-этилпиран-4-она на радикально-цепное окисление стирола, инициированное 2,2'-азо-бис-изобутиронитрилом в хлорбензоле и ацетонитриле при температуре 310К по ранее отработанной методике [3].

Экспериментально измеренные константы скорости реакции соединения с наиболее низкой прочностью O–H-связи, 4-гидрокси-2,5-диметилфуран-3-она, с пероксильными радикалами в хлорбензоле = $2.7 \cdot 10^{-4}$ М/с и ацетонитриле = $2.1 \cdot 10^{-4}$ М/с, сравнимы с константами для ионола, однако стехиометрический коэффициент ингибирования равен 0.17 (PhCl) и 0.66 (MeCN), что значительно меньше, чем для ионола. Рассчитанное методом SMD(PhCl)-M05/MG3S значение энтальпии активации отрыва атома водорода от 4-гидрокси-2,5-диметилфуран-3-она пероксильными радикалами хорошо коррелирует с данными для производных 5-гидрокси и 5-аминоурацила, что свидетельствует об общем механизме взаимодействия этих соединений с пероксильными радикалами.



Список литературы

1. *Slaughter J. C.* The naturally occurring furanones: formation and function from pheromone to food // *Biological Reviews*. 1999. Vol. 74, Issue 3. P. 259–276.
2. *Jin-Young Choi, Kyong-Hwan Bang, Kee-Young Han, Bong-Soo Noh* Discrimination analysis of the geographical origin of foods // *Korean Journal of Food Science and Technology*. 2012. Vol. 44, Issue 5. P. 503-525.
3. *Антипин А. В., Грабовский С. А., Грабовская Ю. С.* и др. Синергизм смеси 3-бутил-5-амино-6-метилурацила и бутилгидрокситолуола при ингибировании окисления стирола // *Кинетика и катализ*. 2020. Т. 61, № 3. С. 343–348.

ГОМОДЕСМОТИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНТАЛЬПИЙ ОБРАЗОВАНИЯ СВОБОДНЫХ ОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ*

Е. С. Ахметшина, С. Л. Хурсан
Уфимский Институт химии РАН,
Уфа, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлена методика определения энтальпий образования свободных оксильных радикалов с помощью гомодесмотической методологии на примере тестового набора, содержащего оксильные радикалы от двух до девяти атомов углерода в цепи, нормального и разветвленного строения, с радикальным центром в первичном и вторичном положении.

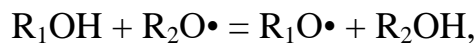
Ключевые слова: гомодесмотическая методология, энтальпия образования, оксильные радикалы.

Исследование молекулярной энергетики органических веществ – фундаментальная задача физической органической химии. Определение термодинамических характеристик вещества позволяет анализировать его реакционную способность, а также прогнозировать количественные характеристики его превращений. Оксильные свободные радикалы – интермедиаты окислительных процессов, важных как с технологической, так и с биологической точки зрения, что обуславливает интерес к исследованию их характеристик. Экспериментальное определение термодинамических параметров таких нестабильных веществ либо является дорогостоящим и сложным в исполнении, либо вообще невозможно, в связи с этим актуальной становится задача применения теоретических методов. Настоящая работа посвящена определению стандартных энтальпий образования ($\Delta_f H^\circ$) свободных оксильных радикалов, содержащих от двух до девяти атомов углерода в цепи, нормального и разветвленного строения, с радикальным центром в первичном и вторичном положении.

Определение проводилось с использованием гомодесмотической методологии. В ее основе лежит конструирование формальных уравнений реакции – гомодесмотических реакций (ГДР). При их конструировании необходим учет ряда балансов – группового, связевого, материального, изогирического и баланса по невалентным взаимодействиям. При условии соблюдения этих балансов

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90194.

ГДР является термонейтральным превращением, что позволяет при доступности литературных данных по $\Delta_f H^\circ$ реперных структур определить $\Delta_f H^\circ$ неизвестного соединения. Ранее гомодесмотическая методология была успешно применена к определению и анализу энергии диссоциации связей О–Н в фенолах [1]. Конструирование ГДР проводили согласно формальному превращению:



где R_2O – исследуемая структура, а R_1 и R_2 – гомологи.

Сконструированные наборы ГДР содержали от 1 до 8 формальных превращений в зависимости от длины углеродной цепи исследуемого радикала. Тепловые эффекты $\Delta_f H^\circ$ сконструированных ГДР рассчитывали в приближении M062X/cc-pVTZ. Для определения $\Delta_f H^\circ$ основной реперной структуры – метилоксила конструировали реакции сравнения, ГДР и реакции атомизации, $\Delta_f H^\circ$ которых рассчитаны методом W1BD для сравнительного анализа с существующими литературными данными. Все расчеты проведены в пакете программы Gaussian-09, Revision C1. Отметим, что конформационный поиск анализируемых структур выявил как наиболее стабильную конформацию структуру с *gauche*-контактом радикального атома кислорода с углеводородной цепью. На основании сконструированного массива ГДР с использованием рассчитанных $\Delta_f H^\circ$ и литературных данных по $\Delta_f H^\circ$ реперных соединений рассчитаны $\Delta_f H^\circ$ соединений тестового набора оксильных радикалов. С их использованием получены значения энергий диссоциации связи О–Н (*BDE*) в соответствующих первичных и вторичных спиртах. Получено, что *BDE* связи О–Н во вторичных спиртах выше, чем в первичных, например, для *n*-пропильного и изопропильного спиртов *BDE* рассчитаны соответственно 433.7 и 441.6 кДж/моль. Отметим, что полученные данные хорошо соотносятся с известными литературными. Также полученные значения *BDE* иллюстрируют независимость природы связи О–Н от длины углеводородной цепи в спирте, так для первичных спиртов среднее значение *BDE* определено 432.7 ± 1.5 кДж/моль, для вторичных – 440.7 ± 1.2 кДж/моль.

На основании проделанной работы можно сделать вывод, что гомодесмотическая методология с использованием квантово-химических расчетов позволяет определить термодинамические характеристики органических оксильных радикалов с высокой степенью точности, соотносимой с известными, широко применяемыми теоретическими и экспериментальными методами.

Список литературы

1. Хурсан С. Л. Гомодесмотический метод определения энергии диссоциации связей О–Н в фенолах // Кинетика и катализ. 2016. Т. 57, № 2. С. 164–175.

ВКЛЮЧЕНИЕ ТЕМЫ «ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИОКСИДАНТЫ» В РАЗДЕЛ «БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА» ШКОЛЬНОГО КУРСА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Т. К. Багавиева, Г. С. Качалова

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. В работе рассматривается возможность включения темы «Природные и синтетические антиоксиданты» в школьную программу по органической химии профильного уровня для обучающихся старших классов.

Ключевые слова: школьный курс химии, органическая химия, антиоксиданты, обучающиеся, анализ информации.

В последние годы интернет стал самым популярным источником информации. Это вполне закономерно, поскольку поиск данных в Сети удобен, прост и занимает гораздо меньше времени, чем поход в библиотеку, чтение литературы или даже просмотр телевизора. В наши дни, при обилии информации, порой противоречащей друг другу, как никогда важно уметь мыслить критически. В современном мире данный навык становится еще более актуальным, так как молодое поколение почти не читает книги. В связи с этим необходимо научить обучающихся правильно анализировать новую информацию. Для этого актуализируются учебные программы, обогащаясь новой информацией.

Нами был проведен анализ учебной литературы по органической химии профильного уровня для обучающихся старших классов, рекомендованной Министерством просвещения Российской Федерации – учебники следующих авторов:

1. Габриелян О.С., Маскаев Ф.Н., Пономарев С.Ю., Тетерин В.И. Химия;
2. Новошинский И.И., Новошинская Н.С. Органическая химия.

В них был обнаружен один и тот же раздел (таблица 1).

Анализ школьных учебников профильного уровня по органической химии

№	Авторы	Глава (раздел)	Темы
1.	Габриелян О.С., Маскаев Ф.Н., Пономарев С.Ю., Тетерин В.И.	Биологически активные соединения	1. Витамин 2. Ферменты 3. Гормоны 4. Лекарства
2.	Новошинский И.И., Новошинская Н.С.	Биологически активные вещества	1. Ферменты 2. Витамин 3. Гормоны 4. Лекарственные препараты

Считаем, что весьма актуальным было бы добавление в указанный раздел темы «Природные и синтетические антиоксиданты». За основу можно взять научную литературу [1,2,3]. Причина необходимости добавления новой информации в том, что обучающиеся должны знать самую общую информацию об антиоксидантах для того, чтобы в дальнейшем правильно анализировать различные источники. Ведь термин "антиоксиданты" очень часто встречается в литературе, далекой от химии, без объяснения, зачастую в негативном плане. Поэтому важно понимать истинную природу антиоксидантов, их свойства, функции в различных системах, в том числе в живых организмах.

Список литературы

1. *Рогинский В. А.* Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность. М.: Наука, 1988. 247 с.
2. *Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Кандалицева Н. В.* Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине: монография. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 496 с.
3. *Тюкавкина Н. А., Зурабян С. Э., Белобородов В. Л.* Органическая химия: учебник / под ред. Н. А. Тюкавкиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 640 с.

НИЗКОСИММЕТРИЧНЫЕ ТРИБЕНЗОПОРФИРАЗИНЫ – ПЕРСПЕКТИВНАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ АГЕНТОВ ТЕРАНОСТИКИ*

С. Д. Бондаренко.^{1,2}, П. А. Михина^{1,2}, А. А. Балакина.¹,
Д. В. Мищенко^{1,2,3}, П. А. Тараканов^{1,4}

¹Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, Российская Федерация

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация

³Научно-образовательный центр
Московского государственного областного университета
Черноголовка, Мытищи, Российская Федерация

⁴Институт физиологически активных веществ РАН,
Черноголовка, Российская Федерация

Аннотация. В работе были изучены фотофизические и фототоксические свойства низкосимметричных металлосодержащих трибензо-1,4-дiazепинопорфиразинов в сравнении с фталоцианином цинка и известным ФС «Фотодитазин».

Ключевые слова: трибензо-1,4-дiazепинопорфиразины, флуоресценция, квантовый выход, синглетный кислород, онкологическое заболевание.

Использование соединений на основе тетрапиррольных макроциклов для биомедицинских применений, особенно в терапии и диагностике злокачественных опухолей, значительно возросло за последнее десятилетие. Порфирины и порфиразины являются одними из наиболее перспективных агентов для терапии онкологических заболеваний благодаря их структурным и фотофизическим характеристикам, которые обеспечивают преимущественное накопление в злокачественной ткани, а также длинноволновому поглощению и излучению, где биологические ткани поглощают слабо, высокому квантовому выходу генерации синглетного кислорода, фотостабильности и низкой токсичности.

Разработке новых производных порфиринов и порфиразинов в качестве терапевтических агентов обычно препятствует плохая растворимость в биологических жидкостях, что приводит к медленной локализации в опухолевых

* Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ, № АААА-А19-119071890015-5, № АААА-А19-119071890015-6, АААА-А19-119112590105-7.

клетках. Некоторые фотосенсибилизаторы (ФС) (Фотофрин, Фоскан), которые включают молекулы на основе тетрапиррола, хотя и показали хорошие клинические результаты при лечении злокачественных опухолей, имеют тенденцию к агрегации в водных средах с недостаточным поглощением клеточными мишенями [1].

Исследования, проведенные до настоящего времени, показывают, что квантовые выходы излучения флуоресценции квантовые выходы синглетного кислорода агрегированных макроциклов ниже, чем те, которые получены для мономерных форм. Установлено, что полимерные конъюгаты способны улучшать фармакокинетические параметры лекарственных средств, повышать их устойчивость к деградации, обеспечивать высокую нагрузочную способность и пролонгированное действие, а также предотвращать преждевременное высвобождение лекарственного средства [2]. При использовании данного подхода можно доставлять как гидрофильные, так и гидрофобные препараты.

В работе были изучены фотофизические и фототоксические свойства низкосимметричных металлсодержащих трибензо-1,4-дiazепинопорфиразинов в сравнении с фталоцианином цинка и известным ФС «Фотодитазин», основным компонентом которого является N-диметилглюкаминная соль хлорина Еб. В качестве полимера для конъюгации использовали полиэтиленгликоль (ПЭГ). ПЭГилирование является популярной стратегией, так как это биосовместимый, неиммуногенный и неантигенный полимер с высокой растворимостью в воде, легко выводимый из организма [3]. Так же использовали карбоксипроизводные diaзепинопорфиразинов.

Квантовые выходы синглетного кислорода определяли по его взаимодействию с 1,3-дифенилизобензофураном с образованием продукта о-добензоилбензола. Краситель фталоцианин цинка использовали в качестве внутреннего стандарта. Фотодинамическое действие водных растворов 1,4-дiazепинопорфиразинов оценивали по цитотоксическому воздействию на культуры клеток М-HeLa и А431 с помощью МТТ-теста, а также способности к фотоиндуцированию перекисного окисления липидов (ПОЛ) по ТБК-тесту. Облучение проводили при длине волны 670 нм с использованием лазерной установки АЛХТ-ЭЛОМЕД. Поглощение регистрировали на многофункциональном микропланшетном спектрофотометре TECAN SPARK 10M (Tecan Group Ltd, Швейцария).

Изучение флуоресценции проводили в системе визуализации и анализа флуоресцентных и биолюминесцентных сигналов VISQUE™ InVivo Smart-LF (Южная Корея). Анализ полученных изображений осуществляли с помощью интеллектуального программного обеспечения VISQUE™ InVivo CleVue™

(Vieworks, Южная Корея). В качестве модельных жидкостей использовали растворы БСА, ЭТС и гомогенат мышиноного мозга. *In vivo* исследования проводили на линейных мышах BDF1, которым подкожно была привита карцинома молочной железы Ca755.

Все изученные соединения способны генерировать синглетный кислород. Установлен дозозависимый характер цитотоксичного действия исследуемых соединений при облучении видимым светом в максимуме поглощения. Без облучения соединения не проявили цитотоксического действия в исследуемых концентрациях. При переходе от воды к модельным жидкостям установлена зависимость интенсивности флуоресценции соединений. В отличие от карбоксильного производного, которое показало значительный рост сигнала уже через сутки, ПЭГилированный аналог сохранял нефлуоресцирующую форму, что указывает на возможность исключения преждевременного высвобождения ФС до того, как он попадет в опухоль. В экспериментах с животными соединения накапливались главным образом в опухоли, флуоресценция в которой сохранялась длительное время.

По результатам работы изученные трибензо-1,4-дiazепинопорфиразины можно рекомендовать для дальнейшего исследования в качестве перспективных агентов для терапостики онкологических заболеваний.

Список литературы

1. *Senge M. O.* mTHPC—A drug on its way from second to third generation photosensitizer? // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2012. Vol. 9, Issue 2. P. 170–179.
2. *Manandhar S., Sjöholm E., Bobacka J.* et al. Polymer-Drug Conjugates as Nanotheranostic Agents // *Journal of Nanotheranostics*. 2021. Vol. 2, Issue. 1. P. 63–81.
3. *Larson N., Ghandehari H.* Polymeric conjugates for drug delivery // *Chemistry of Materials*. 2012. Vol. 24, Issue 5. P. 840–853.

БЫСТРЫЕ ОТВЕТНЫЕ РЕАКЦИИ РАСТЕНИЙ НА ДЕЙСТВИЕ АНТИ-ОКСИДАНТОВ

Н. В. Будаговская

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. Зарегистрирована быстрая двухфазная ответная реакция листьев растений (мин, ч) на внесение антиоксиданта амбиола в корневую зону растений.

Ключевые слова: антиоксидант амбиол, листья, овес, пшеница, рис, рост.

Исследовались быстрые ответные реакции растений на действие антиоксиданта амбиола с помощью высокочувствительного метода – лазерной интерференционной ауксанометрии по описанной ранее методике (1, 2). Ранее нами было показано, что при выращивании растений в присутствии амбиола в длительных (многодневных) экспериментах, происходит стимуляция роста надземной части и корней (3). Однако характер изменений ростовых процессов в коротких временных интервалах (мин, ч) оставался неясным. В данной работе показано, что однократное добавление амбиола в зону корней растений овса, пшеницы и риса вызывало двухфазную ответную реакцию листьев: более быструю (мин) и менее быструю (ч). Индуцированное антиоксидантом повышение скорости роста листьев растений было устойчивым, сохранялось в течение последующих дней. Степень повышения скорости роста листьев зависела от исходного состояния растений и скорости их роста до добавления антиоксиданта. При низкой скорости роста листьев стимулирующее действие амбиола было более значительным, чем при исходно высокой скорости роста. Отмечена концентрационная зависимость ответной реакции листьев: невысокие концентрации амбиола стимулируют рост листьев, при повышении концентрации антиоксиданта происходит обращение знака ответной реакции листьев от стимуляции к снижению скорости роста или прекращению роста. По-видимому, быстрая фаза ответной реакции листьев на добавление антиоксиданта в корневую зону связана с тургорными изменениями тканей вследствие активизации водного транспорта в растении, а медленная фаза – с метаболическими изменениями, обусловленными биосинтезами *de novo*.

Список литературы

1. Будаговская Н. В. Вызванная антиоксидантом стимуляция роста растений в условиях дефицита минерального питания // Актуальная биотехнология. 2019. № 3. С. 526–527.
2. Будаговская Н. В. Участие антиоксидантов в регуляции скорости роста растений // Организация и регуляция физиолого-биохимических процессов: сборник научных трудов. Воронеж: Изд-во ВГУ, 2020. С. 4–11.
3. Будаговская Н. В. Исследование влияния антиоксиданта амбиола и блокатора кальциевых каналов верапамила на рост растений гороха и кукурузы // Организация и регуляция физиолого-биохимических процессов: сборник научных трудов. Воронеж: Изд-во ВГУ, 2013. С. 44–51.

УДК 544.6

ОЦЕНКА КОНСТАНТ КИСЛОТНОЙ ДИССОЦИАЦИИ ФЕНОЛОВ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИМ И РАСЧЕТНЫМ МЕТОДАМИ

В. В. Бутаков

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. В работе нами были вычислены теоретические значения pK_a для соединений реакционной серии с использованием констант Гаммета и нуклеофильных констант заместителей. Определены значения pK_a исследованных соединений.

Ключевые слова: фенолы, константы кислотной диссоциации, инверсионная вольтамперометрия, константы Гаммета, нуклеофильные константы заместителей.

В настоящей работе рассчитаны pK_a серии фенольных соединений. Для расчета pK_a использовалось уравнение Гаммета – Тафта, в приложении к фенолам принимающее вид:

$$pK_a = 9,94 - 2,26\sum\sigma$$

Расчеты проводились с использованием констант Гаммета (σ) и с использованием нуклеофильных констант заместителей (σ^-)

В качестве объектов исследования в реакционную серию были включены в основном производные 2,6-диметилфенола. Все включенные в серию соединения были синтезированы в НИИ Химии антиоксидантов.

Измерения проводились на вольтамперометрическом комплексе СТА в режиме двухэлектродной ячейки. В качестве рабочих электродов использовались стеклоуглеродные электроды, а в качестве электродов сравнения – хлоридсеребряные. Для каждого соединения рабочей серии измерения повторя-

лись 3-4 раза в буферных растворах в диапазоне рН от 3,0 до 12,0. По полученным данным по методу наименьших квадратов строились графические зависимости Потенциал – рН среды. Значение рK_a принималось равным рН, при котором потенциал окисления переставал зависеть от рН (см. табл.).

Таблица

Сравнение расчетных и эмпирических значений

Соединение	Расчетный рK _a		Эмпирический рK _a
	С σ	По σ ⁻	
N-(4-гидрокси-2,6-диэтил)бензилфталимид	10,5	-	10,2 ± 0,1
4-гидрокси-3,5-диметилбензальдегид	9,7	8,2	7,9 ± 0,2
4-гидрокси-3,5-ацетофенон	9,6	8,7	8,2 ± 0,4
N-(4-гидрокси-2,6-диметил)бензилфталимид	10,6	-	10,4 ± 0,3
2,4,6-триметилфенол	11,1	11,1	10,9 ± 0,3
2,6-диметилфенол	10,7	10,7	10,6 ± 0,3

Таким образом, определенные вольтамперометрическим методом значения рK практически совпадают с расчётными. При расхождении расчетов на основе констант Гаммета и на основе нуклеофильных констант заместителей эмпирические данные в большей степени коррелируют с данными, рассчитанными на основании нуклеофильных констант

УДК 541.124.7+544.431.24+547.788+547.567.5

ВЛИЯНИЕ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ХИНОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ТИОЛАМИ НА АКТИВНОСТЬ ТИОЛОВ КАК БИОАНТИОКСИДАНТОВ

В. Т. Варламов

Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, Российская Федерация

Аннотация. В статье описано, как реакции тиолов, важнейших природных биоантиоксидантами, с хиноидными соединениями вызывают необратимое связывание тиолов, что снижает концентрацию тиолов и ведет к окислительному стрессу.

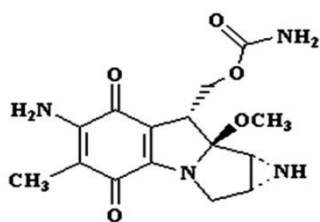
Ключевые слова: тиолы, хиноидные соединения, цепная реакция, тиольные радикалы, метаболиты парацетамола, окислительный стресс.

Кислород участвует в большинстве биохимических процессов, в некоторых из которых образуются высокореакционноспособные продукты – активные формы кислорода (АФК): перекисные, алкоксильные, гидроксильные радикалы, супероксид-ионы, гидропероксиды, пероксид водорода и др. Эти интермедиаты вовлекаются в ряд разрушительных для биообъекта процессов. Предотвращают указанные процессы особые вещества биоантиоксиданты, которые деактивируют АФК. Основную роль природных биоантиоксидантов выполняют тиолы RSH, в молекулах которых содержатся S-H – группы. Среди тиолов следует выделить водорастворимый эндогенный трипептид глутатион, а также серосодержащие аминокислотные остатки в белковых молекулах. Свободные радикалы (например, перекисные радикалы RO_2^{\cdot}) по реакции с RSH быстро заменяются на менее активные тиильные радикалы RS^{\cdot} , которые не участвуют в продолжении окислительных цепей и погибают по реакции рекомбинации с образованием дисульфида RS—SR:

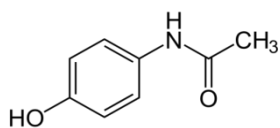


Важно, что в биообъектах под действием ферментов и с участием глутатиона дисульфиды RS—SR вновь регенерируются в исходные тиолы RSH.

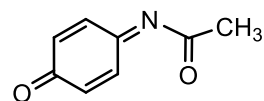
В последние годы в живые организмы во все возрастающих количествах попадают токсические соединения. Это связано с ухудшающейся экологической обстановкой и с широким использованием новых лекарственных препаратов. Особого внимания заслуживают хиноидные соединения – хиноны и хинонимины (азотные аналоги хинонов). Так, например, в онкологии используют токсичный противоопухолевый антибиотик митомицин. Не меньшую опасность представляют и распространенные лекарственные средства. Так, в качестве эффективного противовоспалительного, жаропонижающего и болеутоляющего препарата широко используется парацетамол. Сам по себе он безопасен, но токсичен промежуточный продукт его метаболизма – хиноидное соединение N-ацетил-*p*-бензохинонимин (NAPQI), обладающий сильнейшим гепатотоксическим действием. Отметим, что в качестве специфического антидота парацетамола используют именно биологические тиолы, в частности, N-ацетилцистеин.



МИТОМИЦИН

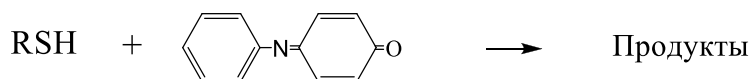


парацетамол

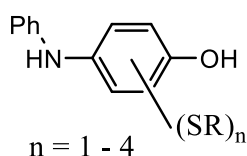


N-ацетил-p-бензохинонимин

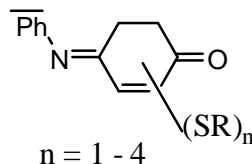
Кинетика реакций тиолов RSH с хиноидными соединениями стала систематически изучаться лишь в последние годы в наших исследованиях на примере реакций с участием хинониминов. Для примера ниже записана реакция тиола RSH с N-фенил-1,4-бензохинонмоноиминном:



Продуктами реакции являются тиозамещенные по кольцу 4-гидрокси-дифениламины (**I**), тиозамещенные N-фенил-1,4-бензохинонмоноимины (**II**), а также (с невысокими выходами) 4-гидрокси-дифениламин и дисульфид $RS-SR$.



I



II

Кинетическими методами мы подтвердили известную ранее двунаправленность реакций и установили, что одно из направлений протекает по радикально-цепному механизму. Нами был также впервые предложен механизм реакции, который хорошо согласуется с экспериментальными данными.

Строение продуктов показывает, что в результате цепной реакции сернистые остатки тиолов RS связываются с ароматическими или циклогексадиеновыми кольцами исходных хиноидных соединений с образованием $C-S$ – связи. В биологических системах отсутствуют ферменты или другие вещества, способные разрывать эти ковалентные $C-S$ – связи и в конечном итоге регенерировать исходный биологически активный тиол RSH . В результате хиноидные соединения вызывают сернистое истощение (обессеривание) биосистемы, что

существенно снижает его уровень защиты от АФК. Таким образом, радикальные реакции с участием биологически значимых тиолов, хиноидных соединений и их радикалов могут привести к окислительному стрессу вследствие снижения эффективности антиоксидантной защиты из-за снижения концентрации тиола.

Список литературы

1. Гадомская А. В., Гадомский С. Я., Варламов В. Т. Цепной механизм реакций N,N'-дифенил-1,4-бензохинондиимина с тиофенолом и n-децилтиолом // Кинетика и катализ. 2012. Т. 53, № 5. С. 550–555.

2. Варламов В. Т., Крисюк Б. Э. Уникальная особенность цепных реакций тиолов с хинониминами: тиолы как реагенты и одновременно катализаторы на лимитирующей стадии продолжения цепи // Известия Академии наук. Серия химическая. 2016. № 2. С. 401–406.

3. Варламов В. Т., Крисюк Б. Э., Григорьев В. Ю. Молекулярные комплексы и сольватационные взаимодействия в реакции хинониминов с тиолами // Известия Академии наук. Серия химическая. 2018. № 10. С. 1851–1856.

УДК 615.322

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ *LITHOSPERMUM ERYTHRORHIZON*

Е. Ю. Васильева¹, А. С. Олейник¹, О. И. Просенко^{1,2},
Ю. А. Сотник¹, В. И. Лошенко¹, А. В. Сахаров¹

¹Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский институт антиоксидантов,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. Исследование сырья растительного происхождения, вторичные метаболиты которого обладают высокой терапевтической активностью в отношении инфекционных и неинфекционных заболеваний – является одним из перспективных направлений современной фармакологии.

Ключевые слова: *Lithospermum erythrorhizon*, Воробейник краснокорневой, шиконин, фенольные антиоксиданты, антирадикальная активность, антиоксидантная активность.

Lithospermum erythrorhizon Sieb. et Zucc. (Воробейник краснокорневой) – многолетнее травянистое растение, принадлежащее к семейству Бурачниковых. [1]. Природный нафтохинон, известный как шиконин ((±)-5,8-dihydroxy-2-(1-

hydroxy-4-methyl-3-pentenyl)-1,4-naphthoquinone) является основным компонентом *L. Erythrorhizon* [2], который легко можно экстрагировать из растения в виде тёмно-красного пигмента [3]. Традиционно, корни этого растения использовали для лечения ожогов, карбункулов, макулярной сыпи, больного горла и кори [2]. А недавние исследования продемонстрировали противоопухолевую активность шиконина *in vitro* и *in vivo* [4].

В своём исследовании мы провели измерение антирадикальной и антиоксидантной активности спиртовых экстрактов и мацерата Воробейника краснокорневого. Для исследования взяли свежеприготовленный спиртовой экстракт и спиртовой экстракт, выдержанный в течение года при комнатной температуре в отсутствии света. Мацерат выдерживали в тех же условиях в течение года.

Антирадикальную активность определяли манометрическим методом с использованием высокочувствительного капиллярного вальюмометра типа Варбург. Иницированное окисление метилолеата проводили при 60 °С в водном растворе додецилсульфата натрия. Измерения проводили в 3-х кратном повторении. Сравнительное определение антиоксидантной активности проводили в модельной реакции автоокисления метилолеата при 60 °С. За глубиной реакции следили по накоплению диеновых конъюгатов. Регистрацию диеновых конъюгатов осуществляли спектрофотометрически, по поглощению света на длине волны 232 нм.

Результаты исследования показали, что свежеприготовленный спиртовой экстракт обладает гораздо более выраженной антирадикальной и антиоксидантной активностью в сравнении с выдержанным экстрактом и мацератом.

Список литературы

1. Zhang X., Cui J.-H., Meng Q.-Q. et al. Advance in anti-tumor mechanisms of shikonin, alkannin and their derivatives // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 18. P. 164–172.
2. Chen X., Yang L., Oppenheim J. J. et al. Cellular pharmacology studies of shikonin derivatives // *Phytotherapy Research*. 2002. Vol. 16. P. 199–209.
3. Papageorgiou V. P., Assimopoulou A. N., Couladouros E. A. et al. The chemistry and biology of alkannin, shikonin, and related naphthazarin natural products // *Angewandte Chemie*. 1999. Vol. 38. P. 270–301.
4. Andujar I., Recio M., Giner R. et al. Traditional Chinese medicine remedy to jury: the pharmacological basis for the use of shikonin as an anticancer therapy // *Current Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 20. P. 2892–2898.

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ДОДЕЦИЛТИОМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ 4-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)- И 4-(2-ГИДРОКСИПРОПИЛ)ФЕНОЛОВ

А. А. Веригина¹, П. И. Пинко¹,
А. С. Хомченко¹, Т. С. Степанова¹

¹Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. Осуществлен синтез (додецилтио)метильных производных 4-(2-гидроксиэтил)- и 4-(3-гидроксипропил)фенолов с использованием различных подходов. На модели термического автоокисления лярда показано, что последовательное введение в молекулы названных фенолов одной и двух додецилтиометильных групп сопровождается увеличением антиоксидантной активности.

Ключевые слова: фенольные антиоксиданты, 2-(4-гидроксиэтил)фенол, (N,N-диэтиламинометил)додецилсульфид, антиоксидантная активность.

Одним из перспективных направлений в современной фармации является создание препаратов – антиоксидантов, направленных на ингибирование активных форм кислорода, образующихся в результате процесса дыхания и обмена веществ и способных вызывать в организме человека негативные изменения (общая интоксикация, образование некоторых злокачественных опухолей и пр.), вследствие патологического сдвига свободнорадикального генеза.

Перспективной основой для создания антиоксидантных препаратов являются природные алкилфенолы, обладающие ценными видами биологической активности и низкой токсичностью. К их числу относится 4-(2-гидроксиэтил)фенол – главное действующее начало лекарственного растения родиола розовая (она же Золотой корень, *Rhodiola rosea* L.).

В настоящей работе нами была проведена структурная модификация 4-(2-гидроксиэтил)фенола и его гомолога 4-(3-гидроксипропил)фенола посредством введения в ароматическое кольцо их молекул додецилтиометильных заместителей.

Подходами к получению серосодержащих производных были выбраны: прямой синтез с использованием (N,N-диэтиламинометил)додецилсульфида, реакция по типу Манниха с дальнейшим замещением N,N-диэтиламинной

группы на алкилтиильную, конденсация между исследуемыми фенолами, формальдегидом и алкантиолом.

На модели термического автоокисления лярда показано, что последовательное введение в молекулы названных фенолов одной и двух додецилтиометильных групп сопровождается увеличением антиоксидантной активности соединений.

С использованием доступных сервисов way2drug проведена оценка токсичности синтезированных серосодержащих фенолов, по ее результатам данные соединения относятся к 4 классу опасности (являются малотоксичными соединениями). Полученные данные говорят о перспективности дальнейших исследований биоантиоксидантной активности синтезированных соединений

УДК 577.13+577.15

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОКСИИ НА NIF1-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ГИППОКАМПЕ КРЫС*

*О. В. Галкина¹, О. В. Ветровой^{1,2}, К. В. Сариева¹,
Н. Д. Ещенко¹, И. Е. Красовская¹*

¹Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. В исследовании изучено влияние тяжелой гипобарической гипоксии (ТГ) и ТГ в сочетании с ингибированием NIF1 на состояние свободнорадикальных процессов и антиоксидантной системы в гиппокампе крыс.

Ключевые слова: тяжелая гипобарическая гипоксия, NIF1, глутатион, глутатион-зависимая антиоксидантная система, антиоксидантная активность, окислительно-восстановительный статус, гиппокамп.

Нарушение кислородного снабжения мозга рассматривается в настоящее время как ключевой фактор в развитии множества неврологических заболева-

* Исследования осуществлены с использованием оборудования ресурсных центров «Обсерватория экологической безопасности», «Развитие молекулярных и клеточных технологий» научного парка СПбГУ.

ний. Поскольку, опосредованная гипоксией гибель нейронов осуществляется с участием активных форм кислорода (АФК), изучение вопроса о возможной взаимосвязи между гипоксией/реоксигенацией, ключевым регулятором клеточного ответа на гипоксию – гипоксия-индуцируемого фактором-1 (HIF1), пентозофосфатным путем и опосредованными им функциями крайне важно как для понимания эндогенных механизмов адаптации мозга, так и для разработки подходов к таргетной терапии постгипоксических состояний. Важнейшим элементом метаболизма мозга, вовлеченным в поддержание антиоксидантных систем и обеспечение нормального окислительно-восстановительного статуса за счет генерации восстановленного НАДФ, признан пентозофосфатный путь (ПФП) метаболизма глюкозы. НАДФН является незаменимым субстратом ферментативных реакций, направленных на поддержание эффективной антиоксидантной защиты и предотвращение окислительного стресса. Целью данной работы было изучить состояние свободнорадикальных процессов и антиоксидантной системы в гиппокампе крыс в условиях тяжелой гипобарической гипоксии (ТГ) и оценить роль HIF1 в реализации эффектов ТГ.

В работе на крысах линии Wistar нами было показано, что ТГ и последующая реоксигенация, вызывают краткосрочное увеличение количества регуляторной альфа субъединицы HIF1 (HIF1 α) в CA1 поле гиппокампа. ТГ в головном мозге сопровождается развитием окислительного стресса и запуском апоптоза. Это подтверждается тем, что в ранний период реоксигенации в гиппокампе наблюдается интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и фрагментации ДНК, чему в немалой степени может способствовать недостаточная активность антиоксидантной системы этой структуры. В условиях ТГ происходит снижение количества и активности скорость-лимитирующего фермента ПФП – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и количества НАДФН. Снижение эффективности пентозофосфатного пути сопровождается долгосрочным смещением окислительно-восстановительного статуса клеток в сторону окисленного состояния. Устойчивое уменьшение количества глутатиона и общей антиоксидантной активности (ORAC) также указывает на развитие состояния окислительного стресса в этой структуре мозга крыс в результате ТГ и последующей реоксигенации.

Инъекция ингибитора HIF1 топотекана перед ТГ предотвращает увеличение количества HIF1 α , нормализуя количество и активность Г6ФДГ и увеличивая уровень НАДФН, что сопровождается нормализацией окислительно-восстановительного статуса и снижением свободнорадикального окисления в гиппокампе, а также предотвращением апоптотических процессов и гибели нейронов.

Полученные данные расширяют современные представления о механизмах постгипоксической патологии. Использование индукторов ПФП в ранний постинсультный период может быть рассмотрено в качестве потенциально эффективной стратегии коррекции постинсультных состояний в клинической практике.

УДК 612.1

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОТОМЕТРИЧЕСКИХ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ АНАЛИЗА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

В. А. Волков¹, Н. Н. Сажина¹, И. Г. Малютина²

¹Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН,
Москва, Российская Федерация

²Федеральный исследовательский центр химической физики
им. Н. Н. Семёнова РАН,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. В работе проведены исследования кинетических характеристик водорастворимых биоантиоксидантов важнейших групп в двух системах с хемилюминесцентным детектированием (инициаторы – 2,2'-азобис-2-амидинопропан дигидрохлорид (AAPH) и система гемоглобин/H₂O₂) и по методу спектрофотометрического детектирования ингибирования стабильного хромоген-радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразида (ДФПГ).

Ключевые слова: плазма крови, антиоксидантная активность, прооксиданты, хемилюминесценция, спектрофотометрия.

Текущий баланс анти- и прооксидантов, в значительной мере, определяет риски многих заболеваний, темпы старения, толерантность к физическим нагрузкам¹. В ряде исследований продемонстрировано, что данные о динамике общей АОА крови и отдельных компонентов, формирующих эту активность, дают ценную диагностическую и прогностическую информацию, позволяющую корректировать лечение пациентов с различными видами хирургических патологий, соматотропной недостаточностью, вибрационной болезнью² и акромегалией, а также выявлять необходимость модификации рациона и интенсивности физических нагрузок у спортсменов.

Основной вклад в антирадикальную активность плазмы крови вносят мочевиная и аскорбиновая кислоты, существенно меньшую – аминокислоты, входящие в состав белков и соединения других групп. В НИИ антиокислительной терапии (ФРГ) разработана хемиллюминесцентная (ХЛ) методика, выпускаются приборы и наборы реактивов, успешно зарекомендовавшие себя в клинической практике. Однако, учитывая узкую специфичность, малую распространенность и довольно высокую стоимость хемиллюминесцентных приборов, представляет интерес возможность получения аналогичных данных с помощью широко распространенной аппаратной базы.

Для изучения такой возможности мы провели исследования кинетических характеристик водорастворимых биоантиоксидантов важнейших групп в двух системах с хемиллюминесцентным детектированием (инициаторы – 2,2'-азобис-2-амидинопропан дигидрохлорид (AAPH) и система гемоглобин/H₂O₂) и по методу спектрофотометрического детектирования ингибирования стабильного хромоген-радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразида (ДФПГ), таблица 1.

Для антиоксидантов, составляющих основу антиоксидантной емкости крови – мочевиной и аскорбиновой кислот – значения стехиометрических коэффициентов близки во всех трех используемых модельных системах.

Галловая кислота показала в 3,5-4 раза более высокий коэффициент ингибирования в системах с Hb/H₂O₂ и ДФПГ, чем с азоинициатором. Это связано, по-видимому, с гораздо более высокой реакционной способностью алкилпероксирадикалов, вследствие чего процессы олигомеризации, характерные для фенольных антиоксидантов, не успевают восстановить активность фенольных ОН-групп галловой кислоты, что обуславливает ранний выход из периода индукции.

Таблица 1

Стехиометрические коэффициенты ингибирования радикалов водорастворимыми АО важнейших групп в системах с ХЛ и спектрофотометрическим детектированием

Антиоксидант	Хемиллюминесценция		Спектрофотометрия
	Hb-H ₂ O ₂	AAPH	ДФПГ
Мочевая кислота	2,37±0,16	2,22±0,11	2,25±0,09
Аскорбиновая кислота	1,39±0,14	1,54±0,08	1,98±0,03
Галловая кислота	5,1±0,1	1,35±0,12	4,7±0,3
Глутатион	0,38±0,06	0,33±0,04	0,13±0,01 (время экспозиции 30 мин); 1,0±0,1 (время экспозиции 1 сутки)

Из-за относительно низкой константы скорости взаимодействия с радикалами различного строения, глутатион при использовании люминесцентных модельных систем для исследования антиоксидантного статуса многокомпонентных биологических объектов количественно существенно недооценивается. При интерпретации результатов исследований это обстоятельство необходимо принимать во внимание. Если необходимо, чтобы вклад глутатиона в антиоксидантный статус исследуемого объекта был полностью учтен, целесообразно использовать спектрофотометрический ДФПГ-метод, в котором путем увеличения времени экспозиции можно задать параметры реакционной системы, позволяющие достичь практически полного окисления глутатиона; в этом случае измеряемая величина стехиометрического коэффициента ингибирования составляет 1,0.

Следует отметить, что во всех трех системах мочева кислота, исходя из параметров крутизны наклона кинетических кривых, является второй по реакционной способности по отношению к радикалам после аскорбиновой кислоты. Этот факт объясняет, почему именно мочева кислота частично компенсирует дефицит аскорбиновой кислоты и содержится в существенных количествах в крови человека и приматов, в отличие от других млекопитающих, не утративших способность к эндогенному биосинтезу аскорбиновой кислоты.

В целом, полученные данные позволяют сделать вывод о потенциальной взаимозаменяемости указанных методов в медико-биологических исследованиях, связанных с оценкой антиоксидантной активности плазмы крови.

Список литературы

1. Попов И. Н., Левин Г., Аносов А. К. и др. Антиокислительный гомеостаз организма человека: методы изучения, критерии оценки (обзор литературы) // Вестник РГМУ. 2013. № 2. С. 69–75.
2. Малютина Н. Н., Болотова А. Ф., Еремеев Р. Б. и др. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью // Медицина труда и промышленной экологии. 2019. № 12. С. 978–982.

РЕГУЛЯТОРЫ РОСТА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ НА ОСНОВЕ СОЛЮБИЛИЗИРОВАННЫХ ФОРМ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀

*М. В. Воронков¹, О. М. Цивилева²,
В. С. Романова³, В. А. Волков¹*

¹Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН,
Москва, Российская Федерация

²Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов,
Саратов, Российская Федерация

³Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлены результаты исследования воздействия гидратированного фуллерена C₆₀ и некоторых АПФ на биопродуктивность трех видов лекарственных базидиальных грибов (*Flammulina velutipes*, *Ganoderma applanatum*, *Laetiporus sulphureus*) при их погруженном культивировании и на параметры, связанные с уровнем перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: фуллерен C₆₀, лекарственное действие, базидиальные грибы, перекисное окисление, липиды.

Соединения, выделяемые из мицелия и плодовых тел высших грибов, обладают широким спектром лекарственного действия, в том числе противоопухолевым, иммуномодулирующим, антиоксидантным и др. [1]. В связи с этим, актуальной задачей является поиск способов увеличения выхода биомассы при культивировании лекарственных базидиальных грибов на искусственных питательных средах в объеме культуральной жидкости. Очень перспективными биорегуляторами являются сферические углеродные наноструктуры, в частности, фуллерен C₆₀ и его производные. Так, например, добавление раствора гидроксидированного фуллерена C₆₀(ОН)₂₄ в концентрации 14 мг/л (1,2×10⁻⁵ М) к питательной среде, при выращивании проростков ячменя и пшеницы приводило к увеличению скорости роста корешков (на 27% по сравнению с контролем), при этом отмечено, что применение гидроксидированного фуллерена позволяет нейтрализовать снижение показателей роста, вызванное солевым или ультрафиолетовым стрессом [2]. Ранее нами был продемонстрирован существенный стимулирующий эффект на рост и развитие семян гороха посевного

при их обработке растворами N-моноаминокислотных производных фуллерена C₆₀ (АПФ) в существенно меньших концентрациях – около 10⁻⁹ М [3]. В данной работе нами проведено исследование воздействия гидратированного фуллерена C₆₀ и некоторых АПФ на биопродуктивность трех видов лекарственных базидиальных грибов (*Flammulina velutipes*, *Ganoderma applanatum*, *Laetiporus sulphureus*), при их погруженном культивировании, и на параметры, связанные с уровнем перекисного окисления липидов (Таблица 1).

Таблица 1

Влияние гидратированного фуллерена C₆₀ и его аминокислотных производных в концентрации 10⁻⁹ М на биомассу и параметры окислительного метаболизма мицелия, выращиваемого в темноте в течение 18 сут на среде, содержащей 10 г/л D-глюкозы и 1 г/л дрожжевого экстракта, при температуре 25 °С

Наименование гриба / добавляемое соединение	Биомасса, мг (контроль)	Биомасса, мг (опыт)	Биомасса, % к контролю	ТБК-РП, мкМ/г (контроль)	ТБК-РП, мкМ/г (опыт)	ТБК-РП, % к контролю
F. vel./C ₆₀	108,2±6,2	129,5±4,7	119,6±3,6	8,5±0,5	6,3±0,4	74,7±4,8
F. vel./H-C ₆₀ -D-Ala-OK	125,6±3,6	130,9±3,7	104,2±2,8	6,4±0,4	5,9±0,4	91,2±5,8
G. app./H-C ₆₀ -D-Ala-OK	38,0±1,8	45,0±2,0	118,4±4,5	15,9±1,0	21,5±1,2	134,7±7,8
L. sulph. / C ₆₀	20,1±3,3	43,7±3,3	217,4±7,6	69,3±4,4	41,3±2,6	59,6±3,8
L. sulph. /H-C ₆₀ -D-Ala-OK	18,2±3,8	43,7±5,5	240,1±12,6	57,6±3,7	29,9±1,9	51,9±3,3

Наряду с увеличением продукции мицелия, для большинства исследуемых образцов введение фуллереновых производных в среду культивирования приводило к снижению уровня вторичных продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных продуктов), что может указывать на то, что механизм ростостимулирующего действия АПФ связан с антирадикальной активностью фуллереновых соединений, а также, вероятно, их мембранотропными свойствами. При этом, наибольшее снижение уровня накопления ТБК-реактивных продуктов наблюдается у гриба *Laetiporus sulphureus*, характеризующегося изначально высоким уровнем окислительного метаболизма и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Напротив, у *Ganoderma applanatum*, имеющего изначально наиболее низкий уровень ПОЛ, введение АПФ в культуральную жидкость приводит к некоторому повышению уровня ТБК-реактивных продуктов.

Эксперименты по выращиванию мицелия базидиальных грибов на питательной среде (10 г/л D-глюкозы и 1 г/л дрожжевого экстракта), содержащей добавки АПФ, выполненные в отсутствии освещения и в условиях естественного

го 11-часового светового дня в лабораторном помещении, показали, что, несмотря на потенциальную способность фуллерена C_{60} генерировать синглетный кислород на свету, изменение светового режима не приводит к значительным изменениям прироста биомассы (рис. 1).

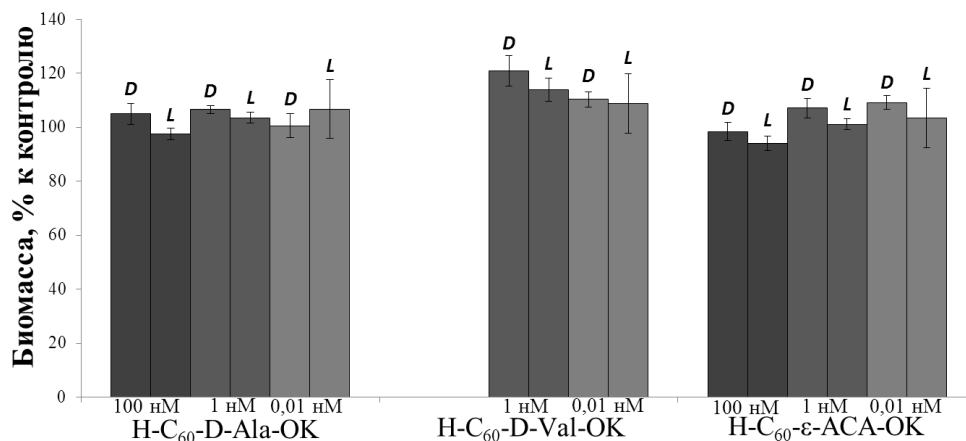


Рис. 1. Динамика нарастания биомассы (% к контролю) *G. Applanatum*, культивируемых в темноте (*D*) и в режиме 11 часового светового дня (*L*) в течение 15 сут. при 28°C в присутствии АДФ

Проведенные исследования показывают, что гидратированная форма фуллерена C_{60} и его N-монозамещенные аминокислотные производные являются эффективными стимуляторами роста лекарственных ксилотрофных базидиальных грибов, действие которых проявляется в наномолярных концентрациях, что существенно снижает себестоимость и экологические риски при их применении.

Список литературы

1. Yu-Cheng Dai, Zhu-Liang Yang, Bao-Kai Cui et al. Species Diversity and Utilization of Medicinal Mushrooms and Fungi in China // International Journal of Medicinal Mushrooms. 2009. Vol. 11. P. 287–302.
2. Panova G. G., Ktitorova I. N., Skobeleva O. V. et al. Impact of polyhydroxy fullerene (fullerol or fullerenol) on growth and biophysical characteristics of barley seedlings in favourable and stressful conditions // Plant Growth Regulation. 2016. Vol. 79. P. 309–317.
3. Волков В. А., Ямскова О. В., Воронков М. В. и др. Новые стимуляторы роста растений на основе водорастворимых наночастиц п-замещенных моноаминокислотных производных фуллерена C_{60} и изучение механизма их действия // Биофизика. 2020. Т. 65, № 4. С. 745–752.

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИДРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ*

А. В. Гераскевич, Е. И. Короткова

Томский политехнический университет,
Томск, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлен новый электрохимический сенсор для определения гидроксильных радикалов в биологических объектах с помощью метода импедансной спектроскопии.

Ключевые слова: электрохимический сенсор, импедансная спектроскопия, окислительный стресс, гидроксильные радикалы, биологические объекты.

Гидроксильный радикал (ОН[•]) – наиболее губительный продукт неполного восстановления кислорода и основной маркер окислительного стресса в организме человека. ОН[•] играет ключевую роль в развитии сердечнососудистых, нейродегенеративных, а также раковых заболеваний [1]. В связи с этим исследование уровня продуцирования ОН[•] в клеточных культурах является актуальной задачей как с точки зрения оценки окислительного повреждения, так и для определения эффективности природных и синтетических антиоксидантов.

Сверхкороткое время свободного существования делает определение ОН[•] сложной задачей, однако использование нового селективного электрохимического сенсора в совокупности с чувствительным и неразрушающим методом импедансной спектроскопии позволяет решить эту проблему. Разработанный нами сенсор представляет собой графитовый электрод, модифицированный электрохимически осажденным золотом и самоорганизующимся монослоем 1-гексантиола. Способность ОН[•] селективно окислять тиоловые соединения приводит к разрушению монослоя на поверхности сенсора и появлению аналитического сигнала.

Для построения градуировочной зависимости аналитического сигнала от концентрации ОН[•] использовались два метода анализа: фарадеевский и нефарадеевский импеданс. В первом случае измерения проводились в области концентраций ОН[•] от 10⁻¹¹ до 10⁻⁹ моль/л. Уравнение зависимости имеет вид: $\Delta R_{ct} \text{ (кОм)} = 1.133 \lg C + 4.816$ ($R^2 = 0.9896$). Использование метода нефарадеевского

* Работа выполнена при финансовой поддержке ГЗ «Наука» № FSWW-2020-0022 и РФФИ в рамках научного проекта № 19-53-26001.

импеданса позволило расширить диапазон определяемых концентраций от 10^{-11} до $5 \cdot 10^{-8}$ моль/л. Уравнение зависимости представлено в следующем виде: ΔC (мкФ) = $0.228 \lg C + 0.816$ ($R^2 = 0.9856$).

Полученные данные позволяют провести измерение OH^\bullet в клеточных культурах в норме и при патологии, а также оценить влияние некоторых природных и синтетических антиоксидантов на продуцирование OH^\bullet .

Список литературы

1. *Dalle-Donne I., Rossi R., Colombo R. et al. Biomarkers of oxidative damage in human disease // Clinical chemistry. 2006. Vol. 52, Issue 4. P. 601–623.*

УДК 547.5

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АМИНОУРАЦИЛА С ПЕРОКСИЛЬНЫМИ РАДИКАЛАМИ

*С. А. Грабовский, А. В. Антипин,
Н. М. Андрияшина*
Уфимский Институт химии РАН,
Уфа, Российская Федерация

Аннотация. В работе изучена реакционная способность производных 5-аминоурацила в модельной реакции ингибированного радикально-цепного окисления стирола.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, 5-аминоурацилы, радикально-цепное окисление, константы ингибирования, энергия диссоциации связей.

Производные урацила имеют широкий спектр биологической активности и также используются в органическом синтезе, некоторые из них находят применение в медицине.

Ранее была показана антиоксидантная активность 5-аминоурацилов в реакции радикально-цепного окисления, и эффект метильной группы в 6-м положении кольца [1]. В данной работе изучалась реакционная способность 1,3-диметил-5-аминоурацила **1**, 1,3,6-триметил-5-аминоурацила **2**, 1,3-диметил-5-амино-6-этилурацила **3**, 1,3-диметил-5-амино-6-изопропилурацила **4**, 3-бутил-5-амино-6-метилурацила **5** в модельной реакции ингибированного радикально-цепного окисления стирола. Ингибирование радикально-цепного окисления стирола в хлорбензоле изучали по поглощению кислорода, при температуре 310К,

инициатор АИБН. Определены константы ингибирования $1.2 \cdot 10^{-4}$ л/моль·с (1), макс. $10.0 \cdot 10^{-4}$ л/моль·с (5) и стехиометрические факторы 0.1 (1), 1.0 (2), 0.5 (3), 0.4(4), 0.8(5).

Также были проведены квантовохимические расчеты энергии диссоциации связей уровня M06-2X/MG3S and G4 и потенциальных барьеров на уровне теории M05/MG3S. Энергии N-Нсвязи для соединений 1-5 составляют $86 \div 88$ ккал/моль. Замена атома водорода в б положение Me, Et, i-Pr приводит к ослаблению N-Нсвязи на 1.7, 0.6 и ~ 0 ккал/моль соответственно. Отдельно можно отметить величины энергии C-H связизаменителя в б-м положении $= 81.2 \div 84.5$ ккал/моль, что меньше чем третичная C-Нсвязь в кумоле (84.4 ккал/моль), однако продуктов окисления заместителей в б-м положении урацильного кольца не наблюдается. Таким образом отрыв водорода от N-Нсвязи энергетически невыгоден. Расчет активационных барьеров показывает разницу $6.3 \div 12.2$ ккал/моль в пользу отрыва H-атома от N-Нсвязи.

Изученные производные 5-аминоурацила показывают себя как ингибиторы средней силы. При оценке ингибирующей способности для 5-аминоурацилов по отношению к пероксильным радикалам, корреляция константы скорости и энергии диссоциации N-H связи не дает удовлетворительных результатов. Расчет же активационного барьера отрыва H-атома пероксильным радикалом позволяет точнее описать экспериментальные данные.

Список литературы

1. Grabovskiy S. A., Antipin A. V., Grabovskaya Y. S. et al. Effect of the 6-Methyl Group on Peroxyl Radical Trapping by 5-Hydroxy and 5-Amino- Derivatives of 1,3-Dimethyluracil // Letters in Organic Chemistry. 2017. Vol. 14, Issue 1. P. 24–32.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ S- И Se-СОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ ФЕНОЗАНА КАЛИЯ ПРОТИВ H₂O₂-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ*

А. Ю. Гришанова¹, Л. С. Ключова¹, Н. В. Кандалинцева^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. В статье представлены результаты исследования потенциальных цитотоксических и антиоксидантных свойств новых S- и Se-содержащих аналогов антиоксиданта фенозан калия на модели *in vitro*.

Ключевые слова: фенольные антиоксиданты, фенозан калия, Se- и S-содержащие аналоги, исследования *in vitro*, цитотоксичность, антиоксидантная активность.

Окислительный стресс (ОС) способствует развитию многих заболеваний, включая рак, неврологические расстройства, атеросклероз, гипертонию, диабет и т.д. [1]. Клинические исследования показывают, что применение антиоксидантов (прежде всего таких витаминов, как А, Е и С) может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на здоровье [2–4]. Такая ситуация, обычно объясняемая природной концентрационно-зависимой инверсией антиоксидантного действия [5], делает актуальным исследовательский интерес к синтетическим ингибиторам свободнорадикальных процессов как перспективным средствам антиоксидантной терапии.

Модификация фенольных соединений S- и Se-функциональными группами является одним из приоритетных направлений для поиска эффективных ингибиторов ОС [6].

Данное исследование было направлено на изучение цитотоксической, цитостатической и антиоксидантной активности против цитотоксичности, индуцированной H₂O₂, соединений, представленных на рисунке, на опухолевых клеточных линиях человека HepG2 (печень), Hep-2 (гортань) и MCF-7 (молочная железа).

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

Исследовать антиоксидантную активность соединений против цитотоксичности, индуцированной H_2O_2 , на опухолевых клеточных линиях человека НерG2, Нер-2 и MCF-7.

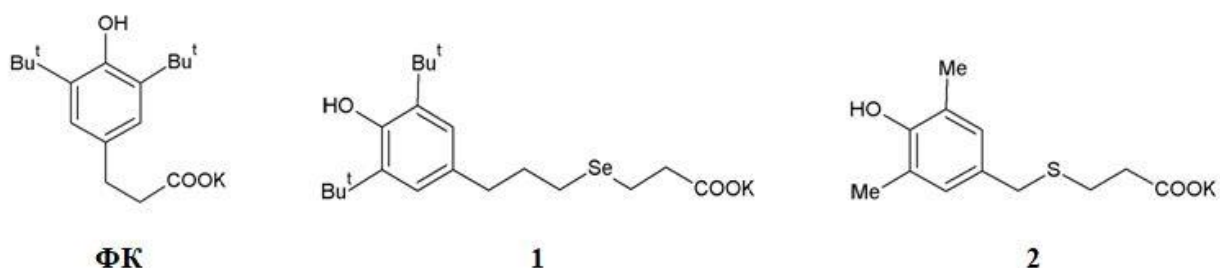


Рис. Структурные формулы фенозана калия (ФК), 3-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]пропионат калия (1) и калия 3-[(4-гидрокси-3,5-диметилбензил)тио]пропионат калия (2).

В результате исследования было выявлено, что селенсодержащий аналог 1 обладает более сильными цитотоксическими и цитостатическими свойствами, чем другие протестированные соединения. Кроме того, в отношении H_2O_2 -индуцированной цитотоксичности соединение 1 обладает антиоксидантным действием, сравнимым с действием ФК (в клетках НерG2) или превышающим действие ФК (в клетках Нер-2). Se-содержащий аналог оказывает антиоксидантное действие на клетки MCF-7 в диапазоне концентраций 1–25 мкМ, но начиная с 50 мкМ гибель клеток резко возрастает и значительно превышает гибель клеток в контроле с H_2O_2 . S-содержащий аналог обладает меньшей биологической активностью по сравнению с фенозаном калия и селенсодержащим аналогом.

Список литературы

1. Neha K., Haider M. R., Pathak A. et al. Medicinal prospects of antioxidants: A review // European Journal of Medicinal Chemistry. 2019. Vol. 178. P. 687–704. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010
2. Bardia A., Tleyjeh I. M., Cerhan J. R. et al. Efficacy of Antioxidant Supplementation in Reducing Primary Cancer Incidence and Mortality: Systematic Review and Meta-analysis // Mayo Clinic Proceedings. 2008. Vol. 83. P. 23–34. DOI: 10.4065/83.1.23
3. Moradi-Joo M., Heidari S., Seyed-Nezhad M. et al. Antioxidant supplements and breast cancer: A systematic review and meta-analysis // International Journal of Cancer Management. 2018. Vol. 11, Issue 4. P. 1–11. DOI: 10.5812/ijcm.10082
4. Li Y., Lin Q., Lu X. et al. Post-Diagnosis use of Antioxidant Vitamin Supplements and Breast Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Clinical Breast Cancer. 2021. Vol. 21, Issue 6. P. 477–485. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.09.001

5. *Giordano M. E., Caricato R., Lionetto M. G.* Concentration Dependence of the Antioxidant and Prooxidant Activity of Trolox in Hela Cells: Involvement in the Induction of Apoptotic Volume Decrease // *Antioxidants*. 2020. Vol. 9, Issue 11. P. 1–12. DOI: 10.3390/antiox9111058

6. *Хольшин С. В., Ягунов С. Е., Кандалинцева Н. В.* и др. Синтез новых селенсодержащих аналогов фенозан-кислоты // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2019. № 12. С. 2374–2376.

УДК 542.06

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНОЗАНА-28

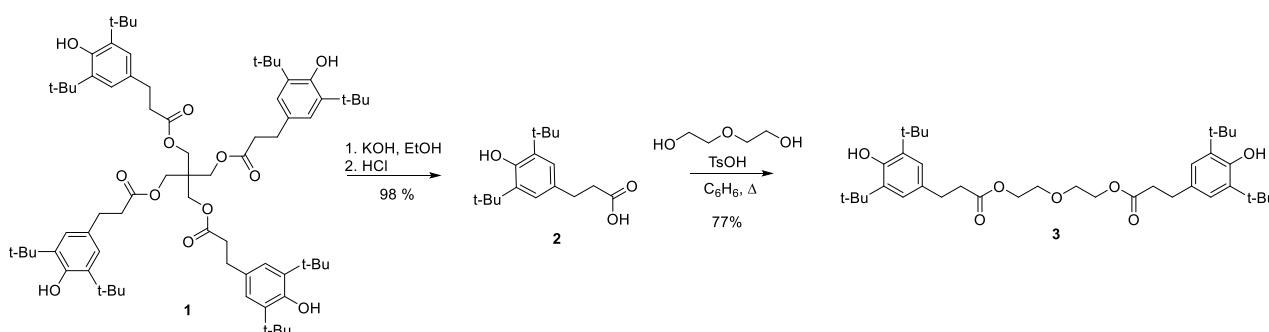
К. Р. Гумарова, А. С. Брезгина, П. И. Пинко

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлен способ получения известного промышленного антиоксиданта Фенозана-28 в лабораторных условиях кафедры химии НГПУ из Ирганокса 1010 через промежуточный синтез фенозан-кислоты. Также исследована антирадикальная активность целевого продукта в модельной реакции окисления кумола, инициированного АИБН при 60 °С.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, ингибиторы окисления, Фенозан-28, Фенозан-кислота.

Фенозан-28 – известный промышленный антиоксидант, который находит свое применение в качестве добавки к полимерам. В настоящее время в России отсутствует производство данного ингибитора окисления, но вместе с тем, спрос на него остается. В этой связи нами предложена двухстадийная схема синтеза Фенозана-28 (**3**) из коммерчески доступного Ирганокса 1010 (**1**) через промежуточное получение 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионовой кислоты (Фенозан-кислоты) (**2**).



В результате реакции удалось получить целевое соединение (3) с выходом 85% и чистотой по данным ВЭЖХ 91%. Строение продукта подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C .

В модельной реакции окисления кумола, инициированного АИБН при 60 °С исследована антирадикальная активность Фенозан-28. В качестве реперных антиоксидантов были использованы ионол и СО-3 (таблица 1).

Таблица 1

Константы скорости k_7 исследуемых соединений	
Соединение	$k_7 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$
Ионол	2,0±0,18
СО-3	1,8±0,15
Фенозан-28	1,5±0,10

Таким образом, было установлено, что синтезированное нами соединение обладает выраженной антирадикальной активностью, соизмеримой с активностью реперных антиоксидантов.

УДК 616.62-001.29-039.12-085

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ
ЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН, ПОЛУЧИВШИХ СОЧЕТАННУЮ
РАДИАЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ ЛОКАЛИЗОВАННОГО
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ 2 СТАДИИ**

Е. И. Гутрова

Тюменский государственный медицинский университет,
Тюмень, Российская Федерация

Аннотация. В статье обоснован патогенез развития лучевого цистита, вызванного ионизирующим излучением. Показано, что первичным патогенетическим механизмом повреждения тканей при лучевом цистите является развитие процессов свободнорадикального окисления, которое в последующем ведет к хроническому микробно-воспалительному или интерстициальному поражению мочевого пузыря, глубоким нарушениям на уровне гистологической картины тканей, спонтанным реакциям со стороны иммунной системы, разрушению структуры коллагена, сопровождающимся выделением оксипролина, существенным ухудшением субъективного восприятия здоровья и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: лучевой цистит, патогенез, свободнорадикальное окисление, содержание в моче содержания интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-8, поднаркозная обзорная цистоскопия с биопсией стенки мочевого пузыря.

Лучевой цистит представляет собой специфическое поражение мочевого пузыря, возникающее у 22% - 80% женщин в ответ на воздействие ионизирующего излучения на область малого таза. Ионизирующее рентгеновское излучение применяют как основной метод лечения локализованного рака шейки матки 2 стадии.

Полагается, что лучевой фактор способствует местному появлению свободных радикалов кислорода и является причиной липидной пероксидации, индуцирующей острое локальное тканевое повреждение или ранний лучевой цистит. Лучевой цистит является нежелательным побочным эффектом радиационной терапии с широким спектром тяжести, варьирующим от легких симптомов нарушений опорожнения мочевого пузыря при катаральном цистите, что существенно снижает качество жизни, до тяжелых проявлений геморрагического цистита, несущего угрозу жизни больному. Облучение мочевого пузыря сопровождается распадом коллагеновой подстилки уротелия, ишемией детрузора, слизистой оболочки и реакцией иммунной системы, направленной на восстановление тканевого гомеостаза, несостоятельность которого инициирует формирование позднего лучевого цистита, специфическая предпосылка которого заключается в невозможности подавления воспаления и регенерации поврежденных тканей.

Целью настоящей работы являлось обоснование патогенеза развития лучевого цистита, вызванного ионизирующим излучением. В проблемной лаборатории университетской клиники Тюменского медицинского университета проводились биохимические исследования содержания в моче начальных продуктов пероксидации мембранных липидов -диеновых конъюгатов (ДК), промежуточных- малонового диальдегида (МДА), конечных-шиффовых оснований (ШО), а также общей антиоксидантной активности мочи (ОАО).

Также в моче тестировался уровень одного из ведущих маркеров распада коллагена -оксипролина (ОП). Обзорная картина развития липопероксидации сопоставлялась с иммунологическими исследованиями, которые включали определение в моче содержания интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-8. В стационарных условиях выполнялась поднаркозная обзорная цистоскопия с биопсией стенки мочевого пузыря в местах наибольших визуальных изменений. В исследовании участвовали 134 пациентки с клиническими проявлениями лучевого цистита и 30 здоровых женщин группы сравнения с медианой возраста 44,5 лет. При

госпитализации всем женщинам, участвующим в экспериментах, проводились специальные урологические функциональные и инструментальные исследования, включающие: анкетирование (QOL), урофлоуметрию, сонографию мочевого пузыря с доплеровским исследованием кровотока, цистоскопию с прицельной биопсией в местах максимальных визуальных изменений до и после проведения различных схем лечения и их наблюдение в отдаленном после лечения периоде, до 6 месяцев. Все женщины дали письменное согласие на участие в исследовании.

Было показано, что в процессе формирования лучевого цистита у женщин наблюдается накопление в моче первичных и вторичных продуктов свободно-радикального окисления липидов (ПОЛ), проявляющих токсическое действие, вовлекающих ткани в необратимые молекулярные превращения, ограничивающие возможность их регенерации. Так, диеновые конъюгаты увеличивались в 1,4 раза, количество малонового диальдегида, характеризующего распад структуры жирных кислот липидов биологических мембран, возрастало в 3,7 раза, Шиффовы основания, отражающие уровень продуктов конденсации карбонильных соединений с аминокеттогруппами белков, возрастало в 3,2 раза. Картина развития процессов ПОЛ происходила на фоне снижения в 1,6 раза общей антиоксидантной активности (ОАО) мочи, свидетельствующее о разрушении первичной структуры биоантиоксидантов. Приведенная выше картина, свидетельствующая о активации процессов свободнорадикального окисления липидов биологических мембран, коррелировала с показателями состояния гуморального звена иммунитета и коллагеновой структуры мочевого пузыря, тестируемых по содержанию в моче интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-8 (увеличение ИЛ-4 в 1,3 раза), молекул малой /средней массы и ОП у женщин с проявлениями позднего лучевого цистита (в 1,2 раза), с увеличением маркера распада коллагена- оксипролина (ОП) в 2,9 раза. Также было установлено, что морфологические проявления раннего лучевого цистита характеризуются сокращением площади стромальной части собственной пластинки, и увеличением диффузной воспалительной инфильтрации при участии клеток с иммуно-гистохимической экспрессией, преимущественно CD 4+. При морфометрических проявлениях позднего лучевого цистита наблюдается сочетанное увеличение площади воспалительной лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрации с участием клеток с экспрессией CD 4+ и CD 8+. Проявления позднего лучевого цистита у пациентов соответствовали второй степени радиационного поражения, характеризующегося учащенным болезненным мочеиспусканием с элементами ургентности, требующими ночных пробуждений, лейкоцитурией, микрогематурией, появле-

нием в моче слущенного эпителия. Бактерии высеивались из мочи у 15 (32,6%) пациенток. Из них, кишечная палочка у 11 (73,3 %), энтерококк у 2 (13,3%), клебсиелла у 1 (6,7%), протей у 1 (6,7%) больных женщин, с преимущественной чувствительностью к фторхинолонам и нитрофуранам. Указанные проявления существенно ухудшают качество жизни больных.

Таким образом показано, что развитие процессов свободнорадикального окисления является первичным патогенетическим механизмом повреждения тканей при лучевом цистите, которое в последующем ведет к хроническому микробно-воспалительному или интерстициальному поражению мочевого пузыря, глубоким нарушениям на уровне гистологической картины тканей, спонтанным реакциям со стороны иммунной системы, разрушению структуры коллагена, сопровождающимся выделением оксипролина, существенным ухудшением субъективного восприятия здоровья и качества жизни пациентов с лучевым поражением мочевого пузыря.

УДК 543.878:541.127

ЭНЕРГИЯ ДИССОЦИАЦИИ O–H-СВЯЗИ В ПРИРОДНЫХ ФЕНОЛАХ*

Т. Г. Денисова, Е. Т. Денисов
Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, Российская Федерация

Аннотация. Кислород как источник энергии для живых существ генерирует свободные радикалы RO_2^{\cdot} , HO_2^{\cdot} , $O_2^{\cdot-}$, HO^{\cdot} , инициируя процессы окисления и деструкции биомолекул; эволюция выработала защиту в виде природных фенолов *биоантиоксидантов*, таких как токоферолы, убихинолы, флаваноиды.

Ключевые слова: модель пересекающихся парабол, токоферолы, убихинолы, флавоны, флавонолы, флаваноны, флаванололы, энергия диссоциации O–H-связи.

Группа *токоферолов* (α , β , γ , δ) входит в состав витамина E. Токоферолы (TcOH) обладают высокой реакционной способностью и предохраняют жиры от окисления, реагируя с пероксильными радикалами по реакции: $RO_2^{\cdot} + TcOH \rightarrow ROOH + TcO^{\cdot}$. Среди токоферолов в витамине E преобладает α -токоферол.

* Работа выполнена по теме Государственного задания, № государственной регистрации ЦИТИС АААА-А19-119071190045-0.

Токоферолы были изучены как антиоксиданты в модельных системах (*in vitro*). Многочисленные исследования посвящены их биологической роли в живом организме (*in vivo*). Интенсивно обрывая цепи при окислении липидов α -токоферол может стимулировать окисление. *Проокислительный эффект* токоферола вызван реакциями продолжения цепи с участием токофероксильных радикалов. Токоферолы в организме тормозят окисление липидов, предотвращая накопление токсичных продуктов: альдегидов, кетонов, кислот. Акцептируя свободные радикалы, токоферолы замедляют вредную для организма *цис-транс* изомеризацию непредельных кислотных остатков в липидах, сохраняя эластичность и проницаемость липидных мембран.

Убихинолы образуются в результате восстановления убихинонов. Они различаются числом фрагментов C_5H_8 ($-CH_2CH=CHCH_2-$) в своем составе. Убихиноны, содержащие 9 и 10 фрагментов C_5H_8 , играют важную роль как кофакторы в цепочке переноса электронов в митохондриях.

В меньшей степени изучены реакции *флавоноидов*. Число этих фенолов велико (более 300). Флавоноиды делятся на 4 класса: *флавоны, флавонолы, флаваноны, флаванолы*. Наряду с токоферолами флавоноиды играют важную роль в жизнедеятельности человека, животных и растений. Антиокислительная активность флавоноидов связана с их способностью реагировать с пероксильными радикалами и возможностью образовывать хелатные комплексы с ионами тяжелых металлов.

Важной характеристикой фенольных антиоксидантов является *энергия диссоциации O–H-связи* (ЭДС). ЭДС определяет реакционную способность фенолов в радикальных реакциях. Используя экспериментальные кинетические данные нам удалось оценить ЭДС для ряда природных фенолов методом пересекающихся парабол (МПП). В таблице приведены значения D_{O-H} , кДж/моль для 38 таких фенолов [1].

Таблица

Энергии диссоциации (D_{O-H}) наиболее слабой O–H-связи природных фенолов [1].

№	ArOH	O–H-связь	n_{O-H}	D_{O-H} , кДж/моль	Метод
1	2	3	4	5	6
1	α -Токоферол	6	1	330.0	МПП
2	β -Токоферол	6	1	335.3 ± 2.0	МПП
3	γ -Токоферол	6	1	334.9 ± 2.0	МПП
4	δ -Токоферол	6	1	341.5 ± 2.0	МПП
5	Убихинол	1,4	2	346.0	МПП
6	7,8-Бензохроман, 2,5-диметил-2-фитил-6-гидрокси-	6	1	321.4	МПП

1	2	3	4	5	6
7	7,8-Бензохромен, 2,5-диметил-2-фитил-6-гидрокси-	6	1	322.1	МПП
8	2Н-1-Бензотиопиран, 3,4-дигидро-6-гидрокси-4,4,5,7,8-пентаметил-	6	1	329.8	МПП
9	Селенотокол, 5,7,8-триметил-	6	1	335.7	МПП
10	2,3-Дигидробензо-[b]селенофен, 2,4,6,7-тетраметил-5-гидрокси-	5	1	334.5	МПП
11	2,3-Дигидро-бензо[b]селенофен, 2-метил-5-гидрокси-	5	1	342.3	МПП
12	Кемпферол, $n_{O-H} = 2$	7,4'	2	348.9	МПП
13	Морин, $n_{O-H} = 2$	7,4'	2	363.6	МПП
14	Убихроменол, $n_{O-H} = 2$	1,4	2	350.2	МПП
15	Кверцетин, $n_{O-H} = 1$	4'	1	343.0	МПП
16	(-)-Эпикатехин, $n_{O-H} = 1$	4'	1	346.2 ± 1.8	МПП
17	6,7-Дигидроксифлавонон, $n_{O-H} = 1$	6	1	332.3	МПП
18	7,8-Дигидроксифлавонон, $n_{O-H} = 1$	8	1	333.0	МПП
19	Хризин, $n_{O-H} = 1$	7	1	357.1	МПП
20	Галангин, $n_{O-H} = 1$	7	1	363.1	МПП
21	Дигидрокверцетин, $n_{O-H} = 1$	4'	1	343.6	МПП
22	Катехин, $n_{O-H} = 1$	4'	1	348.1 ± 1.3	МПП
23	Гесперетин, $n_{O-H} = 1$	3'	1	353.8	МПП
24	Физетин, $n_{O-H} = 1$	4'	1	348.0 ± 1.7	МПП
25	Галловая кислота, $n_{O-H} = 1$	4	1	347.4	МПП
26	Пропилгаллат, $n_{O-H} = 1$	4	1	334.6	МПП
27	Мирицетин, $n_{O-H} = 1$	4'	1	340.9	МПП
28	(-)-Эпигаллокатехин, $n_{O-H} = 1$	4'	1	344.6	МПП
29	Рутин, $n_{O-H} = 1$	4'	1	343.2 ± 0.6	МПП
30	Лютеолин, $n_{O-H} = 1$	3'	1	345.8	МПП
31	Гесперидин, $n_{O-H} = 1$	4'	1	342.7	МПП
32	Нордигидрогваяретовая кислота, $n_{O-H} = 2$	4,4'	2	351.3	МПП
33	Кофейная кислота, $n_{O-H} = 1$	4	1	339.8	МПП
34	(-)-Эпигаллокатехингаллат, $n_{O-H} = 2$	4',4''	2	338.7 ± 0.3	МПП
35	β -Глюкогаллин, $n_{O-H} = 1$	4	1	335.0	МПП
36	(-)-Эпикатехингаллат, $n_{O-H} = 2$	4',4''	2	339.6 ± 1.3	МПП
37	Дубильная кислота, R = галлат, $n_{O-H} = 5$	4	5	341.6	МПП
38	Пентагаллоил глюкоза, $n_{O-H} = 5$	4	5	338.1	МПП

Список литературы

1. Денисова Т. Г., Денисов Е. Т. Энергия диссоциации O–H-связи природных фенолов // Физическая химия биопроцессов / под ред. С. Д. Варфоломеева. М.: Красанд, 2014. С. 189–212.

НОВЫЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫХ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ ПИРРОЛИДИНОВОГО РЯДА

С. А. Добрынин, И. Ф. Журко, И. А. Кирилюк

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. В работе предложен альтернативный способ синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина из доступных альфа-аминокислот, кетонов и активированных олефинов на основе трехкомпонентной домино реакции.

Ключевые слова: нитроксильные радикалы, синтез, альфа-аминокислоты, кетоны, олефины.

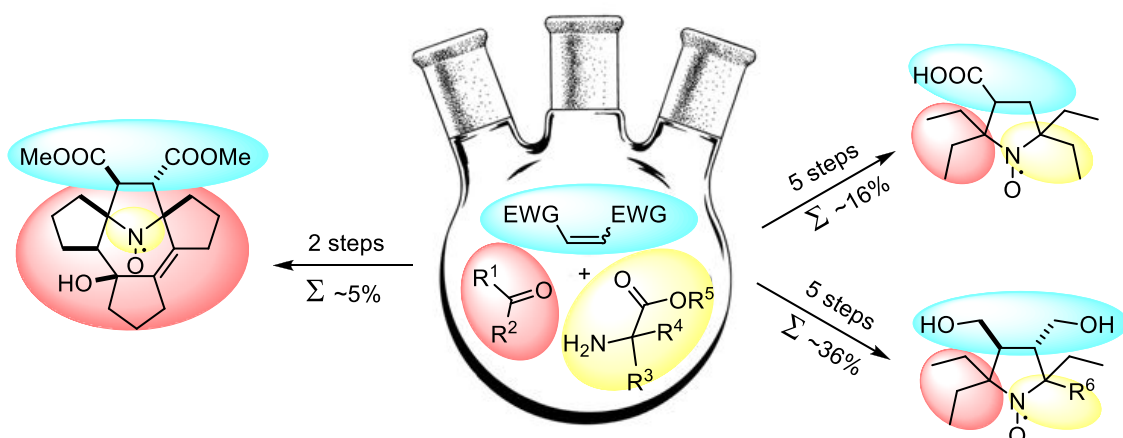
Нитроксильные радикалы – наиболее распространенный тип стабильных органических радикалов. Благодаря возможности химической трансформации без затрагивания радикального центра, а также малому размеру молекулы и чувствительности спектра ЭПР к микроокружению, эти объекты широко используются в качестве спиновых меток и зондов в изучении функционирования живых систем.

Однако наиболее распространенные нитроксильные радикалы ряда 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила (ТЕМПО) и 2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксила (ПРОКСИЛа) обладают недостаточной устойчивостью к восстановлению, что затрудняет их использование непосредственно внутри живых систем. Использование пространственно затрудненных радикалов с объемными заместителями в ближайшем окружении нитроксильного фрагмента решает эту проблему.

Наиболее устойчивые к восстановлению пространственно затрудненные радикалы пирролидинового ряда ранее синтезировали с использованием перегруппировки Фаворского производных 3-бромпиперидин-4-она или восстановительной циклизации γ -нитрокетонов до 1-пирролин-N-оксидов с последующим добавлением металлоорганических соединений. Оба пути подразумевают сложные многостадийные процедуры с участием дорогостоящих реагентов и дают низкие выходы целевых радикалов.

Мы предложили альтернативный способ синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина из доступных альфа-

аминокислот, кетонов и активированных олефинов на основе трехкомпонентной домино реакции. Метод делает такие радикалы более доступными как с точки зрения выхода целевых веществ, так и с точки зрения структурного разнообразия.



УДК 618.2

АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Н. А. Друккер, С. Н. Селютина,
И. И. Крукиер, М. А. Левкович*

¹Ростовский государственный медицинский университет
Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Аннотация. В работе определена активность НАДФН-оксидазы по восстановлению 2,6 – дихлорфенилиндофенола в присутствии НАДФ при 600 нм, а также активность ксантиноксидазы, судя по увеличению ксантина в УФ-области при 293 нм, используя коэффициент полярной экстинкции $9,6 \text{ см}^2 \times \text{М}$.

Ключевые слова: антиоксидантный фермент, свободные радикалы, окисление, НАДФН-оксидаза, ксантиноксидаза, беременность.

Гипоксию считают основным патологическим фактором при плацентарной недостаточности (ПН). Одним из важных механизмов в цепи нарушений, формирующихся в таких условиях, являются свободнорадикальные повреждения в организме матери и её плода [1, 2]. Известно, что нарушение баланса про-

и антиоксидантных процессов при этой патологии способствует усилению продукции активных форм кислорода [3,4]. К числу ферментов, участвующих в накоплении свободных радикалов, относятся НАДФН-оксидаза и другие оксидазы, в том числе и ксантинооксидаза. Данный фермент, приводящий к образованию супероксиданиона и перекиси водорода, в физиологических условиях находится преимущественно в ксантиндегидрогеназной форме и может переходить в оксидазную форму в результате окисления дисульфидных связей [5]. Такое состояние наблюдается, в частности, при гипоксии тканей у женщин с осложненной беременностью, что явилось поводом для изучения указанной патологии. Обследовано 60 беременных женщин из которых у 21 пациентки беременность и роды соответствовали физиологической норме (1-я группа). У 39 женщин 2-й группы беременность была осложнена ПН. В связи с этим 19 пациенток этой группы получали лечение в виде традиционной терапии. В течение 3-х триместров беременности в сыворотке крови пациенток 2-й группы и гомогенатах их плацентарной ткани, взятой сразу после родов, изучалась активность НАДФН-оксидазы и ксантинооксидазы. Активность НАДФН-оксидазы определяли по восстановлению 2,6 – дихлорфенилиндофенола в присутствии НАДФ при 600 нм. Об активности ксантинооксидазы судили по увеличению ксантина в УФ-области при 293нм, используя коэффициент полярной экстинкции $9,6 \text{ см}^2 \times \text{М}$. Полученные результаты свидетельствовали о развитии ПН у беременных на фоне увеличения активности НАДФН – оксидазы на протяжении всей гестации. Установлено, что наибольшее повышение активности фермента в крови женщин имело место во 2-ом триместре беременности. В 3-м триместре этот процесс был менее выражен. Активность ксантинооксидазы в крови женщин с ПН увеличивалась по сравнению с нормальными показателями. Повышение активности обоих ферментов было характерно и для плацентарной ткани. Об усилении прооксидантных процессов у беременных с рассматриваемой патологией свидетельствует выявленная динамика, как на системном, так и локальном уровнях. Изменение активности изученных ферментов в плаценте может явиться одним из важных пусковых механизмов в развитии свободнорадикальных реакций в этом органе, обеспечивающим весь материнско-плодовый обмен. При рассматриваемой патологии беременности нарушение баланса анти- и прооксидантов, накопление активных форм кислорода и, как следствие, повреждение клеточных мембран плаценты приводит, по видимому, к развитию гипоксии и гипотрофии плода. Основными направлениями для предупреждения развития и лечения ПН являются воздействия, направленные на улучшение маточно–плацентарного кровообращения и микроциркуляции, нормализации газообмена в системе мать – плод, улучшении

метаболической функции плаценты, восстановлении нарушений функции клеточных мембран [6]. Лечебные мероприятия, делящиеся на общие и направленные непосредственно на улучшение функций плаценты (транспортной, трофической, дезинтоксикационной, эндокринной и др.), предполагают обязательное проведение на протяжении всего периода беременности витаминотерапии. Так, ранее проведенными нами исследованиями было установлено снижение интенсивности окислительной деструкции белков синцитиотрофобласта у пациенток с ПН, получавших в качестве восполнения содержания витаминов и минералов поливитаминное средство+мультиминерал «Матерну», по-сравнению с нормально протекающей беременностью [7]. Анализ исходов беременности у женщин 2-й группы с плацентарной недостаточностью, получавших традиционную терапию, свидетельствовал о снижении массо-ростовых и основных функциональных показателей их новорожденных, по сравнению с таковыми у детей, от матерей с ПН, принимавших витаминно-минеральный комплекс «Матерна». Полученные результаты дают основание для рассмотрения возможности применения аналогов этого препарата в терапии беременных с ПН и могут способствовать повышению вероятности благоприятного исхода беременности, позволяя избежать прогрессирования нарушений в системе мать – плацента – плод.

Список литературы

1. *Власова Т. И., Зобова Д. А., Тюрина Е. П.* и др. Нарушения гемостаза и липидного метаболизма в развитии гипоксии плода при эклампсии [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29530> (дата обращения: 20.10.2022).
2. *Бакуев М. М., Магомедов К. К., Шахбанов М. А.* Состояние антиоксидантных систем при различных патологических состояниях организма // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2012. № 3 (20). С. 62–67.
3. *Капустин Р. В., Аржанова О. Н., Тиселько А. В.* Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 6. С. 461–471.
4. *Трошина Е. А., Синюшкина Е. С.* Прямые и опосредованные эффекты трийодтиронина // Архив внутренней медицины. 2020. Т. 10, № 4. С. 1–10.
5. *Петров Ю. А., Блесманович А. Е., Алехина А. Г.* Гипофункция щитовидной железы и беременность [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. С. 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27890> (дата обращения: 20.10.2022).
6. *Серов В. Н., Тютюнник В.Л., Михайлова О. И.* Современные представления о лечении плацентарной недостаточности [Электронный ресурс] // РМЖ, Мать и дитя. 2010. Т. 18, № 4. URL: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennye_predstavleniya_o_lechenii_placentarnoy__nedostatochnosti/ (дата обращения: 20.10.2022).

7. Донченко Л. А., Королева Е. В., Бондаренко Т. И. и др. Влияние йоддефицита на уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови беременных женщин и в плаценте // Российский вестник акушера-гинеколога. 2003. № 2. С. 55–57.

УДК 547.565.2

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ (ДОДЕЦИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКИНОНА

И. А. Емельянова¹, С. Е. Ягунов¹, Н. В. Кандалинцева^{1,2}

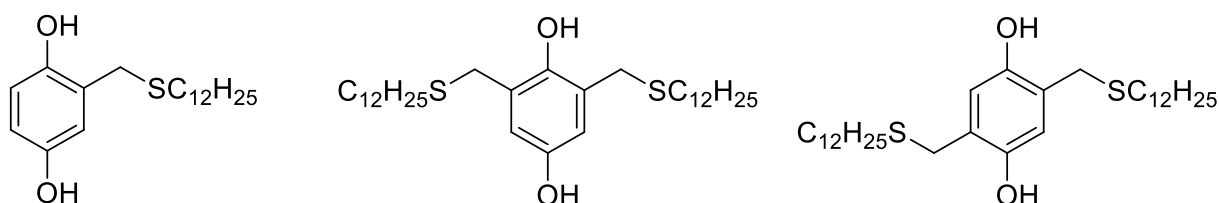
¹Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский институт антиоксидантов,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. В работе осуществлен синтез и изучена антиоксидантная активность 2-((додецилсульфанил)метил)-, 2,6- и 2,5-бис((додецилсульфанил)метил)замещенных производных гидрохинона.

Ключевые слова: гидрохинон, тиометилирование, серосодержащие антиоксиданты, антиоксидантная активность.

Серосодержащие фенольные антиоксиданты, и в частности (алкилсульфанил)метильные производные фенолов, относятся к числу наиболее эффективных промышленных ингибиторов окисления. По нашему мнению, (алкилсульфанил)метильные производные двухатомных фенолов будут превосходить свои одноатомные аналоги по способности ингибировать процесс окисления, поскольку известно, что двухатомные фенолы характеризуются большей активностью в отношении пероксидных радикалов. В этой связи в настоящей работе осуществлен синтез ряда (додецилсульфанил)метильных производных на основе гидрохинона и проведено сравнительное исследование антиоксидантных свойств полученных соединений.



В работе апробированы способы синтеза (алкилсульфанил)метилзамещенных гидрохинонов основанные на реакции гидрохинона с (N,N-диэтиламино)метил)додecilсульфидом, а также двустадийный подход предполагающий промежуточное получение бис((диэтиламино)метил)гидрохинона.

Для синтезированных соединений в модельной реакции AIBN-инициированного окисления стирола определены константы скорости взаимодействия с пероксидными радикалами (k_7) и стехиометрические коэффициенты ингибирования (f).

Суммарная антиокислительная активность определена в условии термического автоокисления лярда. Синтезированные тиопроизводные гидрохинона в 2.7 – 6.7 раза превосходили реперные фенольные антиоксиданты (ионол, бутилоксианизол, гидрохинон и трет-бутилгидрохинон) и в 1.7 – 2.4 раза серосодержащий фенольный антиоксидант Ирганокс 1726.

УДК 547.279.1 + 547.565

НОВЫЕ СПОСОБЫ МОДИФИКАЦИИ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНАРЕНОВ СУЛЬФАНИЛМЕТИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ

Р. В. Ефремов, С. Е. Ягунов

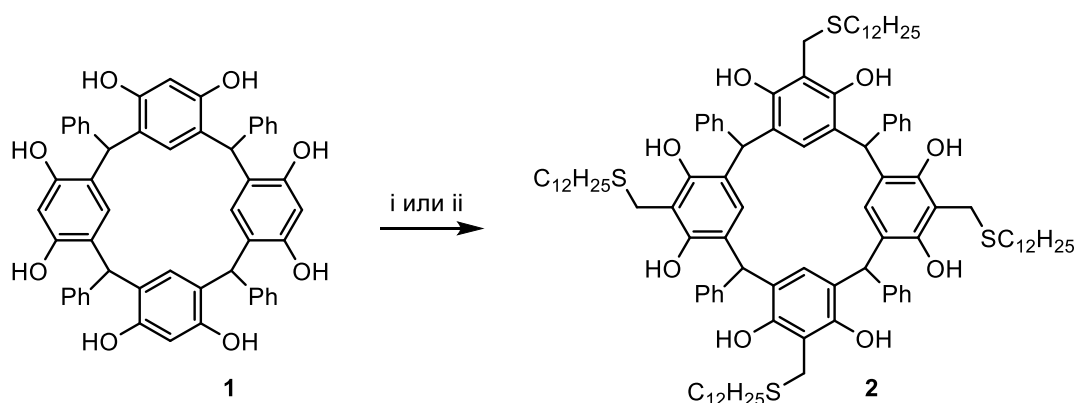
Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. Разработаны и осуществлены одностадийные способы модификации 2,8,14,20-тетрафенил-4,6,10,12,16,18,22,24-октагидроксиликаликс[4]резорцинарена сульфанилметильными группами по реакции с аминотиоацетальями.

Ключевые слова: каликсарены, каликс[4]резорцинарены, тиометилирование.

Каликсарены – макроциклические чашеобразные молекулы полученные в результате конденсации различных фенольных соединений и различных альдегидов. Наличие внутренней гидрофобной полости каликсаренов позволяет широко использовать их в качестве универсального «хозяина» при образовании комплексов «гость-хозяин», что находит широкое применение на практике: модифицированные различными заместителями на верхнем и/или нижнем ободе производные могут быть адсорбированы или ковалентно связаны с неподвижной фазой ВЭЖХ, ГХ и ионной хроматографии или могут использоваться в качестве псевдостационарной фазы в капиллярном электрофорезе для разделения органических или неорганических веществ.

Более того, серосодержащие производные резорцинаренов представляют особый интерес как полифункциональные антиоксиданты [1,2]. Однако существующие на данный момент способы синтеза сульфанилметильных производных резорцинаренов многостадийны и достаточно трудоемки. В связи с этим в настоящей работе были разработаны и осуществлены одностадийные способы модификации резорцинаренов (на примере соединения 1) сульфанилметильными группами. Для этого изучали реакцию соединения 1 с (N,N-диэтиламино-метил)додecilсульфидом, а также домино-реакцию между резорцинареном 1, додекантиолом и N-(этоксиметил)диэтиламино (схема 1).



Реагенты и условия: i. $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$, DMF, Δ ; ii. $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{OEt}$, $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$, DMF, Δ .

В обоих случаях реакция протекала гладко и с хорошим выходом приводила к тиопроизводному 2. Полученные результаты позволяют считать, что реакция резорцинаренов с аминотиоацетальями является перспективным одностадийным способом синтеза сульфанилметильных производных резорцинаренов.

Список литературы

1. Wei A. Calixarene-encapsulated nanoparticles: Synthesis, stabilization, and self-assembly // Calixarenes and Beyond. Springer Cham, 2016. P. 921–939.
2. Nugumanova G. N., Barsukov T. A., Bukharov S. V. et al. Synthesis and antioxidant activity of 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiomethyltetraalkyl-calix[4]resorcinarenes // Russian Journal of General Chemistry. 2015. Vol. 85. P. 2087–2090.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ В СТРУКТУРИРОВАННЫХ ВОДНО-ЛИПИДНЫХ СИСТЕМАХ

Л. А. Журавлева, В. В. Крайник

Сургутский государственный университет,
Сургут, Российская Федерация

Аннотация. На основе всестороннего анализа двух- и трехкомпонентных систем установлено влияние структурирования окисляемого субстрата под действием цетилтриметиламмония бромида, катионов меди и воды на кинетику свободнорадикального окисления. Состав водно-липидных структурированных систем позволяет тестировать антиоксидантную эффективность водо- и липидрастворимых антиоксидантов методом внешнего стандарта. Установлен ряд антиоксидантной активности соединений: ионол > кверцетин > α -токоферол > рутин. Установлено в области физиологических концентраций антиоксидантная активность кверцетина в два раза выше, чем рутина.

Ключевые слова: структурирование коллоидных систем, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная активность, кверцетин, рутин.

В настоящее время большое внимание ученых уделяется изучению физико-химических процессов, лежащих в основе различных патологий и заболеваний человека. И особый интерес представляет разработка методов тестирования ингибиторов перекисного окисления, как модели процессов, протекающих в клетке [1, 2].

В настоящей работе приведены результаты исследования антиоксидантной активности стандартного ингибитора ионола (2,6-дитретбутила-4-метилфенола), природного α -токоферола (2,5,7,8-тетраметилтридецил)-6-оксихромана, флавоноидов растительного сырья – рутина (2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-3-4Н-хромен-4-он) и кверцетина (2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-3-[[2S,3R,4R,5R,6S]-3,4,5-тригидрокси-6-метил-2-тетрагидропиранил]окси]-4-хроменон) в структурированных водно-липидных системах состава: этилолеат ($C_{17}H_{33}COOC_2H_5$) и метиллинолеат ($C_{17}H_{31}COOCH_3$) – окисляемые субстраты; цетилтриметиламмоний бромид ($[C_{16}H_{33}N(CH_3)_3]Br$) ЦТМАБ – эмульгатор; катионы меди(II) – катализатор; вода – дисперсионная среда.

Установлено, что под действием ЦТМАБ происходит структурирование окисляемого субстрата – образуются прямые мицеллы «М/В». Введение катионов металлов элементов переменной валентности приводит к обращению мицелл [3, 4] и гидрофобные хвосты эфиров ненасыщенных жирных кислот ста-

новятся доступны кислороду. Таким образом, в углеводородной части мицеллы идет концентрирование реагирующих веществ, что обеспечивает высокую скорость окисления и позволяет определять эффективность липид- и водорастворимых антиоксидантов. Причем, скорость окисления тем выше, чем больше ненасыщенность окисляемого субстрата. Максимальная скорость окисления достигается при концентрации ЦТМАБ, соответствующей критической концентрации мицеллообразования сферических мицелл. Подтверждено специфическое влияние воды на кинетику процесса окисления: при добавках воды менее 0,5% процесс окисления не идет [5]; при низком содержании воды – увеличение скорости окисления не установлено; при содержании воды около 75% - наблюдается значительное увеличение скорости окисления, что, вероятно, связано с увеличением поверхности раздела фаз. Обратные мицеллы, состава {mКПАВ...nROОН} предоставляют доступ ингибиторам к гидропероксидам, тем самым увеличивая скорость их распада, что можно объяснить снижением энергии активации распада гидропероксидов в мицеллах катионных ПАВ до 40-60 кДж/моль [6-8]. Полученные результаты согласуются с топахимической схемой эмульсионного окисления [5]. Массообмен обеспечивается за счет постоянной скорости перемешивания коллоидной системы, равной 1200 об/мин.

Волюмометрически в условиях водно-липидной структурированной системы установлена высокая антиоксидантная активность ионола и α -токоферола, что позволяет использовать их в качестве внешнего стандарта для тестирования водо- и липид растворимых ингибиторов окисления. Установлена антиоксидантная активность кверцетина и рутина в интервале концентраций $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, для которых установлена антиоксидантная активность в условиях гомогенной кинетической модели [9]. Максимальная скорость окисления кверцетина и рутина в метиллинолеатной модели соответственно составила $(3,0 \pm 0,4) \cdot 10^{-7}$ и $(1,8 \pm 0,3) \cdot 10^{-7}$ моль/л·с, что на порядок ниже максимальной скорости окисления контрольной пробы, что, вероятно, связано с участием продуктов их окисления в реакциях продолжения цепей. Установлено, что в области физиологических концентраций антиоксидантная активность кверцетина в два раза выше, чем рутина. Получен ряд антиоксидантной активности исследованных соединений: ионол > кверцетин > α -токоферол > рутин.

Список литературы

1. Менгеле Е. А., Плащина И. Г., Касаикина О. Т. Кинетика окисления лецитина в липосомальных водных растворах // Коллоидный журнал. 2011. Т. 73, № 60. С. 815–821.
2. Хасанов В. В., Рыжова Г. Л., Мальцева Е. В. Методы исследования антиоксидантов // Химия растительного сырья. 2004. № 3. С. 63–75.

3. *Касаикина О. Т.* Структурная организация среды и ее влияние на процессы жидкофазного окисления и эффективность антиоксидантов // Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты: материалы всероссийской конференции молодых ученых и III школы им. академика Н. М. Эмануэля. М.: РУДН, 2008. С. 53–79.

4. *Юсимова И. Ф., Джафаров оглы А. И.* Изучение влияния солей металлов переменной валентности на каталитическую активность перекисного окисления липидов // World Science: Problems and Innovations: сборник статей XVI Международной научно-практической конференции: в 3 ч. Пенза: Наука и Просвещение, 2017. Ч. 1. С. 85–88.

5. *Касаикина О. Т., Потапова Н. В., Круговов Д. А.* и др. Катализ радикальных реакций в смешанных мицеллах поверхностно-активных веществ с гидропероксидами // Кинетика и катализ. 2017. Т. 58, № 5. С. 567–573.

6. *Якупова Л. Р., Сафиуллин Р. Л.* Кинетические закономерности инициированного и ингибированного окисления метилолеата в гомогенной и водоземulsionной средах // Кинетика и катализ. 2011. Т. 52, № 6. С. 806–813.

7. *Анохина И. Н., Скрыпник Л. Н.* Влияние растворителя на антирадикальную активность экстрактов лекарственных растений // Успехи современного естествознания. 2018. № 7. С. 15–19.

8. *Наглер Л. Г., Ланкин В. З., Козаченко А. И.* и др. Скорость свободнорадикального окисления C₁₈ диеновых и триеновых жирных кислот и эффективность ингибирования β-каротином в водных мицеллярных растворах // Биохимия. 2003. Т. 68, № 2. С. 24–25.

9. *Zhuravleva L. A., Zyкова S. S., Talismanov V. S.* et al. Antioxidant and Anti-Radical Effects of Quercetin and Rutin: Methyl Linoleate Model // International Journal of Pharmaceutical Research. 2019. Vol. 11, Issue 4. P. 168–175.

УДК 547.563

СИНТЕЗ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОБОРНИЛФЕНОЛОВ

*А. П. Забабурина¹, И. А. Емельянова¹,
С. Е. Ягунов¹, Н. В. Кандалинцева^{1,2}*

¹Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский институт антиоксидантов,
Новосибирск, Российская Федерация

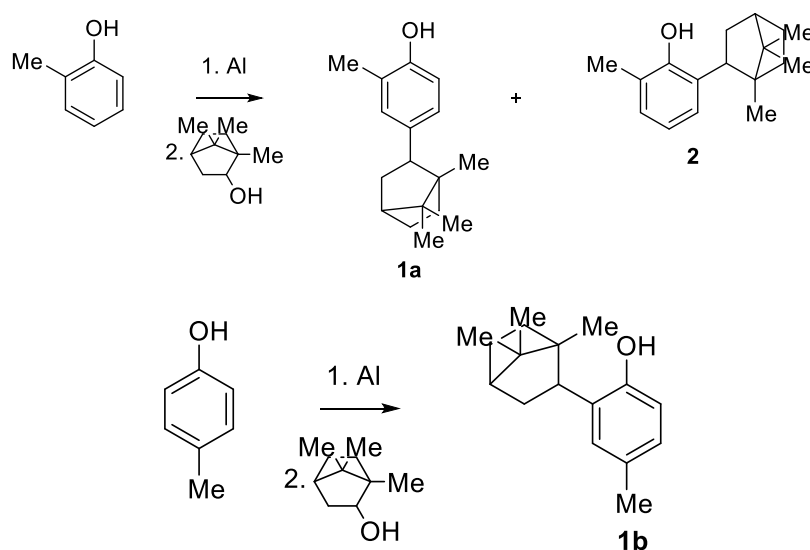
Аннотация. По реакции крезолов с изоборнеолом получены 2- и 4-изоборнилфенолы, на основе которых осуществлен синтез додецилтиометилзамещенных производных.

Ключевые слова: терпенофенолы, изоборнилфенолы, реакция алкилирования, додецилтиометилирование, аминотилирование, антиоксиданты.

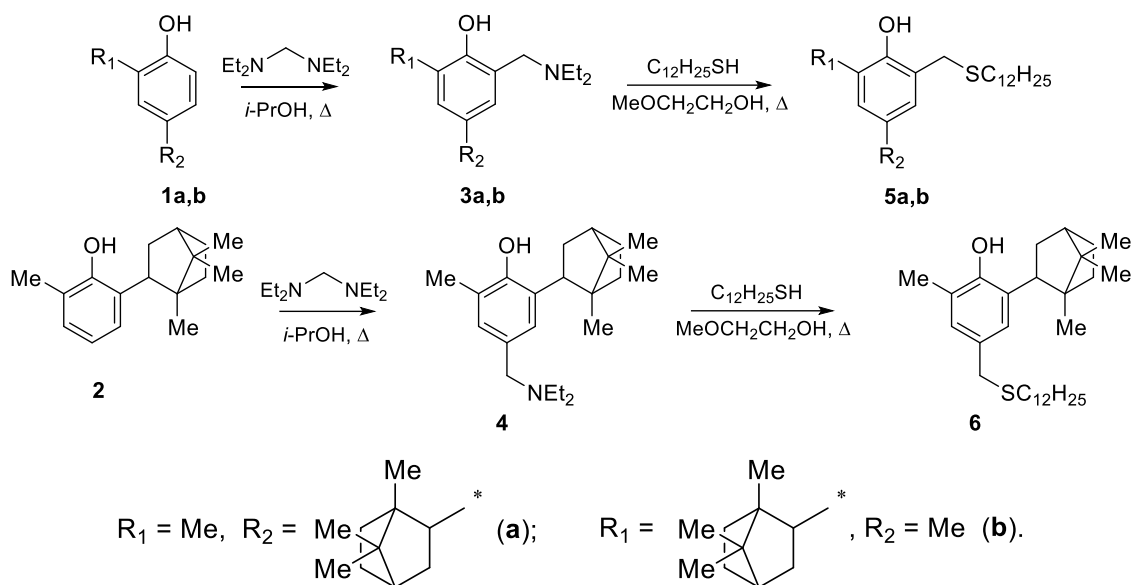
На сегодняшний день пространственно-затрудненные фенолы занимают лидирующее положение на рынке антиоксидантов и широко применяются в различных отраслях промышленности и в фармакологии. Особый интерес в связи с простотой получения и высокой эффективностью при ингибировании окисления представляют алкилтиометилзамещенные фенолы. На данный момент изучен ряд азот- и серосодержащих производных на основе изоборнилфенолов и показаны высокая антиоксидантная и биологическая активность этих соединений. В то время как алкилтиометильные производные на основе изоборнилфенолов остаются не изучены.

Изоборнилфенолы были синтезированы путем алкилирования соответствующих фенолов изоборниловым спиртом. В работе [1] было показано, что взаимодействие фенолята алюминия с изоборнеолом приводит к продуктам С-алкилирования с хорошими выходами. Данный подход успешно использован в настоящей работе для получения изоборнилзамещенных крезолов [2].

Схема 1



Взаимодействие *орто*-крезолята алюминия с изоборнеолом (1:1) при 160°C приводило к смеси, содержащей 28% соединения **1a**, 41% – соединения **2**, а также 19% 2-метил-6-изокамфилфенола. Соединения **1a** и **2** были получены с практическими выходами 18% каждый. Реакция *пара*-крезолята алюминия изоборнеолом в аналогичных условиях приводила к смеси, содержащей 77% соединения **1b**. Практический выход соединения **1b** составил 64% (Схема 1).



В работе изучена возможность получения додецилтиометилзамещенных изоборнилфенолов в ходе двустадийного процесса, ранее успешно использованного для получения додецилтиометилзамещенных производных алкилированных фенолов.

По реакции изоборнилфенолов **1a,b** и **2** с N,N,N',N'-тетраэтилметиленадиаминном в среде *i*-BuOH по известной методике [3] с выходами 80–85% получены аминометилзамещенным производным **3a,b** и **4** (Схема 2). Синтезированные аминометильные производные **3a,b** и **4** успешно использованы в качестве полупродуктов для синтеза соответствующих сульфидов **5a,b** и **6**. Так кипячение аминов **3a,b** и **4** с додекантиолом в среде 2-метоксиэтанола по методике [4] позволило получить сульфиды **5a,b** и **6** с высокими выходами 80–85%. Синтезированные додецилтиометильные производные изоборнилфенолов представляют интерес для дальнейшего изучения как перспективные полифункциональные биоантиоксиданты.

Список литературы

1. Кучин А. В., Федорова И. В., Королева А. А. и др. Новая реакция фенолята алюминия с терпеновыми спиртами // Доклады академии наук. 2010. Т. 434, № 6. С. 768–770.
2. Chukicheva I. Y., Fedorova I. V., Yagol'nitskaya V. A. et al. Certain features of the alkylation of phenol by borneol and isoborneol catalyzed by aluminum alkoxides // Chemistry of Natural Compounds. 2011. Vol. 47, Issue 1. P. 51–54.
3. Frasinyyuk M., Mrug G. P., Bondarenko S. P. et al. Application of Mannich Bases to the Synthesis of Hydroxymethylated Isoflavonoids as Potential Antineoplastic Agents // Organic & Biomolecular Chemistry. 2015. Vol. 13, Issue 46. P. 11292–11301.

4. Багавиева Т. К., Ягунов С. Е., Хольшин С. В. и др. Модификация кверцетина (додецилсульфанил)метильной группой // Известия Академии наук. Серия химическая. 2019. № 1. С. 194–196.

УДК 547.279+547.436.2+547.56

ДОМИНО-РЕАКЦИЯ МЕЖДУ ТИОЛАМИ, N–(ЭТОКСИМЕТИЛ)ДИЭТИЛАМИНОМ И ФЕНОЛАМИ КАК МЕТОД СИНТЕЗА ТИОМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНОЛОВ

Е. А. Захарова, С. Е. Ягунов

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. Разработан новый метод синтеза тиометилзамещенных фенолов, основанный домино-реакции между тиолами, N–(этоксиметил)диэтиламино и фенолами.

Ключевые слова: тиометилирование, серосодержащие антиоксиданты, полифункциональные антиоксиданты.

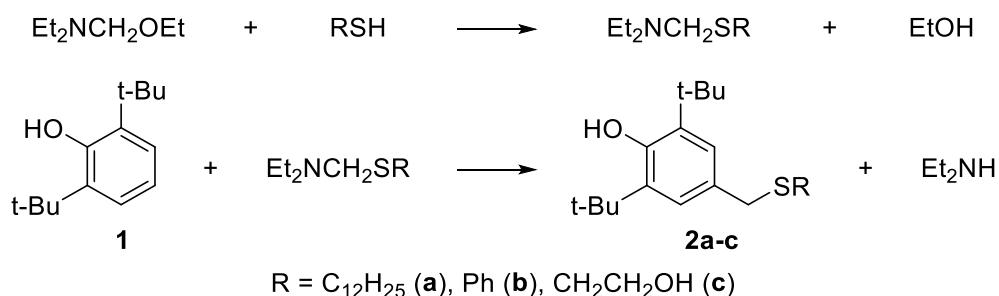
Многостадийные синтезы сложных органических соединений различных классов, обладающих важными свойствами, невозможны без тщательной и талантливой разработки синтетической стратегии, которая включает выбор не только исходных соединений и основных стадий процесса, но и принципов комбинации отдельных реакций для достижения наибольшей эффективности. В связи с этим в последние годы особое место занимают работы, посвященные созданию новых подходов (методологий) к синтезу практически важных соединений. К числу таких подходов, прежде всего, относятся домино-реакции (каскадные или тандемные) – многостадийные синтезы сложных соединений на основе простых и доступных субстратов и реагентов в одну технологическую операцию («однореакторно», «one-pot») без добавления в ходе процесса каких-либо дополнительных реагентов или катализаторов и без изменения условий его проведения (температуры, растворителя).

Алкилтиометильные производные фенолов являются наиболее эффективными промышленными ингибиторами окисления, отдельные представители которых обладают ценными фармакологическими свойствами.

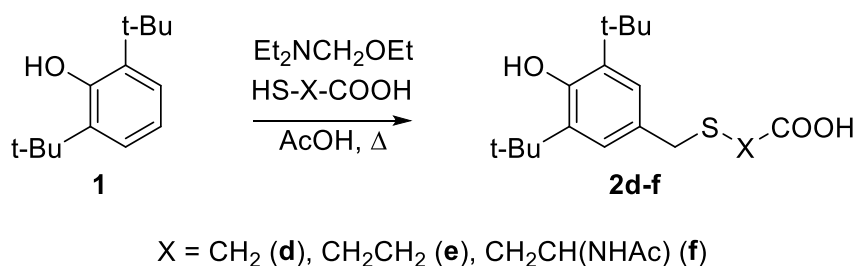
Одним из перспективных способов тиометилирования фенолов является реакция алкилфенолов с алкил(диэтиламинометил)сульфидами [1]. Также из-

вестно, что алкил- и арил(аминометил)сульфиды могут быть получены по реакции аминоацеталей с тиолами [2,3]. Данные работы [3] позволяют предполагать, что возможно проведение реакций получения аминометилсульфида и тиометилирования фенолов как домино-процесса. В настоящей работе нами изучена возможность осуществления такого превращения на примере реакции 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, N-(этоксиметил)диэтиламина и тиолов различного строения.

Нагревание раствора 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (**1**), N-(этоксиметил)диэтиламина и додекантиола (мольное соотношение 1 : 1.1 : 1.1) в ДМФА сопровождалось бурным выделением Et₂NH и образованием 2,6-ди-*трет*-бутил-4-((додецилтио)метил)фенола (**2a**), содержание которого в реакционной смеси по ВЭЖХ через 1.5 часа – 98 %. Анализ реакционной смеси с помощью ВЭЖХ и ГХ/МС позволил зафиксировать единственное промежуточное вещество, образующееся в данной реакции – додецил(N,N-диэтиламинометил)сульфид. Также гладко реакция протекала при использовании тиофенола и меркаптоэтанола: сульфиды **2a-c** были получены с выходами 95 – 98 %. Предложенный подход успешно использован для получения мультиграммовых количеств соединений **2a-c**.



Получение ω-((4-гидроксibenзил)тио)алкановых кислот с использованием данного домино-процесса осложняется побочными процессами (прежде всего образованием амидов), минимизировать которые удалось при использовании в качестве растворителя ледяной уксусной кислоты. Соединения **2d-f** были получены с выходами 71 – 83 %.



Таким образом в настоящей работе разработан и реализован новый метод тиометилирования фенолов основанный на домино-реакции между тиолами, N-(этоксиметил)диэтиламином и фенолами. Представленный метод показал хорошие результаты при использовании алифатических, ароматических и функционально замещенных тиолов.

Список литературы

1. *Титце Л., Браше Г., Герике К.* Домино-реакции в органическом синтезе. М.: БИНОМ, 2010. 671 с.
2. *Бугаев И. М., Просенко А. Е.* Новый метод алкилтиометилирования фенолов // Известия Академии наук. Серия химическая. 2010. Т. 25. С. 843–844.
3. *Хайруллина Р. Р., Акманов Б. Ф., Кунакова Р. В.* и др. Синтез аминосульфидов с участием катализаторов на основе редкоземельных и переходных металлов // Журнал органической химии. 2012. Т. 48. С. 907–912.
4. *Wojtecki R. J., Jones G. O., Yuen A. Y.* et al. Developments in Dynamic Covalent Chemistries from the Reaction of Thiols with Hexahydrotriazines // Journal of the American Chemical Society. 2015. Vol. 137. P. 14248–14251.

УДК 541.128.3: 542.924: 547.53539

ЛИПОФИЛЬНЫЕ И ГИДРОФИЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ В МИКРОГЕТЕРОГЕННЫХ СИСТЕМАХ*

*О. Т. Касаикина¹, Н. В. Потапова¹, К. М. Зинатуллина¹,
Л. Ю. Маотиросян², Ю. Ц. Мартиросян²*

¹Федеральный исследовательский центр химической физики
им. Н. Н. Семёнова РАН, Москва, Российская Федерация

²Всероссийский научно-исследовательский институт
сельскохозяйственной биотехнологии,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. Рассмотрены факторы, которые следует учитывать при анализе эффективности ингибирования процессов окисления в микрогетерогенных мультифазных системах: локализация антиоксидантов и активных форм кислорода (АФК); про- и антиокислительное действие ряда поверхностно-активных веществ (ПАВ), реализуемое через химические и физические механизмы; особенности поведения липофильных и гидрофильных тио-

* Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований, грант №20-03-00753.

лов как про- и антиоксидантов, а также приведены примеры влияния глутатиона на рост растений.

Ключевые слова: кислород, гидропероксиды, антиоксиданты, ПАВ, тиолы, глутатион, пероксид водорода.

Памяти А. Е. Просенко, замечательного человека, ученого и просветителя, создателя уникального НИИ химии антиоксидантов НГПУ, успешно развивающего фундаментальные исследования в области свободно-радикальных процессов в биологии и медицине и практические направления в синтезе и биологической активности полифункциональных фенольных антиоксидантов, центра подготовки научных кадров высшей квалификации.

Поскольку большинство подверженных окислению кислородом органических материалов, в том числе, живые организмы, являются мультифазными коллоидными системами, сочетающими микрогетерогенные O/W и W/O области, при разработке инновационных антиоксидантных технологий получения и сохранения качественных липид-содержащих продуктов необходимо учитывать мультифазность, граничные эффекты, неравномерность распределения про- и антиоксидантов в объеме и возможную роль поверхностно-активных веществ (ПАВ), обеспечивающих структурную стабильность. В докладе рассмотрены особенности действия липофильных и гидрофильных антиоксидантов (АО) в прямых и обращенных микроэмульсиях, а также представлены некоторые необычные антиоксидантные эффекты, обусловленные влиянием ПАВ, которые встречаются только в многофазных сложных системах. Проведен анализ влияния различных ПАВ на антиоксидантное поведение АО разных классов (фенолы, стабильные нитроксиды, каротиноиды) и условия синергизма и антагонизма в системах ингибитор-ПАВ-липид-среда.

Особое внимание уделено серосодержащим липофильным и гидрофильным тиолам (RSH), потенциальным антиоксидантам, обладающим антирадикальной активностью, восстанавливающим гидропероксиды и дисульфидные связи, предотвращающим окисление протеинов. Известно, что тиольные радикалы, RS^\bullet , образующиеся из тиолов в реакциях радикального обмена, являются эффективными катализаторами *cis/trans* изомеризации ненасыщенных жирных кислот. Быстрые обратимые реакции RS^\bullet с двойной связью ненасыщенных липидов и последующее присоединение кислорода, увеличивают скорость окисления благодаря ускорению реакций продолжения цепи. Кроме того, было обнаружено, что восстановление гидропероксидов, первичных продуктов окисления, сопровождается образованием радикалов, что приводит к увеличению об-

щей скорости окисления. Таким образом липофильный меркаптоэтанол и другие тиолы могут ускорять окисление ненасыщенных липидов в органических средах [1].

Гидрофильный водорастворимый глутатион (GSH), наиболее важный биоантиоксидант из эндогенных тиолов, не влияет на скорость окисления липидов и растительных масел даже при повышенных температурах. В водных растворах реакционная способность GSH и механизм его реакций с пероксильными радикалами и H_2O_2 сильно зависят от pH и ионного состава раствора. В деионизированной воде GSH, содержащий две карбоксильные группы, образует кислые растворы (pH 3-4) при физиологической концентрации (0,1 – 10 мМ). В этих условиях GSH относительно медленно окисляется кислородом воздуха, реагирует с пероксильными радикалами как ингибитор средней силы, а взаимодействие GSH с H_2O_2 сопровождается небольшим выходом радикалов (<1%), но его достаточно для инициирования цепных тиол-еновых реакций GSH с ненасыщенными соединениями. В буферных растворах с pH > 7 в реакции между GSH и H_2O_2 не образуются радикалы и не наблюдаются тиол-еновые реакции GSH с ненасыщенными компонентами. Сильное влияние pH на реакции GSH с O_2 , пероксильными радикалами и H_2O_2 отчетливо проявляется в ингибирующем действии GSH на иницированное окисление метиллинолеата в мицеллярных растворах неионного ПАВ (ТХ-100). Автокаталитическое развитие окисления, контролируемое по поглощению O_2 , наблюдается в бидистилляте с добавками GSH, тогда как в фосфатно-солевом буферном растворе PBS (pH 7,4) при тех же начальных концентрациях реагентов наблюдаются длительные периоды индукции [1,2].

Обсуждаются различия между поведением GSH и его физиологическими свойствами в организмах животных и человека (pH 7,2-7,4) и в растениях, в которых внутри- и межклеточные жидкости характеризуются pH <7.

Список литературы

1. *Kasaikina O. T., Zinatullina K. M., Kancheva V. D. et al. Effect of Lipophilic and Hydrophilic Thiols on the Lipid Oxidation // Lipid Oxidation in Food and Biological Systems. Springer, Cham, 2022. P. 185–200. DOI: 10.1007/978-3-030-87222-9_8*
2. *Зинатуллина К. М., Касаикина О. Т., Храмева Н. П. и др. Взаимодействие глутатиона с ресвератролом в присутствии пероксида водорода. Кинетическая модель // Кинетика и катализ. 2021. Т. 62, № 2. С. 198–207. DOI: 10.1134/S0023158421020130*

**ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ТИОФАН-М И ТФ-15
НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТОСПОСОБНОСТИ
ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫС
В НОРМЕ И ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ**

Р. А. Князев^{1,2}, Н. А. Деева¹

¹ Научно-исследовательский институт биохимии,
Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. На изолированном сердце крысы показано, что Тиофан-М и ТФ-15 улучшают функциональные показатели работоспособности работы сердца, а также при моделировании ишемии-реперфузии могут оказывать защитное действие на миокард в широком диапазоне концентраций.

Ключевые слова: фенольные антиоксиданты, окислительный стресс, кардиопротекторы, изолированное сердце, инотропное действие.

Несмотря на достижения в области профилактики и лечения Сердечно-сосудистых заболеваний, болезни сердца остаются основной причиной смертности, как в развитых, так и в развивающихся странах. Сердечная недостаточность (СН) по-прежнему остается медицинской проблемой номер один во всем мире. Наряду с хронической СН выделяют острую форму СН, которая, как правило, является следствием инфаркта миокарда или может быть обусловлена периперационным повреждением миокарда во время операций на сердце.

В результате дисбаланса между коронарным кровоснабжением и потребностью миокарда происходит целый ряд нарушений, среди которых особое место занимает гиперпродукция активных кислородных метаболитов (АФК) и других радикалов. Такой сбой приводит к перегрузке антиоксидантной системы миокарда и как следствие к необратимым нарушениям в работе кардиомиоцитов, а также к их гибели.

Перспективным направлением в решении этой проблемы представляется поиск и разработка новых, высокоэффективных соединений, обладающих антиоксидантными свойствами. В НИИ химии антиоксидантов синтезирован целый ряд фенольных полифункциональных антиоксидантов, которые показали свою эффективность в качестве биологически активных соединений протектор-

ного действия на различных экспериментальных моделях при моделировании окислительного стресса. При этом вопрос кардиопротекторного действия полученных соединений остается слабоизученным.

Целью данного исследования было изучить влияние Тиофан-М – (3,5-диметил-4-гидроксибензил)тиододекан и ТФ-15 (2-(додецилтиометил) гидрохинон) на функциональные показатели активности изолированного сердца крысы в норме и при моделировании окислительного стресса в эксперименте.

Материалы и методы

Исследования были проведены на крысах линии Вистар массой 250-270г. Изолированные сердца крыс перфузировали ретроградно по стандартной методике с регистрацией изоволюмического давления в левом желудочке [3]. В качестве перфузата использовался модифицированный буфер Кребса-Хензеляйта, содержащий (в mM): NaCl - 118, KCl - 4,7, CaCl₂ - 3, MgSO₄ - 1,2, KН₂PO₄ - 1,2, NaHCO₃ - 25, ЭДТА-Na₂ - 0,5, глюкозу - 5 при насыщении карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) и постоянном контроле pH (7,4), температура раствора - 37,5°C. Каждое выделенное сердце работало не менее 15 минут без рециркуляции перфузионного раствора до установления постоянных показателей давления в левом желудочке и частоты сокращений (отмывка). После этого проводили измерение исходных (Контроль) показателей: коронарный поток – КП, частота сердечных сокращений ЧСС, давление в левом желудочке - ДЛЖ. Интегральный показатель сократимости миокарда или Р-работоспособность определяли, как произведение ЧСС на ДЛЖ. Эффективность работы сердца определяли, как отношение Р/КП [4]. Время перфузии после отмывки составило 40 мин. Контрольные точки определяли на 10, 20, 30, 40 минутах после отмывки.

В работе был использован раствор «Тиофан-М» а М – ([3,5-ди-метил-4-гидроксибензил]тиододекан) и ТФ-15 (2-(додецилтиометил) гидрохинон) (НИИ химии антиоксидантов, Новосибирск, Российская Федерация) в диметилсульфоксиде.

Эксперименты проведены в четырех группах сравнения при использовании различных концентраций исследуемых соединений 0,5 мг/л, 0,2 мг/л, 0,1 мг/л, 0,05 мг/л. В качестве K⁺ использовали перфузат, содержащий эквивалентный объем диметилсульфоксида.

Исследование соединений при ишемически-реперфузионном воздействии проводили следующим образом. После отмывки в перфузат вводили исследуемое соединение. Время перфузии составляло 10 мин. Затем делали отмывку от препарата в течение 2 мин, после этого отключали насос и проводили нормо-

термическую ишемию в течение 30 мин, затем следовала реперфузия в течение 40 мин. Контрольные точки определяли на 10, 20, 30, 40 минутах реперфузии.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы StatPlus 2009 (AnalystSoft Inc., USA) с использованием t- критерия Стьюдента.

Результаты

На модели изолированного по Лангендорфу сердца крысы показано, что фенольный антиоксидант «Тиофан-М» оказывает инотропное действие на миокард в диапазоне концентраций от 0,5 мг/л до 0,05 мг/л. Данные показателей коронарного потока и частоты сердечных сокращений косвенно указывают, на то что инотропный эффект не связан значительным увеличением нагрузки на сердце.

Показано, ТФ-15 так же обладает кардиотоническим действием, которое выражается в положительный инотропный эффект (увеличение давления в левом желудочке). При этом ЧСС остается на уровне исходного показателя. Максимальный эффект бал отмечен при концентрации ТФ-15 0,2 мг/л. Данный эффект носит временный характер, действие продолжается в течение первых 30 минут перфузии в присутствии ТФ-15, затем показатели работоспособности плавно выходят на уровень контрольных величин. Так же можно отметить, что кардиотоническое действие ТФ-15 происходит при незначительном увеличении потребления кислорода.

В условиях ишемии-реперфузии установлено, что антиоксиданты Тиофан-М и ТФ-15 проявляют кардиопротекторный эффект при использовании широкого диапазона концентраций от 0,05мг/л – 0,5 мг/л. Кардиопротекторное действие заключалось в том, что предварительное введение Тиофан-М в перфузат способствовало в значительной степени нормализовать показатели давления в левом желудочке и ЧСС, однако показатель коронарного потока в полной мере не восстанавливался. Максимальный кардиопротекторный эффект наблюдался при концентрации Тиофан-М 0,2 мг/л. Соединение ТФ-15 оказывало схожее действие, максимальный защитный эффект так же был при введении ТФ-15 0,2 мг/л перфузата.

Таим образом, полученные данные указывают на то, что Тиофан-М и ТФ-15 могут выступать в качестве средств профилактики и защиты миокарда при возникновении состояния ишемии и осложнений, связанных с реперфузионным повреждением работы сердца.

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТА «ТФ-15» И ТКАНЕВОГО СУБСТРАТА ПРЕПУЦИАЛЬНЫХ МЕШОЧКОВ БОБРА ЕВРОПЕЙСКОГО НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЫШЕЙ ПРИ ЕЕ ЛОКАЛЬНОМ ПЕРЕОХЛАЖДЕНИИ

*А. С. Кофанова, И. В. Перминов, А. А. Макеев,
О. И. Просенко, В. И. Лошенко, А. В. Сахаров*

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. Широкая распространенность воспалительных заболеваний предстательной железы определяет высокую актуальность поиска методов лечения этой патологии. В работе создана модель простатита у мышей путем локального переохлаждения. Установлена высокая эффективность применения антиоксиданта ТФ-15 и кастореума для лечения простатита. Показано различие в механизмах их действия. В работе обсуждаются перспективы сочетанного применения природных и синтетических соединений для профилактики и лечения воспаления предстательной железы.

Ключевые слова: простатит, лечение, антиоксидант, кастореум, бобер.

По данным эпидемиологического анализа воспалительное заболевание предстательной железы у мужчин наиболее часто встречается в возрасте от 40 лет и старше [2-3]. Необычным является широкая географическая распространенность данной патологии. В северных регионах России и многих других стран наиболее частой причиной возникновения простатита является общее или локальное переохлаждение организма. Однако в регионах с жарким климатом, например, в Объединенных Арабских Эмиратах частота возникновения этого заболевания у мужчин также остается достаточно высокой [1]. Наличие общих клинических признаков данного заболевания у мужчин, проживающих на разных континентах предполагает существование схожих закономерностей его развития.

Воспроизведение локального переохлаждения и развития повреждения простаты у мышей в лабораторных условиях моделирует реальную ситуацию, которая потенциально возможна для мужчин, проживающих в сибирском регионе. Кроме того, ограничение доступа России к взаимодействию с мировыми фармакологическими компаниями в настоящее время явилось основанием для поиска эффективных отечественных средств профилактики и лечения простатита.

Целью исследования являлась оценка возможности управления неспецифическими реакциями в тканях предстательной железы мышей с использованием антиоксиданта ТФ-15 и тканевого субстрата препуциальных мешочков бобра европейского при моделировании острого простатита.

Исследование проводилось на половозрелых самцах мышей линии CD-1 средней массой $38,14 \pm 1,37$ г. Все животные были разделены на шесть групп по 10 особей в каждой – интактную и пять групп сравнения. Мышей интактной группы ежедневно в течение 7 суток кормили мясным фаршем. Никаких манипуляций с ними не проводилось. Мышам 1-й контрольной группы в корм вводили антиоксидант «ТФ-15» в дозе 60 мг/кг один раз в сутки в составе мясных болюсов. Животным 2-й контрольной группы в мясной фарш добавляли тканевой субстрат препуциальных мешочков бобра в дозе 0,12 г в сутки. Мышей опытных групп в течение 7 дней ежедневно высаживали на лед для локального переохлаждения и развития воспаления предстательной железы. Особей 1-й опытной группы кормили мясным фаршем без добавок; 2-й опытной группы в фарш вводили тканевой субстрат препуциальных мешочков бобра в дозе 0,12 г. Мышам 3-й опытной группы в фарш добавляли антиоксидант «ТФ-15» в количестве 60 мг/кг. Данные дозы вводились 1 раз в сутки на протяжении 7 дней. Поедаемость корма учитывалась индивидуально при рассаживании животных в индивидуальные клетки. На 8 сутки всех животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. Образцы предстательных желез фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, а затем проводили по стандартной методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологический анализ препуциальных мешочков бобра с его содержимым осуществляли по аналогичной методике.

В препаратах мышей 1-й опытной группы наблюдается типичная картина острого простатита. У самцов мышей 2-й опытной группы, несмотря на отсутствие воспаления, функциональная активность эпителиоцитов снижена по сравнению с нормой. На это указывает изменение тинкториальных свойств секрета при окрашивании ткани железы на белок. При изучении препаратов мышей 3-й опытной группы, которым при моделировании острого простатита вводили антиоксидант «ТФ-15» установлено снижение уровня воспалительной реакции. Морфология клеток железы имеет признаки высокой функциональной активности.

Результаты исследования дают все основания считать, что совокупность тканевого компонента препуциальных мешочков бобра, включающие ткань самого мешочка и его внутреннее содержимое в виде органических и неорганиче-

ских соединений эффективно снижают уровень структурно-функциональных нарушений предстательной железы при локальном переохлаждении мышцей. Антиоксидант «ТФ-15» эффективно ограничивает развитие простатита и имеют свои особенности действия на железу. Перспективы сочетанного применения природных и синтетических соединений для профилактики и лечения воспаления органов мочеполовой системы обсуждаются.

Список литературы

1. *Аничков Н. М., Князькин И. В.* Хронический простатит: 1) этиология, патогенез, моделирование, классификации // *Успехи геронтологии.* 2003. № 11. С. 84–92.
2. *Зуева Т. В., Богданов Ю. А., Карпунина Т. И.* Эпидемиологическая оценка заболеваемости болезнями предстательной железы на территории г. Перми // *Медицинский альманах.* 2013. № 2 (26). С. 120–122.
3. *Халмуратова Б. С., Рахманова Л. Ж., Каландарова Г. К.* Частота встречаемости хронического простатита у мужчин РК // *Современные научные исследования: теоретический и практический аспект: сборник статей Международной научно-практической конференции.* Уфа: Омега Сайнс, 2016. С. 197–200.

УДК 615.32

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ТРАВ, ВЫРАЩЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ГИДРОПОННЫХ СИСТЕМ С ИСКУССТВЕННЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ

В. В. Крайник, Л. А. Журавлева
Сургутский государственный университет,
Сургут, Российская Федерация

Аннотация. Изучена антиоксидантная активность водных и водно-этанольных экстрактов лекарственных растений, выращенных на гидропонных установках.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, перманганатный метод, шалфей, орехано.

В последние десятилетия возрос интерес к оценке антиоксидантных свойств веществ из природных источников, которые потенциально могут быть использованы пищевой и фармацевтической промышленностью. Из наиболее доступных источников антиоксидантов основными являются лекарственные растения [1–4], которые, помимо антиоксидантных, обладают рядом других биологически важных свойств. При этом особый интерес представляют расте-

ния, выращенные в закрытом грунте или при культивировании на многоярусных гидропонных конструкциях, которые получают широкое распространение из-за их экономичности [5].

Цель работы – определение антиоксидантной активности (АОА) водных и водно-спиртовых экстрактов растительного сырья перманганатным методом.

Объектами исследования служила биомасса лекарственных растений, выращенных в лаборатории Сургутского государственного университета на многоярусной гидропонной установке с системой подтопления, в субстрате из минеральной ваты. Растения выращивали в несколько циклов, отличающихся агроприемами и освещением – красными и белыми светодиодами [6].

Зеленую массу растений срезали, очищали от постороннего мусора, исследовали надземную часть растений, высушенную традиционным способом в естественных условиях.

Экстракты получали путем выдерживания измельченной биомассы растений с экстрагентом (водой) или водно-спиртовыми растворами с различным содержанием этилового спирта.

Показателем относительной АОА служит объем экстракта в миллилитрах, израсходованный на титрование 1 мл 0,05 Н раствора перманганата калия [7]. В качестве раствора сравнения использовали кверцетин.

Полученные экспериментальные данные представлены в таблице и на рисунке.

Таблица

Антиоксидантная активность водных экстрактов лекарственных трав

наименование сырья	АОА, мг/г	
	белые светодиоды	красные светодиоды
Шалфей лекарственный	19,1±0,8	19,4±0,8
Орегано греческий	17,6±0,5	14,1±0,6

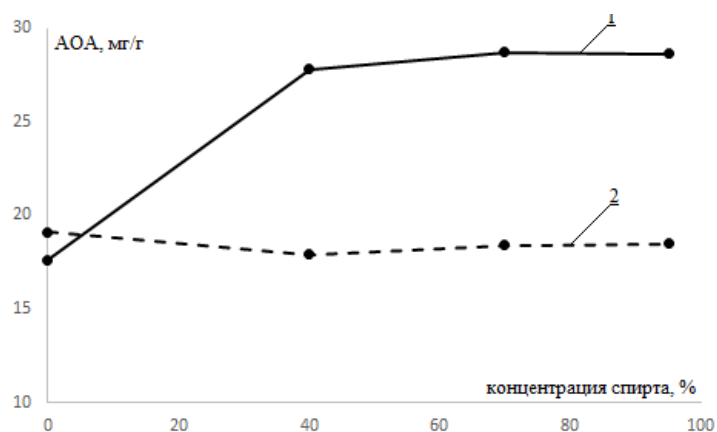


Рис. АОА водно-спиртовых экстрактов лекарственных трав, выращенных при освещении белыми светодиодами: 1 - Шалфей лекарственный, 2 – Орегано греческий.

Установлено (табл.), что тип освещения при выращивании исследуемых растений существенно не влияет на уровень АОА, определенной для водных экстрактов. АОА сравнима с такими известными источниками антиоксидантов, как плоды черники -12,50 [7], трава астрагала солодкокислого – 13, 80 [3], экстракт облепихи – 17,54 [4] мг/г соответственно.

Установлено (рисунок), что тип экстрагента практически не влияет на значение АОА экстракта орегано греческого и составляет для различных концентраций экстрагента спирта этилового в среднем 18,5 мг/г.

АОА водно-спиртовых экстрактов шалфея лекарственного значительно выше, чем водных (рис) и достигает максимума 28 мг/г при концентрации спирта этилового 40%. Дальнейшее увеличение концентрации спирта не приводит к повышению АОА.

Список литературы

1. *Oleynikov V. O.* Antioxidant and antimicrobial properties of oregano extract (*Origanum Vulgaris* Herba L.) // *Foods and Raw Materials*. 2020. Vol. 8, Issue 1. P. 84–90.
2. *Shirazi S. A., Nia A. P., Asl M. R. S. et al.* Antioxidant activity of aqueous and alcohol extracts of *Salvia leriifolia* L. and *Linum usitalissimum* L. subjected to a pulsed electric field // *Foods and Raw Materials*. 2020. Vol. 8, Issue 1. P. 186–195.
3. *Позднякова Т. А., Бубенчиков Р. А.* Изучение антиоксидантной активности травы астрагала солодколистного // *Аспирантский вестник Поволжья*. 2019. № 1-2. С. 27–32.
4. *Нилова Л. П., Вытовтов А. А., Камбулова Е. В.* и др. Определение антиоксидантной активности порошков из растительного сырья перманганатным методом // *Потребительский рынок Евразии: современное состояние, теория и практика в условиях Евразийского экономического союза и ВТО: сборник статей III Международной научно-практической конференции (Екатеринбург, 30–31 марта 2015 г.)*. Екатеринбург: Уральский государственный экономический университет, 2015. С. 118–122.
5. *Федоренко В. Ф., Колчина Л. М., Горячева И. С.* Мировые тенденции технологического развития производства овощей в защищенном грунте. М.: Юрайт, 2020. 199 с.
6. *Makarov P. N., Samoylenko Z. A., Makarova T. A. et al.* Methods for reducing nitrate in lettuce (*Lactuca sativa*) leaves grown at multi-stack vertical hydroponic farming systems // *Actual Problems of Organic Chemistry and Biotechnology: AIP Conference Proceedings*. Yekaterinburg: Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, 2020. Vol. 2390, Issue 1. DOI: 10.1063/5.0069639
7. Пат. 2170930 Российская Федерация, МПК G01N33/50, G01N33/52. Способ определения антиокислительной активности / Максимова Т. В., Никулина И. Н., Пахомов В. П. и др.; заявитель и патентообладатель Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. заявл. 05.05.2000. опубл. 20.07.2001.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

С. Н. Луканина, А. В. Сахаров, О. И. Просенко

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлены возможности использования антиоксидантов для коррекции структурно-функциональных нарушений костной ткани, индуцированных длительным приемом глюкокортикоидных препаратов.

Ключевые слова: окислительный стресс, глюкокортикоиды, соединительная ткань, опорно-двигательный аппарат, антиоксиданты.

В живом организме процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) являются одной из основных причин развития клеточной патологии, лежащей в основе сердечно-сосудистых, аутоиммунных, нейродегенеративных заболеваний, хронических воспалений, злокачественных новообразований и т.д. [1, 4, 6, 7]. Универсальность развития окислительного стресса при различных патологических состояниях определяет необходимость поиска мощных антиоксидантных соединений и для управления свободнорадикальными процессами в тканях органов опорно-двигательного аппарата (ОДА). Вклад СПОЛ в патогенез структурно-функциональных нарушений костной ткани можно охарактеризовать следующим образом. Различные факторы риска обуславливают исходный фон – относительную недостаточность системы антиоксидантной защиты, что приводит к развитию гипоксии, активации свободнорадикальных процессов и транспорту активных метаболитов кислорода из крови и тканей в костную ткань, с последующим повреждением ее клеток, протеогликанов и коллагеновых фибрилл костного матрикса и развитию повреждений ее структуры. Становится очевидным, что без коррекции (или устранения) этого фона терапия заболеваний ОДА будет малоэффективной [2]. В этом плане при составлении схем для терапии системных заболеваний соединительной ткани нужно учитывать возможность совместного использования специализированных препаратов и антиоксидантов.

В эксперименте по изучению влияния глюкокортикоид-индуцированного окислительного стресса (ГКОС) на структурно-функциональную организацию

костной ткани тела позвонка было установлено, что глюкокортикоиды (ГК) в физиологических концентрациях стимулируют, а в супрафизиологических – оказывают прямое рецепторзависимое ингибирующее влияние на функциональную активность остеобластов и дифференцировку предшественников остеобластов путем повышения экспрессии *c-fos* онкогена, активацией гена опухолевой супрессии *p-53*, а также за счет подавления экспрессии интегрина на мембране остеобластов. Считается, что последний опосредует снижение способности остеобластов прикрепляться к белкам костного матрикса, снижает минерализацию и синтез коллагена типа 1 [5]. Имеются сведения, что ГК могут усиливать функциональную активность зрелых остеокластов, но в то же время способны подавлять образование новых остеокластов. Вклад прямого влияния ГК на процессы ремоделирования и моделирования матрикса костной ткани невозможно не принять во внимание. Однако при использовании антиоксиданта «Тиофан» на фоне ГКОС отмечается статистически значимое увеличение площади компактного и губчатого слоев пластинчатой костной ткани на 34,53 и 46,97%, соответственно, по сравнению с животными 1 ГС [3]. Костные балки сохраняют характерную для нормы ячеистую структуру и не отличаются по тинкториальным свойствам в реакции на коллаген от аналогичных образцов ткани интактных крыс.

Можно заключить, что обнаруженное изменение гистоархитектоники костной ткани тела позвонка в условиях глюкокортикоид-индуцированного окислительного стресса является структурным следом адаптации, приводит к снижению содержания в костной ткани биогенных катионов и поддается эффективному управлению процессами моделирования и ремоделирования костного матрикса при использовании антиоксиданта «Тиофан»

Однако существующие представления о роли СПОЛ в механизмах развития системных заболеваний соединительной ткани являются далеко не полными. В связи с этим, поиск новых высокоэффективных антиоксидантов, обладающих способностью ограничения СПОЛ, позволит оптимизировать процессы костеобразования и добиться выраженного клинического эффекта. При этом все еще остаются открытыми вопросы поиска оптимальной лекарственной формы, дозы, времени экспозиции (при местном использовании), кратности процедур и достоверной оценки эффективности применения антиоксидантных соединений.

Список литературы

1. Воскресенский О. Н., Бобырев В. Н. Биоантиоксиданты – облигатные факторы питания // Вопросы медицинской химии. 1992. Т. 4. С. 21–26.

2. Дмитриева Л. А., Просвилова Е. П., Яснецов В. В. Клинико-экспериментальное обоснование применения антиоксидантов как средств патогенетической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы) // Стоматологический форум. 2003. № 2 (3). С. 14–19.

3. Луканина С. Н., Сахаров А. В., Просенко А. Е. и др. Влияние окислительного стресса на гистоархитектонику и элементный состав костной ткани тела позвонка крыс // Бюллетень сибирской медицины. 2015. Т. 14, № 4. С. 33–40.

4. Мартинович Г. Г., Мартинович И. В., Голубева Е. Н. и др. Редокс-биотехнологии как основа для новой стратегии в противоопухолевой терапии // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2012. № 2. С. 85–104.

5. Франке Ю., Рунге Г. М. Остеопороз. М.: Медицина, 1995. 304 с.

6. Цветикова Л. Н., Бугримов Д. Ю., Лобеева Н. В. Метаболические факторы формирования патологических состояний, связанных с изменением оксидативного статуса // Журнал анатомии и гистопатологии. 2015. Т. 4, № 2. С. 14–22.

7. Черенкевич С. Н., Мартинович Г. Г., Мартинович И. В. и др. Редокс-регуляция клеточной активности: концепции и механизмы // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі: Серыя біялагічных навук. 2013. № 1. С. 92–108.

УДК 665.71:665.7.038.5

ИНГИБИРОВАНИЕ ПАРАФИНОВОГО МАСЛА ГК С ЦЕЛЬЮ ПРОДЛЕНИЯ ЕГО ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА ПРИ ЭКСПЛУАТАЦИИ В ВЫСОКОВОЛЬТНОМ ОБОРУДОВАНИИ

М. Н. Лютикова

Федеральная сетевая компания Единой энергетической системы –
Ямало-Ненецкое ПМЭС,
Ноябрьск, Российская Федерация

Аннотация. Трансформаторные масла уже более 120 лет находят широкое применение в высоковольтном оборудовании в качестве диэлектрика, охлаждающей, защитной, информационно-диагностической среды. В процессе работы высоковольтного оборудования на изоляционное масло воздействует несколько факторов: повышенная температура, высокая напряженность электрического поля, металлические части оборудования, кислород воздуха, световая энергия и т. д. В результате комплекса жестких условий запускается радикально-цепной механизм окисления углеводородов и других соединений масла. При этом молекулярный состав жидкого диэлектрика сильно изменяется, что является нежелательным, т. к. могут образоваться соединения, снижающие его электроизоляционные качества. Поэтому улучшение химической стабильности трансформаторного масла является первостепенной задачей.

Ключевые слова: трансформаторное масло, антиокислительные присадки, ионол, 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, индукционный период, высоковольтное маслонаполненное оборудование.

Первичными продуктами окисления трансформаторного масла являются перекиси и гидроперекиси [1]. Их количество можно определить по значению перекисного числа (ПЧ). Особенно высокие значения ПЧ были получены при анализе проб парафинового масла ГК. В магистральных электрических сетях России доля высоковольтного оборудования, которое эксплуатируется с трансформаторным маслом ГК, составляет около 50 %. Поэтому существует потребность в усилении противоокислительной стабильности трансформаторного масла с целью продления его жизненного цикла при эксплуатации высоковольтного маслонаполненного оборудования.

В специально проведенных нами экспериментах показано негативное влияние перекисных соединений на электрическую прочность трансформаторного масла ГК, а именно, масло с относительно высоким ПЧ и влагосодержанием имеет пробивное напряжение в 1,5 раза ниже, чем масло с высоким содержанием воды. Кроме того, в увлажненном масле с высоким ПЧ при подачи высокого переменного напряжения между электродами фиксируется очень интенсивная и затяжная дуга. Последнее усиливает риск выхода из строя высоковольтного оборудования из-за дефектов в изоляционной системе [2]. В связи с чем, существует необходимость усиления стойкости масла к окислению, особенно в условиях низких температур, благоприятных для образования перекисных соединений. Такие условия характерны для масла, эксплуатируемого в трансформаторах тока, трансформаторах напряжения, высоковольтных вводах, устройствах РПН, маслонаполненных высоковольтных выключателях.

В данной части исследования пробы эксплуатационного масла, взятого из высоковольтных трансформаторов, были разделены на 4 партии. Первая партия масла окислялась без добавления ингибиторов окисления. Ко второй и третьей партии масла был добавлен ионол в количестве 0,2 % масс. и 0,4 % масс. соответственно. К пробам масла из четвертой партии добавили два ингибитора - ионол в концентрации 0,2 % масс. и 2,6-ди-*трет*-бутилфенол в количестве 0,2 % масс. После чего, пробы масла всех партий подвергались продолжительному температурному воздействию со свободным доступом воздуха к поверхности масла. Считается, что при высоких температурах преобладает образование промежуточных ионных форм и продуктов пиролиза, в то время как содержание пероксидных и свободнорадикальных промежуточных продуктов снижается [3]. Поэтому эффективность работы антиокислительных присадок (ионола

и 2,6-ди-*трет*-бутилфенола) в дальнейших экспериментах оценивали при температуре 80 °С.

По нашим данным, наилучшим способом установления времени индукции τ является вариант определения по точке пересечения двух касательных к кинетической кривой «*МУТ* - Продолжительность окисления» или «*ЛЧ* - Продолжительность окисления». Все измерения проводились в 3-4 кратной повторности, ниже представлены усредненные результаты, отклонения от которых не превышали 7 %.

Пероксидированное масло без ингибиторов уже после 28 часов окисления при температуре 80 °С помутнело, а существенный рост значения *КЧ* наблюдался после 60 ч окисления. Масло, содержащее ионол, помутнело после 380 ч термического окисления. Концентрация ионола, значение *КЧ* и *ТАН* в момент видимого изменения качества масла составило 0,116 % масс, 0,124 мгКОН/г масла и 1,42 % соответственно (табл.).

Таблица

Время индукционного периода окисления трансформаторного масла ГК (80 °С, доступ воздуха)

Ингибитор окисления (концентрация, % масс.)	Время индукции, ч	Средняя скорость расхода ионола, % масс/ч
Масло без ингибиторов	28	-
Масло + Ионол (0,2)	380	$18,3 \cdot 10^{-5}$
Масло + Ионол (0,4)	560	$9,6 \cdot 10^{-5}$
Масло + Ионол (0,2) + 2,6-ди- <i>трет</i> -бутилфенол (0,2)	1500	$2,3 \cdot 10^{-5}$

По всей видимости, ионол активен в отношении перекисных радикалов, но малоэффективен к гидропероксидам, которые накапливаются по мере окисления масла. В настоящее время в качестве противоокислителей все большее распространения получают производные ионола, имеющие пространственно-затрудненную структуру молекул и являющиеся активными ингибиторами окисления. В проведенных нами опытах при одновременном ингибировании парафинового масла ГК двумя пространственно-затрудненными фенолами наблюдался эффект синергизма. Продолжительность периода индукции окисления парафинового масла ГК в присутствии ионола и 2,6-ди-*трет*-бутилфенола увеличивается неаддитивно изменению их концентрации. Так, время индукции окисления масла с присадкой ионол составило 380 ч, а для масла, ингибированного двумя антиокислителями (ионол 0,2 % масс и 2,6-ди-*трет*-бутилфенол 0,2 % масс), продолжительность индукции увеличилась до

1500 ч. При этом средняя скорость расхода ионола в присутствии 2,6-ди-*трет*-бутилфенола снизилась почти в 9 раз.

Таким образом, для продления жизненного цикла парафинового масла ГК, склонного к образованию перекисных соединений в наибольшем количестве, можно использовать способ одновременного ингибирования его двумя алкилфенолами (ионол 0,2 % масс. и 2,6-ди-*трет*-бутилфенол 0,2 % масс.).

Список литературы

1. Черножуков Н. И., Крейн С. Э., Лосиков Б. В. Химия минеральных масел. М.: ГНТИНГТЛ, 1959. 417 с.
2. Грейсх М. А., Кучинский Г. С., Каплан Д. А. и др. Бумажно-масляная изоляция в высоковольтных конструкциях. М.: Государственное энергетическое изд-во, 1963. 302 с.
3. Браткова А. А. Теоретические основы химмотологии. М.: Химия, 1985. 320 с.

УДК 574.24:58.02

РЕДОКС-РЕАКЦИИ *SANGUISORBA OFFICINALIS* L. ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ТЕХНОГЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

М. Г. Малева, Г. Г. Борисова,
С. В. Беренцева, Н. В. Чукина

Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
Екатеринбург, Российская Федерация

Аннотация. Проведено исследование редокс-реакций у *Sanguisorba officinalis* в условиях длительного техногенного воздействия, в результате которого выявлено повышенное содержание в листьях растений продуктов перекисного окисления липидов и неэнзиматических антиоксидантов (пролина, каротиноидов и растворимых тиолов).

Ключевые слова: кровохлебка лекарственная, аэротехногенные выбросы, тяжелые металлы, окислительный стресс, неэнзиматические антиоксиданты.

Стрессовое воздействие, в том числе загрязнение среды тяжелыми металлами (ТМ), может вызывать у живых организмов повышенную генерацию активных форм кислорода (АФК). Дисбаланс между образованием АФК и их обезвреживанием, как правило, приводит к развитию окислительного стресса [1]. Однако роль редокс-реакций в адаптации растений к загрязнению в естественных условиях произрастания изучена недостаточно.

Sanguisorba officinalis L. (кровохлебка лекарственная) – широко распространенное растение, произрастающее на территории Северной Америки, Европы и Азии. Растение содержит флавоноиды, дубильные вещества и другие биологически активные соединения. Препараты на основе *S. officinalis* обладают антиоксидантным, противовоспалительным, противоопухолевым, противоаллергенным и антибактериальным эффектами [2].

Цель исследования – оценить редокс-реакции *S. officinalis* при длительном техногенном воздействии в зоне деятельности Карабашского металлургического комбината (КМК), Челябинская область, Российская Федерация. Территория в окрестностях КМК уже более столетия подвергается влиянию его аэротехногенных выбросов, содержащих, помимо различных ТМ (Cu, Zn, Ni, Fe, Pb, Mn, Cr), также SO₂, CO, NO_x.

Отбор растительного материала проводили из двух локальных популяций *S. officinalis*: на фоновом (гора Егоза, 34 км от КМК) и импактном (гора Золотая, 3 км от КМК) участках. Параллельно отбирали образцы ризосферной почвы. Содержание металлов в листьях, корнях и почве определяли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Для сравнительной оценки изученных местообитаний был рассчитан суммарный индекс токсической нагрузки (S_i) по формуле: $S_i = (1/n)\sum(C_i/C_{фон})$, где C_i – валовая концентрация металла в почве импактного участка, $C_{фон}$ – валовая концентрация металла в почве фонового участка, n – число исследованных металлов. Содержание малонового диальдегида (МДА), пролина, растворимых тиолов, каротиноидов и растворимых фенольных соединений у *S. officinalis* определяли спектрофотометрически общепринятыми методами [3–5].

Суммарный индекс токсической нагрузки на импактном участке, рассчитанный по содержанию в почве семи металлов (Mn, Zn, Cu, Pb, Ni, Cr и Fe), составил 12. В условиях техногенной нагрузки содержание ТМ как в корнях, так и в листьях *S. officinalis* существенно возрастало. Исследование показало, что на импактном участке содержание МДА (маркера перекисного окисления липидов) в листьях *S. officinalis* было выше на 23%, чем на фоновом (рисунок), что, вероятно, свидетельствует о хроническом окислительном повреждении в результате сдвига редокс-баланса в сторону прооксидантных процессов.

Избыточному накоплению АФК в клетках живых организмов противостоит система антиоксидантной защиты, включающая как энзиматические, так и неэнзиматические компоненты [1]. При этом роль последних в адаптациях растений к стрессовым факторам изучена в меньшей степени, чем роль ферментов-антиоксидантов.

Показано, что в листьях *S. officinalis* на импактном участке содержание пролина было в 2,3 раза выше, чем на фоновом. При этом содержание каротиноидов возрастало на 34%, растворимых тиолов – на 18%. Более высоким накоплением фенолов в корнях (на 25%) отличались растения из импактного участка, в то время как содержание фенолов в листьях было существенно (в 1,5 раза) выше у растений *S. officinalis* на фоновом участке. Вероятно, это связано с повышенной аэротехногенной нагрузкой в импактном местообитании.

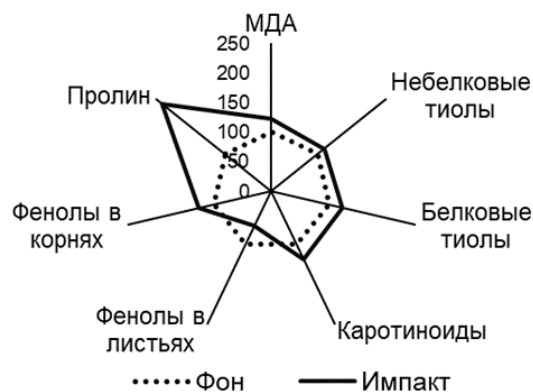


Рис. Про- и антиоксидантные показатели у *S. officinalis* из местообитаний с разной техногенной нагрузкой (фон и импакт). Данные приведены в % от фоновых значений

Таким образом, результаты исследования редокс-реакций у *Sanguisorba officinalis*, произрастающей в условиях длительного техногенного воздействия, позволяют сделать заключение о развитии окислительного стресса. При этом отмечено повышенное, по сравнению с фоном, накопление в листьях таких не-энзиматических антиоксидантов, как пролин, каротиноиды и растворимые тиолы, что свидетельствует о возможном участии этих протекторных соединений в защите растений от избытка металлов и других поллютантов.

Список литературы

1. Blokhina O., Virolainen E., Fagerstedt K. V. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review // Annals of Botany. 2003. Vol. 91, Issue 2. P. 179–194.
2. Zhu H.-l., Chen G., Chen S.-n. et al. Characterization of polyphenolic constituents from *Sanguisorba officinalis* L. and its antibacterial activity // European Food Research and Technology. 2019. Vol. 245, Issue 7. P. 1487–1498.
3. Методы оценки антиоксидантного статуса растений: учебно-методическое пособие / сост. Г. Г. Борисова, М. Г. Малева, Г. Ф. Некрасова и др.; отв. ред. Н. В. Чукина. Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2012. 72 с.
4. Lichtenthaler H. K. Chlorophylls and carotenoids: pigments of photosynthetic membranes // Methods in Enzymology. 1987. Vol. 148. P. 350–382.

5. Singleton V. L., Orthofer R., Lamuela-Raventos R. M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin–Ciocalteu reagent // *Methods in Enzymology*. 1999. Vol. 299. P. 152–178.

УДК 577.332/336: 577.334

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РЕДОКС-АКТИВНЫХ НАНОЧАСТИЦ*

*Г. Г. Мартинович, В. В. Войнаровский,
И. В. Мартинович*

Белорусский государственный университет,
Минск, Республика Беларусь

Аннотация. В статье рассматривается один из подходов для формирования методологии производства и использования биологически активных наноматериалов в современных биомедицинских технологиях на основе установления и обоснования количественной связи физико-химических характеристик наноматериалов и интегрального показателя редокс-свойств среды.

Ключевые слова: активные формы кислорода, наночастицы металлов, наночастицы, наномедицина, редокс-буферная емкость.

Интенсивное развитие физико-химических областей биологии создало основу для развития технологий управления свойствами биосистем на нанометровом масштабе и привело к появлению новой области современной инженерии – наномедицины, основной задачей которой является разработка комплекса подходов для применения нанотехнологий и наноматериалов в области практической медицины и здравоохранения.

В области наномедицины искусственные наноматериалы используются в диагностике и для адресной доставки лекарственных соединений [1]. Наряду с этим, биологически активные наноматериалы предлагается использовать в качестве лекарственных соединений [2, 3]. Искусственные биологически активные наноматериалы, обладая электронодонорными или электроноакцепторными свойствами, способны изменять баланс между окислительными и восстановительными процессами в биологических системах. Именно способность клеток поддерживать окислительно-восстановительный баланс рассматривается в ка-

* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке БРФФИ (грант № Б22-045).

честве ключевой характеристики здорового организма на клеточном уровне [4]. Способность наноматериалов регулировать редокс-процессы в биологических системах позволило выделить отдельную междисциплинарную область – «АФК–зависимую наномедицину», объединяющую достижения биологии, химии и материаловедения [3]. Однако количественные характеристики структуры и свойств наночастиц, позволяющие определять их биологическую активность до сих пор не установлены, что является существенным препятствием для технологического прорыва в данной области.

В качестве потенциального показателя биологической активности наночастиц металлов предлагается использовать такую характеристику как «редокс-буферная емкость наноматериалов» [5, 6], основанную на концепции редокс-буферной емкости биосистем [7]. Установление количественной связи физико-химических характеристик наноматериалов и интегрального показателя редокс-свойств среды является одним из подходов для формирования научно обоснованной методологии производства и использования наноматериалов в современных биомедицинских технологиях.

Список литературы

1. *Caputo F., De Nicola M., Ghibelli L.* Pharmacological potential of bioactive engineered nanomaterials // *Biochemical Pharmacology*. 2014. Vol. 92. P. 112–130.
2. *Akhtar M. J., Ahamed M., Alshaman A.* et al. Mechanism of ROS scavenging and antioxidant signalling by redox metallic and fullerene nanomaterials: Potential implications in ROS associated degenerative disorders // *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects*. 2017. Vol. 1861. P. 802–813.
3. *Yang B., Chen Y., Shi J.* Reactive oxygen species (ROS)-based nanomedicine // *Chemical reviews*. 2019. Vol. 119, Issue 8. P. 4881–4985.
4. *López-Otín C., Kroemer G.* Hallmarks of health // *Cell*. 2021. Vol. 184. P. 33–63.
5. *Clement S., Campbell J. M., Deng W.* et al. Mechanisms for tuning engineered nanomaterials to enhance radiation therapy of cancer // *Advanced Science*. 2020. V.7, №24. – P. 2003584.
6. *Adhikari A., Mondal S., Das M.* et al. Redox buffering capacity of nanomaterials as an index of ROS-based therapeutics and toxicity: A preclinical animal study // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2021. Vol. 7. P. 2475–2484.
7. *Martinovich G. G., Martinovich I. V., Cherenkevich S. N.* et al. Redox buffer capacity of the cell: theoretical and experimental approach // *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2010. Vol. 58, Issue 2. P. 75–83.

РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЯ АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ ЭРИТРОЦИТОВ*

Г. Г. Мартинович, В. В. Войнаровский,

И. В. Мартинович

Белорусский государственный университет,

Минск, Республика Беларусь

Аннотация. Обнаружено, что пероксид водорода при низких микромолярных концентрациях приводит к активации адаптационных механизмов эритроцитов, в результате которых повышается структурная устойчивость клеток при окислительном стрессе и действии повреждающих факторов.

Ключевые слова: гормезис, адаптация, пероксид водорода, эритроциты, метгемоглобин, наночастицы серебра.

Способность адаптироваться к стрессу является важнейшей характеристикой здорового организма [1]. В защитно-адаптационных механизмах большинства клеток ключевую роль выполняет фактор транскрипции Nrf2 (nuclear E2-related factor 2), активность которого контролируется с участием редокс-зависимого белка Keap1 (Kelch-like ECH-associating protein 1) [2]. Активация системы Keap1-Nrf2 усиливает транскрипцию сотен генов, участвующих в защите клеток и адаптации к окислительному стрессу [3]. Однако в эритроцитах, самых многочисленных клетках крови человека, данная система поддержания редокс-гомеостаза отсутствует, и защита клеток при стрессовых воздействиях осуществляется цитоплазматическими механизмами, включающими регуляцию функционального состояния гемоглобина и взаимодействия окисленных форм гемоглобина с мембраной и цитоскелетом клетки [4].

Нами показано, что пероксид водорода является важным регулятором адаптационных механизмов эритроцитов и индуцирует изменение структурной стабильности мембран эритроцитов через регуляцию соотношения мембранных комплексов метгемоглобина и феррилгемоглобина [5]. Структурная стабильность мембран эритроцитов зависит от внеклеточной концентрации пероксида водорода: повышается при низких концентрациях и снижается при высоких. Защитный эффект пероксида водорода определяли по уменьшению доли негемоглизированных эритроцитов в присутствии окислителя.

* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке БРФФИ (грант № Б22-045).

В настоящей работе на основе численного моделирования и спектрофотометрического анализа установлена зависимость доли негемолизированных клеток (области гормезиса) от концентрации внеклеточного пероксида водорода и времени инкубирования, обусловленная динамическим характером цитоплазматических механизмов, регулирующих структурную стабильность мембраны клеток. Обнаружено, что область гормезиса зависит от времени разрушения клеток при действии повреждающего фактора. Сокращение времени гемолиза, приводит к смещению максимума гормезиса в область более низких концентраций окислителя.

Динамика процессов связывания метгемоглобинов и феррилгемоглобинов играет ключевую роль в способности эритроцитов к защите от разрушения повреждающими факторами.

Список литературы

1. *López-Otín C., Kroemer G.* Hallmarks of health // *Cell*. 2021. Vol. 184. P. 33–63.
2. *Зенков Н. К., Кожин П. М., Чечушков А. В.* и др. Лабиринты регуляции Nrf2 // *Биохимия*. 2017. Т. 82, № 5. С. 749–759.
3. *Kensler T. W., Wakabayashi N., Biswal S.* Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2007. Vol. 47. P. 89–116.
4. *Космачевская О. В., Насыбуллина Э. И., Блиндарь В. Н.* и др. Связывание эритроцитарного гемоглобина с мембраной как способ осуществления сигнально-регуляторной функции // *Прикладная биохимия и микробиология*. 2019. Т. 55, № 2. С. 107–123.
5. *Войнаровский В. В., Мартинович Г. Г.* Регуляция структурной устойчивости эритроцитов пероксидом водорода: математическая модель и эксперимент // *Биологические мембраны*. 2022. Т. 39, № 1. С. 28–43.

ДИТИОТРЕИТОЛ ОСЛАБЛЯЕТ ВЛИЯНИЕ ЦИСТАМИНА И ЦИСТИНА НА ТРАНСПОРТ Na⁺ В ЭПИТЕЛИИ КОЖИ ЛЯГУШКИ

*А. В. Мельницкая¹, З. И. Крутецкая¹, В. И. Бадюлина¹,
Н. И. Крутецкая¹, В. Г. Антонов²*

¹Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Показано, что дитиотреитол снижает действие цистина и цистамина на транспорт Na⁺ в коже лягушки.

Ключевые слова: транспорт Na⁺, кожа лягушки, цистамин, цистин, дитиотреитол.

Кожа амфибий и другие изолированные эпителиальные системы являются классическими модельными объектами для исследования механизмов трансэпителиального транспорта ионов. Транспорт Na⁺ в осморегулирующих эпителиях представляет собой сложную, многокомпонентную систему, в работе которой принимают участие Na⁺-транспортирующие белки и сигнальные каскады, локализованные в различных мембранах клетки. Различные белковые компоненты этой системы могут являться мишенью для окислительного стресса [1, 2]. В то же время, влияние окислителей и восстановителей на транспорт Na⁺ в нативных эпителиальных системах, таких как эпителий кожи лягушки, практически не изучено. Ранее нами было показано, что транспорт Na⁺ в коже лягушки модулируется различными окисляющими агентами, такими как цистамин, цистин, окисленный глутатион (GSSG), глутоксим® (динатриевая соль GSSG с нанодобавкой d-металла; «ФАРМА – ВАМ», Санкт-Петербург), приложенными к апикальной или базолатеральной поверхности кожи [3]. Можно предположить, что действие дисульфидсодержащих агентов связано с их способностью взаимодействовать с функционально-значимыми остатками цистеина на Na⁺-транспортирующих белков. В связи с этим, представлялось целесообразным исследовать влияние дитиотреитола (ДТТ), стандартного реагента для восстановления дисульфидных связей между биологическими молекулами или внутри них, на эффект цистина и цистамина на транспорт Na⁺ в эпителии кожи лягушки.

Для регистрации вольт-амперных характеристик (ВАХ) кожи лягушки *Rana temporaria* использовали автоматизированную установку фиксации потенциала [3]. Из ВАХ определяли электрические параметры кожи: ток короткого замыкания I_{SC} ($I_{SC} = I_T$ (трансэпителиальный ток) при трансэпителиальном потенциале - $V_T = 0$), потенциал открытой цепи - V_{OC} и трансэпителиальную проводимость g_T . Транспорт Na^+ оценивали как амилорид-чувствительный I_{SC} . Статистический анализ проводили с применением критерия t Стьюдента. Данные представлены в виде $x \pm s_x$.

Значения электрических характеристик кожи лягушки в контроле в среднем (по данным 10 экспериментов) составляют: $I_{SC} = 13.57 \pm 2.28$ мкА; $V_{OC} = -37.88 \pm 1.94$ мВ; $g_T = 0.36 \pm 0.01$ мСм. Показано, что добавление к апикальной поверхности кожи лягушки цистамина или цистина в концентрации 10 мкг/мл приводит к подавлению транспорта Na^+ (см табл.). Обнаружено также, что предварительная обработка кожи в течение 20 мин ДТТ в концентрации 1 мМ, существенно снижает ингибирующее действие цистина и цистамина на трансэпителиальный транспорт Na^+ (Табл.). Полученные результаты свидетельствуют о том, что цистамин и цистин ингибируют трансэпителиальный транспорт Na^+ , а также о том, что влияние дисульфидсодержащих агентов на транспорт Na^+ в коже лягушки опосредовано их взаимодействием с функционально важными остатками цистеина Na^+ -транспортирующих белков.

Известно, что ключевые Na^+ -транспортирующие белки (амилорид-чувствительные эпителиальные Na^+ -каналы (ENaC), Na^+ - K^+ -АТФазы и Na^+ / H^+ -обменники) содержат многочисленные остатки цистеина, которые являются мишенями для внутри- и внеклеточных окислителей и восстановителей [1, 2]. Однако добавление блокатора ENaC амилорида (20 мкМ) в раствор, омывающий апикальную поверхность кожи лягушки, вызывало полное подавление транспорта Na^+ . Это указывает на то, что эффект цистамина и цистина на транспорт Na^+ обусловлен, в основном, модуляцией активности ENaC. Таким образом, нами показано, что транспорт Na^+ в эпителии кожи лягушки чувствителен к окислительному стрессу и модулируется дисульфидсодержащими окисляющими агентами, такими как цистамин и цистин. При этом влияние цистамина и цистина на транспорт Na^+ в эпителии кожи лягушки опосредовано их взаимодействием с функционально важными остатками цистеина Na^+ -транспортирующих белков.

Влияние цистамина и цистина на электрические характеристики кожи лягушки

Блокатор, концентрация	Электрические характеристики	Изменения электрических характеристик после приложения цистамина и цистина к коже лягушки, %	Изменения электрических характеристик после приложения цистамина или цистина к коже лягушки, предварительно обработанной 1 мМ ДГТ, %
Цистамин, 10 мкг/мл	I _{sc}	↓ 38,54 ± 9,34	↓ 8,24 ± 2,35
	V _{oc}	↓ 40,05 ± 11,03 %	↓ 10,12 ± 3,96
	g _T	↓ 2,34 ± 0,15	—
Цистин, 10 мкг/мл	I _{sc}	↓ 48,34 ± 12,26	↓ 15,12 ± 6,32
	V _{oc}	↓ 45,11 ± 9,64	↓ 17,29 ± 8,11
	g _T	↓ 3,24 ± 0,18	—

Стрелками обозначено уменьшение (↓) значений электрических характеристик кожи после приложения цистамина или цистина по сравнению с контролем. Для каждой серии экспериментов *n* (число измерений) = 10.

Список литературы

1. Крутецкая З. И., Лебедев О. Е., Мельницкая А. В. и др. Влияние дисульфидсодержащих соединений на транспорт Na⁺ в коже лягушки // Доклады Академии наук. 2008. Т. 421, № 5. С. 709–712.
2. Firsov D., Robert-Nicoud M., Gruender S. et al. Mutational analysis of cysteine-rich domain of the epithelium sodium channel (ENaC): Identification of cysteines essential for channel expression at the cell surface // Journal of Biological Chemistry. 1999. Vol. 274. P. 2743–2749.
3. Boldyrev A. A., Bulygina E. R. Na/K-ATPase and oxidative stress // Annals of the New York Academy of Sciences. 1997. Vol. 834. P. 666–668.

ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО СИНТЕТИЧЕСКОГО МОНОФЕНОЛА ТС-13 *IN VITRO* И *IN VIVO*

Е. Б. Меньщикова¹, М. В. Храпова¹, С. Е. Храпов¹,
А. В. Чечушков¹, П. М. Кожин¹, Л. П. Ромах¹,
А. Е. Серых¹, С. В. Хольшин², Н. В. Кандалинцева²

¹ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины,
Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. Установлена цитотоксичность нового синтетического монофенола ТС-13 (3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия) в отношении опухолевых клеток линий ВТ-474 и МСF-7 *in vitro* (IC_{50} соответственно 59,5 и 130,7 мкМ) и острая токсичность *in vivo* (самки мышей линии С57В1/6J, $LD_{50} = 936$ мг/кг массы тела).

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

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 линий ВТ-474 и МСF-7 *in vitro* и острой пероральной токсичности для мышей *in vivo*.

Материал и методы. Определяли зависимость между концентрацией ТС-13 и пролиферативной активностью клеток линий протоковой карциномы молочной железы человека ВТ-474 и МСF-7 в МТТ-тесте с вычислением IC_{50} 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 С57В1/6J, 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 линий ВТ-474 и МСF-7, вычисленная из уравнения экспоненциальной аппроксимации, составила 59,5 и 130,7 мкМ соответственно. Возможно, это обусловлено функциональными различиями линий ВТ-474 и МСF-7. Так, клетки МСF-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. 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). В целом веб-сервис GUSAR 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 ($p = 0,0048$), для мышей 0,8571 ($p = 0,0137$). Установленная нами ранее LD_{50} при внутрибрюшинном введении ТС-13 мышам равняется 450 мг/кг, то есть в 2,2 раза меньше полученной в настоящем исследовании. Действительно, известно, что 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 (адинамия и нарушение походки, затрудненное и учащенное дыхание, снижение аппетита, в дальнейшем – полная неподвижность, дрожание, 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 позволяет отнести его к 4 классу опасности по шкале Ходжа – Стернера (слаботоксичные соединения) или к 3 классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 (вещества умеренно опасные). ТС-13 оказывает антипролиферативный эффект в отношении опухолевых линий ВТ-474 и МСF-7. В то же время для адекватного вывода о противоопухолевой активности ТС-13 на основании экспериментов *in vitro* необходимо проведение дополнительных исследований по определению его опухолевой специфичности.

АДДУКТ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА С РЕЗОРЦИНОМ КАК ИНГИБИТОР ОКИСЛЕНИЯ*

А. Р. Мигранов¹, С. А. Толстошеева¹,
Л. Р. Якупова², Р. Л. Сафиуллин²

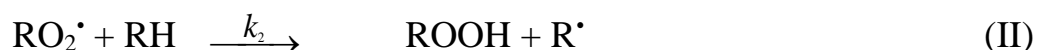
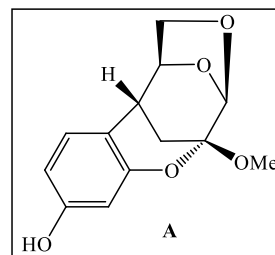
¹Башкирский государственный университет,
Уфа, Российская Федерация

²Уфимский Институт химии РАН,
Уфа, Российская Федерация

Аннотация. В работе проведено тестирование производного левоглюкозенона, содержащего хромановый фрагмент, на антиоксидантную активность.

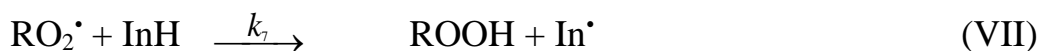
Ключевые слова: производное левоглюкозенона, антиоксидантная активность, окисление, константа скорости.

Авторами работы [1] получено новое соединение (А) – производное левоглюкозенона, содержащее хромановый фрагмент. Известно, что такая молекулярная система может обладать антиоксидантным свойством. Для того, чтобы оценить антиоксидантные свойства соединения А, изучали реакцию его с пероксильным радикалом. Для генерирования пероксильных радикалов проводили инициированное окисление 1,4-диоксана, что было удобно, так как этот субстрат одновременно являлся растворителем для соединения А. За кинетикой реакции следили по скорости поглощения кислорода манометрическим методом с помощью дифференциальной установки. Окисление инициировали 2,2'-азо-бис-изобутиронитрилом при температуре 333 К. В данных условиях процесс протекает по следующей схеме [2]:



* Работа выполнена в соответствии с госзаданием УФИХ УФИЦ РАН – номер госрегистрации темы в ЕГИСУ № FMRS-2022-0021, 122031400255-3.

Установлено, что скорость окисления 1,4-диоксана (w) в присутствии **A** снижается (рис. а). Если соединение **A** является ингибитором окисления, следовательно, протекает следующая реакция:



здесь InH это соединение **A**.

Установлена зависимость w от концентрации **A** (рис. а), что позволяет рассчитать константу скорости реакции (fk_7) пероксильного радикала 1,4-диоксана с соединением **A**. Для этого экспериментально найденная зависимость была преобразована в координатах уравнения (1)(рис. б):

$$F = w_0 \cdot w^{-1} - w \cdot (w_0)^{-1} = fk_7 \cdot [\text{InH}] \cdot (2k_6 \cdot w_i)^{-0.5}, \quad (1)$$

здесь w_i – скорость иницирования, f – стехиометрический коэффициент ингибирования, $[\text{InH}]$ – начальная концентрация соединения **A** (в моль л⁻¹), w_0 и w – начальные скорости поглощения кислорода в отсутствие и в присутствии ингибитора соответственно (в моль л⁻¹с⁻¹), $2k_6$ и fk_7 – константы скорости обрыва цепи окисления по реакции рекомбинации пероксильных радикалов 1,4-диоксана и на молекулах ингибитора соответственно (в л моль⁻¹с⁻¹), $2k_6 = 10^9$ л·моль⁻¹·с⁻¹ [2].

Линейность зависимости параметра F от концентрации соединения **A** (рис. б) позволила найти эффективную константу ингибирования $fk_7 = (5.1 \pm 0.4) \times 10^3$ л моль⁻¹ с⁻¹.

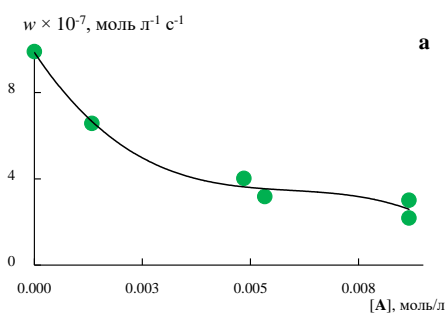


Рис. а. Зависимость начальной скорости окисления 1,4-диоксана от концентрации **A**

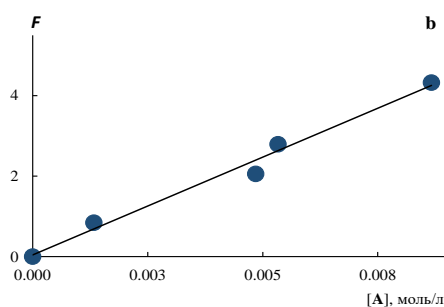


Рис. б. Преобразование зависимости (рис. а) в координатах уравнения (1).

Условия реакции: [1,4-диоксан] = 10.5 моль/л, $w_i = 1.1 \times 10^{-7}$ моль·л⁻¹·с⁻¹, 333 К

Таким образом проведено тестирование производного левоглюкозенона, содержащего хромановый фрагмент, на антиоксидантную активность. Показано,

что соединение взаимодействует с пероксильным радикалом 1,4-диоксана с константой скорости $fk_7 = (5.1 \pm 0.4) \times 10^3 \text{ л моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$. Это свидетельствует о том, что исследованное соединение является ингибитором окисления.

Список литературы

1. *Файзуллина Л. Х., Халилова Ю. А., Валеев Ф. А.* и др. Получение аддукталевоглюкозена и резорцина и его *in vitro* антикоагулянтная и антиагрегантная активность // *Химия гетероциклических соединений*. 2021. Т. 57, № 9. С. 966–969.

2. *Якупова Л. Р., Хайруллина В. Р., Сафиуллин Р. Л.* и др. Кинетические закономерности окисления 1,4-диоксана в присутствии ингибиторов // *Кинетика и катализ*. 2008. Т. 49, № 3. С. 387–391.

УДК 576.32/.36

ФЛАВОНОИД БАЙКАЛЕЙН ПОДАВЛЯЕТ Ca^{2+} -ОТВЕТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПРЕПАРАТОМ ГЛУТОКСИМ В МАКРОФАГАХ

*Л. С. Миленина¹, З. И. Крутецкая¹, В. Г. Антонов²,
Н. И. Крутецкая¹, В. И. Бадюлина¹, А. О. Симонян¹*

¹Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. С использованием флуоресцентного Ca^{2+} -зонда Fura-2AM впервые показано, что флавоноид байкалейн практически полностью подавляет Ca^{2+} -ответы, вызываемые препаратом глутоксим в макрофагах.

Ключевые слова: 12-липоксигеназы, байкалейн, Ca^{2+} -сигнализация, глутоксим, макрофаги.

Одной из основных систем поддержания редокс-статуса клетки является система глутатиона (глутатион/окисленный глутатион, GSH/GSSG). На основе GSSG синтезирован и введен в клиническую практику ряд препаратов, влияющих на редокс-статус клеток и вызывающих физиологически-значимый эффект в организме человека и животных. Так, синтетический аналог GSSG фармакологический препарат глутоксим® (динатриевая соль GSSG с нанодобавкой платины, «ФАРМА-ВАМ», Санкт-Петербург) используется как иммуномодулятор и гемостимулятор в комплексной терапии бактериальных и вирусных заболева-

ний, псориаза, лучевой и химиотерапии в онкологии [1]. Однако механизмы клеточного и молекулярного действия этого препарата далеки от полного понимания. Ранее нами было впервые обнаружено, что глутоксим увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, вызывая мобилизацию Ca^{2+} из тапсигаргин-чувствительных Ca^{2+} -депо и последующий депозависимый вход Ca^{2+} в перитонеальные макрофаги крысы [2].

В активации и функционировании иммунных клеток важную роль играет каскад метаболизма арахидоновой кислоты (АК) [3]. В макрофагах АК окисляется преимущественно с участием циклооксигеназ и липоксигеназ [3, 4]. Важную роль в макрофагах играют 12/15-липоксигеназы, продукты которых (в первую очередь 12-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, 12-НЕТЕ) участвуют в патогенезе широкого спектра воспалительных заболеваний, включая тяжелые пневмонии у пациентов с COVID-19 [5, 6]. В связи с этим, представлялось целесообразным исследовать участие 12-липоксигеназного пути окисления АК во влиянии глутоксима на $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в перитонеальных макрофагах крысы. В экспериментах использовали селективный ингибитор 12/15-липоксигеназ байкалейн [7, 8]. Флавоноид байкалейн из корней шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*) имеет противовоспалительный, нейропротекторный и антиоксидантный эффекты [8].

Опыты проводили на автоматизированной установке на базе флуоресцентного микроскопа Leica DM 4000B (Leica Microsystems, Германия) с использованием флуоресцентного Ca^{2+} -зонда Fura-2AM. Статистический анализ проводили с применением *t*-критерия Стьюдента.

В контрольных экспериментах показали, что инкубация макрофагов в течение 20 мин со 100 мкг/мл глутоксима в бескальциевой среде вызывает медленно нарастающее увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_i$, отражающее мобилизацию Ca^{2+} из внутриклеточных Ca^{2+} -депо. Через 20 мин после добавления агентов $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в среднем увеличивалась от базального уровня, равного 92 ± 17 , до 137 ± 17 нМ ($n = 7$; $P < 0.05$). При введении в наружную среду 2 мМ Ca^{2+} наблюдали дальнейшее повышение $[\text{Ca}^{2+}]_i$, отражающее депозависимый вход Ca^{2+} в цитозоль. В среднем, увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ во время входа Ca^{2+} составило 218 ± 21 нМ ($n = 7$; $P < 0.05$).

Впервые обнаружено, что преинкубация макрофагов с 5 мкМ байкалейна в течение 5 мин до введения глутоксима приводит к практически полному подавлению как мобилизации Ca^{2+} из депо (на 93 ± 6 %, $n = 7$; $P < 0.05$), так и последующего депозависимого входа Ca^{2+} в клетки (на 92 ± 8 %, $n = 7$; $P < 0.05$), индуцируемых глутоксимом. Это свидетельствует о том, что 12/15-липоксигеназы

и/или продукты окисления АК с участием этих ферментов играют важную роль в регуляции обеих фаз Ca^{2+} -ответов, индуцированных глутоксимом. Показано также, что введение 10 мкМ байкалейна на фоне развившегося входа Ca^{2+} вызывает быстрое и эффективное (на $99 \pm 1 \%$, $n = 7$; $P < 0.05$) подавление входа Ca^{2+} , индуцированного глутоксимом, и возвращение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ к базальному уровню. Это позволяет предположить, что продукты окисления АК с участием 12/15-липоксигеназ играют важную роль не только в генерации, но и в поддержании депозависимого входа Ca^{2+} в макрофагах.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об участии 12/15- липоксигеназ и/или продуктов окисления АК с участием этих ферментов во влиянии глутоксима на $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в перитонеальных макрофагах крысы, а также о нежелательности совместного применения в клинике флавоноида байкалейна и дисульфид-содержащего иммуномодулятора глутоксима.

Список литературы

1. Соколова Г. Б., Синицын М. В., Кожемякин Л. А. и др. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. 2002. Т. 47, № 2. С. 20–23.
2. Курилова Л. С., Крутецкая З. И., Лебедев О. Е. и др. Влияние окисленного глутатиона и его фармакологического аналога препарата глутоксим на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах // Цитология. 2008. Т. 50, № 5. С. 452–461.
3. Needleman P., Turk J., Jacksick B. A. et al. Arachidonic acid metabolism // Annual Review of Biochemistry. 1986. Vol. 55. P. 69–102.
4. Brown G. P., Monick M. M., Hunninghake G. W. Human alveolar macrophage arachidonic acid metabolism // Cell Physiology. 1988. Vol. 254. P. 809–815.
5. Kulkarni A., Nadler J. L., Mirmira R. G. et al. Regulation of tissue inflammation by 12-lipoxygenases // Biomolecules. 2021. Vol. 11, Issue 5. DOI: 10.3390/biom11050717
6. Archambault A.-S., Zaid Y., Rakotoarivelo V. et al. High levels of eicosanoids and docosanoids in the lungs of intubated COVID-19 patients // FASEB Journal. 2021. Vol. 35, Issue 6. DOI: 10.1096/fj.202100540R
7. Deschamps J. D., Kenuon V. A., Holman T. R. Baicalein is a potent in vitro inhibitor against both reticulocyte 15-human and platelet 12-human lipoxygenases // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2006. Vol. 14. P. 4295–4301.
8. Leyen K. van, Kim H. Y., Lee S.-R. Baicalein and 12/15-lipoxygenase in the ischemic brain // Stroke. 2006. Vol. 37. P. 3014–3018.

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИБЕНЗИЛСУЛЬФИДОВ НА ОСНОВЕ ПИРОКАТЕХИНА

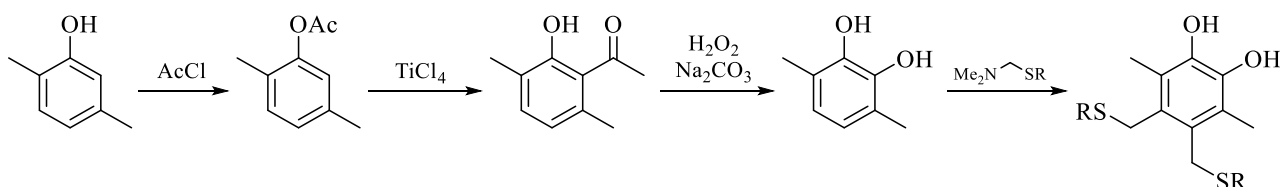
С. Л. Нестерович, Е. В. Вологодина, Н. В. Кандалинцева
Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

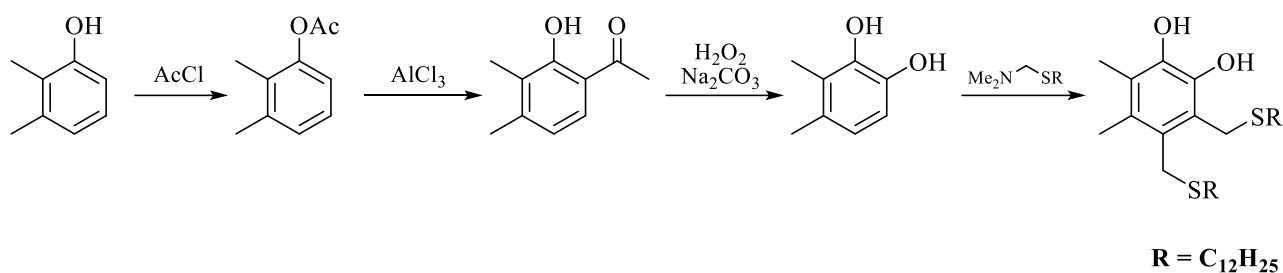
Аннотация. На основе 2,3- и 2,5-диметилфенолов, пирокатехина, ванилина и гваякола осуществлен синтез додецилтиометилзамещенных производных пирокатехина. Проведено скрининговое исследование антиоксидантной активности синтезированных соединений на модели термического автоокисления лярда.

Ключевые слова: фенольные антиоксиданты, серосодержащие антиоксиданты, пирокатехин, антиоксидантная активность.

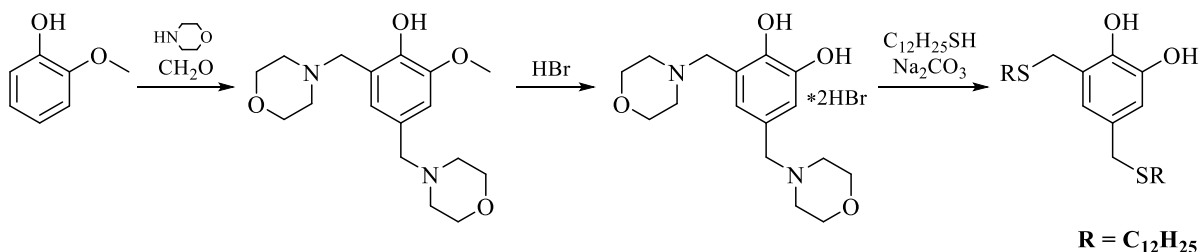
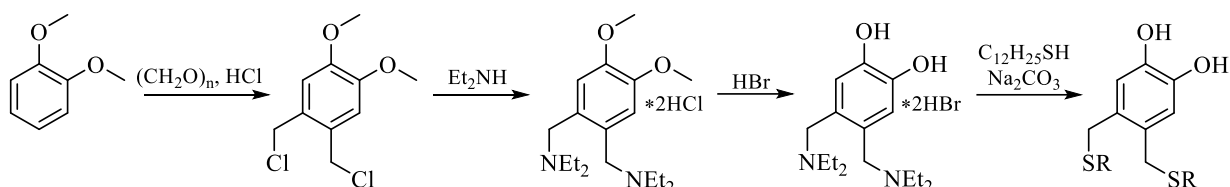
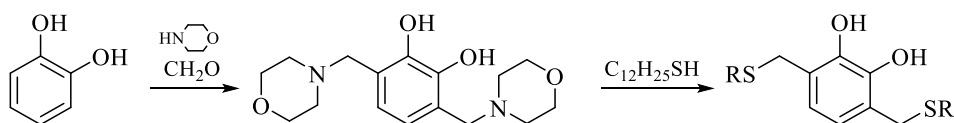
Алкилтиометилзамещенные одноатомные фенолы (гидроксибензилсульфиды) различного строения находят практическое применение в качестве термостабилизаторов полимерных материалов, а так же проявляют ценные виды фармакологической активности. Аналогичные производные многоатомных фенолов изучены в меньшей степени. Ранее в НИИ химии антиоксидантов НГПУ были синтезированы алкилтиометилзамещенные производные на основе гидрохинона и установлено, что они превосходят по антиокислительному действию соответствующие одноатомные фенолы. Настоящая работа посвящена синтезу и первичной оценке противоокислительных свойств нового ряда алкилтиометилзамещенных двухатомных фенолов – производных пирокатехина.

Гидроксибензилсульфиды на основе диметилпирокатехинов были получены нами из 2,3- и 2,5-диметилфенолов по следующим схемам:

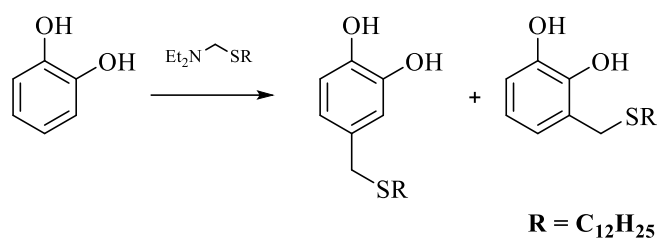




Синтез 3,6-, 3,5- и 4,5-бис(додецилтиометил)пирокатехинов осуществили через соответствующие основания Манниха:

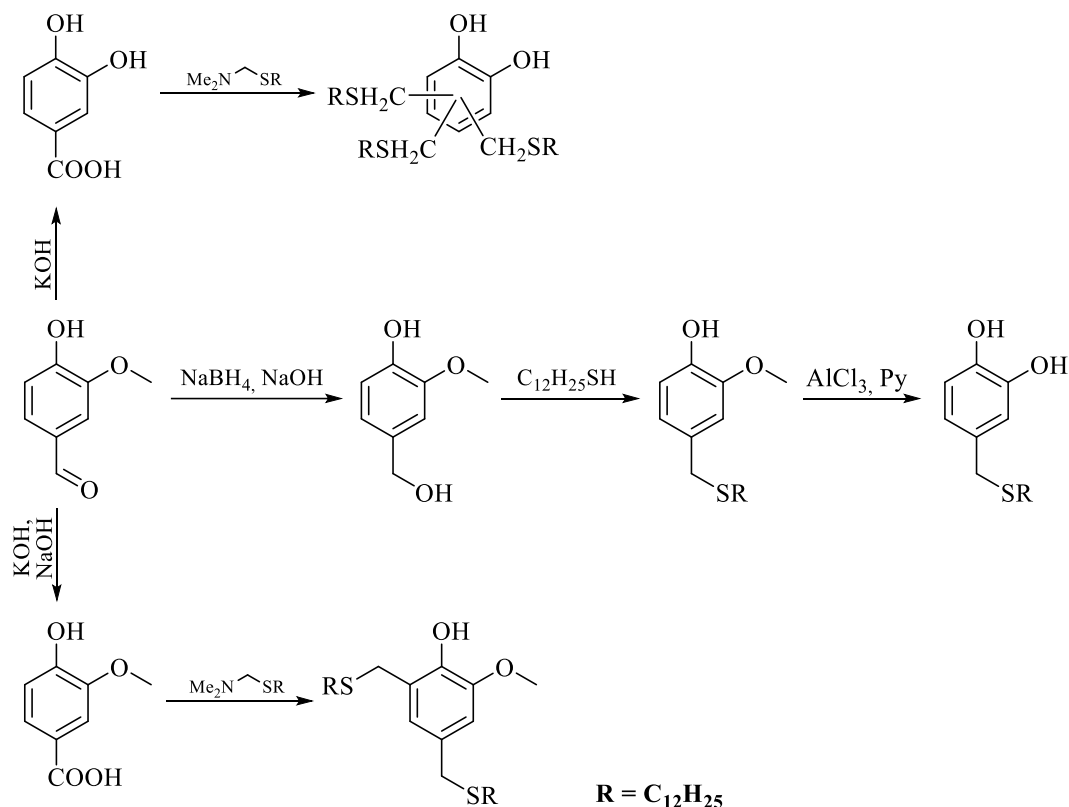


Моноалкилтиометильные производные 1,2-дигидроксибензола образуются непосредственно при действии на пирокатехин (N,N-диэтиламинометил)додецилсульфида в кислой среде при недостатке алкилтиометилирующего агента (но с низким выходом):

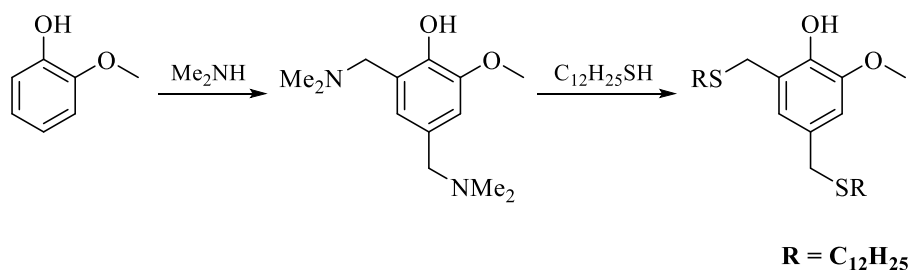


Использование ванилина, в качестве исходного реагента, позволило повысить выход 4-(додецилтиометил)пирокатехина до 41% (в предыдущей реакции выход составляет 16%, в пересчёте на (N,N-диэтиламинометил)додецил-

сульфид). Этот же альдегид применили и для получения трис(додецилтиометил)пирокатехина и сульфида на основе гваякола:



Производное гваякола было получено нами и непосредственно из 2-метоксифенола через соответствующее основание Манниха:



Тестирование ингибирующей активности синтезированных соединений проводилось на модели термического автоокисления лярда (133°C). По результатам исследования синтезированные нами додецилтиометилзамещенные производные пирокатехина по способности тормозить окислительные процессы превосходят и хорошо известные промышленные антиоксиданты, такие как Инол, Тиофан-М, Ирганокс 1726 и аналогичные сульфиды на основе гидрохинона. Наибольшей антиоксидантной активностью в ряду пирокатехинов обладают сульфиды с двумя додецилтиометильными заместителями в ароматическом кольце.

ОКСИДАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СРЕДАХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ БАКТЕРИЙ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ

Ж. И. Нозимов, А. Д. Куфтерина, К. С. Мочалов
Башкирский государственный университет,
Уфа, Российская Федерация

Аннотация. Работа посвящена оценке оксидативных процессов в средах культивирования бактерий штаммов *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Ключевые слова: окислительный стресс, среда, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотик.

Чрезмерное образование свободных радикалов лежит в основе гиперактивации оксидативных процессов и феномена окислительного стресса. Окислительный стресс является универсальным звеном повреждения молекул и структур клеток, и кроме того, вызывает их апоптоз и некроз [1,2,3]. Бактериальные клетки обладают ферментными системами по утилизации свободных радикалов [4,5]. Активность данных систем может существенно различаться у разных микроорганизмов. Показателем, отражающим функциональную активность ферментных систем бактерий, является уровень оксидативных процессов в средах культивирования – их антиокислительная активность. Снижение антиокислительной активности в среде культивирования может свидетельствовать о развитии в ней окислительного стресса, активной выработки окислительных метаболитов.

Целью исследования явилась оценка оксидативных процессов в средах культивирования бактерий различных видов

Объекты исследования – штаммы *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Культивирование микроорганизмов проводили на ГРМ-бульоне. В среде культивирования оценивали спонтанные и NaCl-индуцированные оксидативные процессы посредством измерения железоиндуцированной хемилюминесценции (ХЛ) модельных систем через 1, 5 и 7 сутки. В качестве модельной системы использовали фосфатный буфер с добавлением цитрата и люминола [6,7].

По данным регистрации ХЛ как спонтанные, так и индуцированные оксидативные процессы в первые сутки фактически соответствовали контролю, а на пятые сутки снижались. На седьмые сутки установленное снижение носило

более выраженный характер. При этом в средах культивирования бактерий *Pseudomonas aeruginosa* окислительные процессы снижались в большей мере, чем в средах с *Escherichia coli*.

Более высокая антиокислительная активность сред культивирования с *Pseudomonas aeruginosa* характеризует более развитую способность противодействовать образованию свободных радикалов. Развитая способность противодействовать образованию свободных радикалов может лежать в основе устойчивости бактерий к действию различных антибактериальных факторов, в первую очередь антибиотиков.

Список литературы

1. Павлов В. Н., Рахматуллина И. Р., Фархутдинов Р. Р. и др. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы // Креативная хирургия и онкология. 2017. Т. 7, № 2. С. 54–61.
2. Галимова Э. Ф., Кидрасова Р. С., Галимов Ш. Н. Антиоксидантный потенциал эякулята и окислительное повреждение ДНК сперматозоидов при бесплодии неясного генеза // Здоровье человека в XXI в.: сборник научных статей. Калининград: Сообщество молодых врачей и организаторов здравоохранения, 2013. С. 742–746.
3. Галимова С. Ш., Гилязова Г. Р. Окислительно-восстановительный стресс и бесплодие // Фундаментальная наука и клиническая медицина: материалы XXIV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. СПб.: Санкт-Петербургский государственный университет, 2021. С. 565–566.
4. Пельтек С. Е., Демидова Е. В., Попик В. М. и др. Стрессовые системы *Escherichia coli* и их роль в реакциях на воздействие терагерцового излучения // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 20, № 6. С. 876–886.
5. Мавзютов А. Р., Гриценко В. А. Молекулярно-генетическая характеристика клинических штаммов *E.coli* внекишечного происхождения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001. Т. 3, № 3. С. 25–26.
6. Фархутдинов Р. Р., Тевдорадзе С. И. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминомере ХЛ-003 // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ: сборник докладов. М.: РУДН, 2005. С. 147–154.
7. Галимова Э. Ф., Хайбуллина З. Г., Еникеев Д. А. и др. Влияние бромфенака на свободнорадикальное окисление в модельных системах // Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 100, № 4. С. 636–641.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РЫБ

*И. В. Перминов, А. С. Кофанова, О. И. Просенко,
А. А. Макеев, В. И. Лошенко, А. В. Сахаров*

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. Влияние антропогенных факторов среды на население водных экосистем способны приводить к возникновению ранее не встречавшихся заболеваний. У рыб, добытых из водоемов, были обнаружены опухолевые образования в области головы. Патоморфологический диагноз дает основания утверждать о вирусной этиологии этого заболевания. В работе установлено высокая роль NO в механизмах онкогенеза. Обсуждаются перспективы использования антиоксидантов для ограничения роста опухоли.

Ключевые слова: антиоксиданты, iNOS, NO, опухоль, карась, рыбы.

Изучение закономерностей канцерогенеза является одним из актуальных вопросов современной медицины. Однако исследование данной проблемы у других видов живых организмов, например, представителей ихтиофауны, остаётся недостаточно освещенным в специальной литературе. Опухолевые поражения промысловых видов рыб способны привести к снижению объема продукции и ухудшению её товарного вида. Данные обстоятельства оказывают существенное влияние на экономический потенциал нашей страны. Кроме того, события последних лет, связанные с распространением среди людей вируса SARS-CoV-2, а также не свойственных ранее для человека вирусных заболеваний – птичий и свиной грипп вызывают обеспокоенность возможностью расширения путей распространения вирусных патогенов в природе на не свойственные им виды живых организмов.

Изучение возможных механизмов канцерогенеза у рыб проводили на 12 особях карася серебряного (*Carassius gibelio*), добытых из депрессивных водоемов.

У добытых особей карася обоих полов извлекали опухолевые образования в области головы, фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, декальцинировали в трилоне Б и далее проводили по стандартной методике. Гистологическое окрашивание проводили гематоксилином и эозином. Коллаген выявляли по Маллори.

На макроскопическом уровне в области костей черепа выявляются опухолевые образования различной степени развития. В структуре новообразований небольшого размера на светооптическом уровне процессы соответствовали развитию умеренной дисплазии эпителия с формированием эпителиальных узелков. С увеличением объема опухоли отмечалось прогрессирование пролиферации всех клеток эпителия, нарушение стратификации, повышение числа клеток с признаками атипического митоза, избыточный рост кровеносных сосудов в строме.

В соединительной ткани заметно значительное содержание меланоцитов, которые вырабатывают пигмент меланин и отвечают за синтез монооксида азота (NO) путем экспрессии iNOS [2]. Считается, что NO является свободнорадикальным соединением и в норме всегда присутствует в организме в небольших количествах и непродолжительное время [1]. С его физиологическими функциями связываются расслабление гладкой мускулатуры сосудов, ангиогенез, активация и ингибирование апоптоза [1-2]. Однако, длительное воздействие свободнорадикального NO опосредует пролиферацию клеток эпителия через механизм их сублетального повреждения, тем самым способствуя росту опухоли. Кроме того, NO участвует в росте кровеносных сосудов стромы, питающих активно растущую опухоль [2]. Известно, что свободнорадикальный NO приводит как к повреждению ДНК в клетках и индуцирует развитие опухолевого процесса, так и запускает программу апоптоза через экспрессию белка p53 [3]. С продолжительным синтезом NO на тканевом уровне связывается не только нарушение структурно-функциональной организации эпителия, но и истощение общего пула антиоксидантных соединений организма [4].

С нашей точки зрения, введение в состав кормов антиоксидантных соединений может ограничивать развитие опухолевого процесса, что имеет перспективы в практическом рыбоводстве.

Список литературы

1. Дерягина В. П., Рыжова Н. И., Савлучинская Л. А. и др. Роль оксида азота и эндотелиальной NO-синтазы в канцерогенезе // Успехи молекулярной онкологии. 2021. Т. 8., № 2. С. 29–39.
2. Ekmekcioglu S., Grimm E. A., Roszik J. Targeting iNOS to increase efficacy of immunotherapies // Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2017. Vol. 13, Issue 5. P. 1105–1108. DOI: 10.1080/21645515.2016.1276682
3. Li Ch.-Q., Pang B., Kiziltepe T. et al. Threshold effects of nitric oxide-induced toxicity and cellular responses in wild-type and p53-null human lymphoblastoid cells // Chemical research in toxicology. 2006. Vol. 19, Issue 3. P. 399–406. DOI: 10.1021/tx050283e

4. *Mahmoud M. E., Abd El-L. H., Yasser A.-G. A. et al. Inhibition of melanogenesis by the extract from Agaricus blazei without affecting iNOS gene expression // World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2010. Vol. 26, Issue 11. P. 2029–2035. DOI: 10.1007/s11274-010-0387-6*

УДК 547.5

ПОГЛОЩЕНИЕ КИСЛОРОДА ТРОЙНЫМИ СИСТЕМАМИ ЭПОКСИД – CuCl_2 – АРОМАТИЧЕСКИЙ СПИРТ В СПИРТОВОЙ СРЕДЕ*

Л. В. Петров, Б. Л. Психа, В. М. Соляников
Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, Российская Федерация

Аннотация. В работе показано, что тройные системы (эпоксид – хлорид меди(II) – ароматический спирт) выделяются заметным выходом радикальных частиц (от 0.17 до 0.5) при невысоких температурах (313–328 К).

Ключевые слова: окисление, кислород, катализ, эпоксины, хлорид меди (II), ароматический спирт, свободные радикалы.

При кислотно-катализируемом превращении эпоксида стирола (ЭС) в двойной системе ЭС – сильная кислота ($\text{HClO}_4, \text{H}_2\text{SO}_4, \text{TsOH}$), преимущественно гетеролитическом, небольшая доля его ($\epsilon \sim 0.01-0.04$) расходуется по гомолитическому маршруту с образованием карбенафенилметилена, в полярной среде трет-бутанола быстро реагирующего с молекулярным кислородом [1]. Реакции окисления были зафиксированы и для тройной системы ЭС – кислота – гидрохинон [2]. В развитие этого исследования, в спиртовых растворах MeOH и смесях Bu^tOH с хлорбензолом или водой, нами выявлено и подробно кинетически изучено поглощение кислорода тройными (ТрС) медьсодержащими системами на основе не только ЭС, но и других эпоксинов. Поглощение O_2 в них, катализируемое хлоридом меди (II), по-видимому, связано с появлением в качестве промежуточных частиц свободных радикалов [3]. Необходимыми компонентами таких легкоокисляющихся систем являются ароматические спирты: гидрохинон (ГХ), α -нафтол ($\alpha\text{НФ}$), 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (ионол, ИОЛ), известные акцепторы свободных радикалов, широко используемые в качестве ингибиторов радикально-цепного окисления органических субстратов

* Работа выполнена по теме Государственного задания, регистрационный номер АААА-А19-119071890015-6.

в химии и биологии. Факт окисления в растворах метанола ТрСна основе как ЭС, так и эпоксида циклогексена (ЭЦ), бутилглицидилового эфира, свидетельствует, что окисление такого рода, не частный случай [3]: ТрС сходны в проявлении синергистического эффекта. Скорости окисления ТрС многократно большие, чем сумма скоростей окисления входящих в систему пар эпоксид–хлорид меди, эпоксид–ароматический спирт, хлорид меди–ароматический спирт. Концентрационные выражения скоростей поглощения кислорода такими ТрС различны. Величины энергий активации реакций окисления для них заметно меньшие, чем для двойной системы ЭС – TsOH ($E_{\text{акт}} > 80$ кДж/моль). Существенно увеличилась доля радикалообразования. Для ТрС: $V = k[\text{ЭС}]^0[\text{Cu}]^1[\text{ГХ}]^0$, $k = 92.5 \exp(-22/RT)$, Bu^tOH–H₂O (4:1), $e \sim 0.17$ [4]; $V = k[\text{ЭС}]^1[\text{Cu}]^1[\alpha\text{НФ}]^{0.7}$, $k = 2.5 \cdot 10^6 \exp(-44/RT)$, MeOH [5]; $V = k[\text{ЭС}]^{0.4}[\text{Cu}]^{0.5}[\text{ИОЛ}]^0$, $k = 4.8 \cdot 10^6 \exp(-50.2/RT)$, MeOH, $e \sim 0.40$ [6]; $V = k[\text{ЭЦ}]^0[\text{Cu}]^{0.6}[\text{ИОЛ}]^0$, $k = 8.0 \cdot 10^6 \exp(-54/RT)$, MeOH, $e \sim 0.53$ [3]. Порядок реакции по кислороду ~ 1 .

Из этих данных следует: тройные системы (эпоксид – хлорид меди(II) – ароматический спирт) выделяются заметным выходом радикальных частиц (от 0.17 до 0.5) при невысоких температурах (313 – 328К). Такого типа системы в практической перспективе могут быть использованы как источники свободных радикалов в спиртовых и водно-спиртовых полярных средах.

Список литературы

1. Петров Л. В., Соляников В. М. Закономерности мягкого окисления и брутто превращения эпоксида стирола в присутствии следовых количеств хлорной кислоты // Нефтехимия. 2011. № 6. С. 467–472.
2. Петров Л. В., Соляников В. М. Закономерности окисления и накопления продуктов превращения тройной системы гидрохинон-эпоксид стирола-я-толуолсульфоуксид в полярном растворе // Нефтехимия. 2017. № 4. С. 412–415.
3. Петров Л. В., Соляников В. М. Окисление молекулярным кислородом тройной системы эпоксид циклогексена – хлорид меди(II) – ионол // Химическая физика. 2021. № 11. С. 9–13.
4. Петров Л. В., Соляников В. М. Поглощение кислорода тройной системой эпоксид стирола-хлорид меди(ii)- α -нафтол в спиртовых растворах // Химическая физика. 2020. № 1. С. 19–22.
5. Петров Л. В., Соляников В. М. Поглощение кислорода тройной системой эпоксид стирола-хлорид меди(ii)- α -нафтол в спиртовых растворах // Известия Академии наук. Серия химическая. 2020. № 10. С. 1869–1872.
6. Петров Л. В., Соляников В. М. Поглощение кислорода тройной системой эпоксид стирола – хлорид меди(II) – ионол в растворе метанола // Химическая физика. 2021. № 7. С. 11–15.

**РАСЧЕТ КИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РАСПАДА
АЛКОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ МЕТОДОМ
ПЕРЕСЕКАЮЩИХСЯ ПАРАБОЛ***

Т. С. Покидова

Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, Российская Федерация

Аннотация. В рамках модели трех пересекающихся парабол рассчитаны энергии активации и константы скорости ранее неописанных реакций распада алкоксильных радикалов.

Ключевые слова: алкоксильные радикалы, константа скорости, метод трех пересекающихся парабол, энергия активации, энтальпия реакции.

Распад алкоксильных радикалов является важным классом элементарных реакций в химической кинетике процессов окисления и горения, атмосферных процессов, процессов в биологических системах. Наряду с экспериментальными методами расчета кинетических параметров распада широко применяются теоретические методы (*ab initio* и DTF, RRKM и т.д.) Одним из теоретических методов является модель пересекающихся парабол (МЗПП), разработанная как метод исследования и расчета энергии активации и констант скорости различных реакций [1,2].

Распад алкоксильных радикалов по C–C и C–H-связям: $R^1R^2R^3CO^\bullet \rightarrow R^2C(O)R^3 + R^1^\bullet$, где R – алкил или атом водорода, является процессом эндотермическим ($\Delta H > 0$) и протекает со значительной энергией активации. В рамках МЗПП реакция характеризуется следующими параметрами [2,3]: классической энтальпией реакции ΔH_e , классическим потенциальным барьером реакции E_e , параметром r_e , параметром b , предэкспоненциальным множителем A_0 в расчете на одну рвущуюся эквиреакционную C–C (или C–H)-связь в радикале. Формулы для определения указанных параметров МЗПП приведены ниже:

$$E_e = E + 0.5hN_A(v_{C-C(\text{или } C-H)} - 0.5RT) \quad (1)$$

$$\Delta H_e = \Delta H + 0.5hN_A(v_{C-C(\text{или } C-H)} + v_{C-O} - v_{C=O}) \quad (2)$$

$$br_e = \alpha\gamma(E_e - \Delta H_e)^{1/2} + E_e^{1/2} \quad (3)$$

$$\gamma = (b_{C=O} - b_{C-O}) / b_{C-O}, \quad \alpha = b_{C-C(\text{или } C-H)} / b_{C=O}$$

$$E_{e0}^{1/2} = br_e / (1 + \alpha\gamma), \quad \Delta H_e = 0 \quad (4)$$

$$E_e^{1/2} = br_e / (1 - \alpha^2\gamma^2) \{ 1 - \alpha\gamma [1 - \Delta H_e(1 - \alpha^2\gamma^2) / (br_e)^2]^{1/2} \} \quad (5)$$

* Работа выполнена по теме государственного задания № АААА-А19-119071190045-0.

здесь ΔH – энтальпия реакции, E - экспериментальная энергия активации, h и N_A – постоянная Планка и число Авогадро, соответственно, ν – частоты валентных колебания реагирующих связей, R – газовая постоянная, T – температура в К, Параметр b является динамической характеристикой связи, r_e характеризует суммарное растяжение рвущейся и образующейся связи в ПС. Полученные значения параметра br_e для групп соединений были использованы для расчета энергий активации E и констант скорости распада k для ряда индивидуальных реакций, принадлежащих к данным группам. Наряду с описанными в литературе реакциями получены характеристики и таких реакций распада радикалов, которые ранее экспериментально не изучались.

Результаты расчетов E и k некоторых неописанных ранее реакций приведены ниже.

Реакция	ΔH	E	E_{e0}	$k(373\text{ K})$
	кДж/моль			с^{-1}
$\text{PrO}^\bullet \rightarrow \text{H}^\bullet + \text{EtCHO}$	70.4	91.9	81.1	26.97
$\text{MeEtCHO}^\bullet \rightarrow \text{H}^\bullet + \text{MeC(O)Et}$	58.5	95.1	89.5	4.8
$\text{MePrCHO}^\bullet \rightarrow \text{H}^\bullet + \text{MeC(O)Pr}$	58.9	95.2	89.5	4.65
$\text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{O}^\bullet \rightarrow \text{H}^\bullet + \text{Me}_2\text{CHCHO}$	68.1	90.9	81.1	37.23
$\text{MeEt}_2\text{CO}^\bullet \rightarrow \text{C}^\bullet\text{H}_3 + \text{Et}_2\text{CO}$	21.5	65.2	63.9	2.58×10^5
$\text{MeEt}_2\text{CO}^\bullet \rightarrow \text{MeC}^\bullet\text{H}_2 + \text{MeC(O)Et}$	11.5	62.0	63.9	1.45×10^6
$\text{MeEt(Me}_2\text{CH)CO}^\bullet \rightarrow \text{C}^\bullet\text{H}_3 + \text{Me}_2\text{CHC(O)Et}$	13.5	62.7	63.9	5.80×10^5
$\text{MeEt(Me}_2\text{CH)CO}^\bullet \rightarrow \text{MeC}^\bullet\text{H}_2 + \text{Me}_2\text{CHC(O)Me}$	9.4	61.4	63.9	8.81×10^5
$\text{Me Et(Me}_2\text{CH)CO}^\bullet \rightarrow \text{Me}_2\text{C}^\bullet\text{H} + \text{MeC(O)Et}$	0.6	43.5	48.6	2.83×10^8
$\text{Me(Me}_2\text{CH)(PhCH}_2\text{)CO}^\bullet \rightarrow \text{C}^\bullet\text{H}_3 + \text{Me}_2\text{CHC(O)CH}_2\text{Ph}$	22.7	65.7	63.9	2.20×10^5

Список литературы

1. Denisov E. T., Denisova T. G., Pokidova T. S. Handbook of Free Radical Initiators. Hoboken: Wiley, 2003. 879 p.
2. Денисов Е. Т. Модель реакции радикального присоединения как суперпозиции трех потенциальных кривых // Кинетика и катализ. 2008. Т. 49, № 3. С. 333–343.
3. Денисов Е. Т., Покидова Т. С. Факторы, влияющие на энергетику и геометрию переходного состояния при распаде радикалов // Известия Академии наук. Серия химическая. 2016. № 10. С. 1910–1930.

ФОСФОР СОДЕРЖАЩИЕ АНАЛОГИ ФЕНОЗАН КИСЛОТЫ И ФЕНОЗАНА КАЛИЯ

Н. О. Постнов, С. Е. Ягунов

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

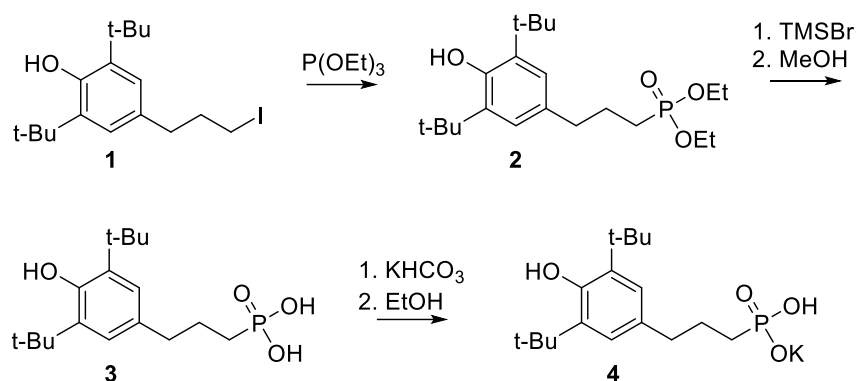
Аннотация. На основе 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилиодида разработан и осуществлен синтез (3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-фосфоновой кислоты и калия гидро[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]фосфоната – фосфор содержащих аналогов фенозан кислоты и фенозана калия.

Ключевые слова: фенозан-кислота, фенозан калия, фосфонаты, реакция Арбузова.

Химия фосфонатов и фосфоновых кислот является одним из динамично развивающихся направлений в современной элементоорганической химии. Интерес к этим классам фосфорорганических соединений обусловлен невероятно широкими возможностями их практического применения – от агропромышленности до медицины [1].

К числу результативных стратегий поиска новых фармакологически активных веществ относится модификация известных препаратов дополнительными фармакофорными группами или замена ряда функциональных групп на их биоизостеры. По нашему мнению, Фенозан-кислота, проявляющая противоопухолевые свойства в широком диапазоне концентраций [2], является перспективным объектом для дизайна новых фармакологически активных веществ. Мы предположили, что замена в структуре фенозан кислоты карбоксильной группы на её биоизостеру – фосфонатную группу, может представлять значительный интерес. В этой связи в настоящей работе разработана стратегия синтеза и осуществлено получение фосфорсодержащих аналогов фенозан-кислоты и фенозана калия.

На первой стадии по реакции Арбузова из иодида **1** синтезирован диэтил фософнат **2**, реакция которого с триметилсилилбромидом (и последующего метанолиза силиловых эфиров) на второй стадии приводила к фософновой кислоте **3** – фосфорсодержащему аналогу фенозан кислоты. По реакции кислоты **3** с калия гидрокарбонатом была получена ее калиевая соль **4** – фосфорсодержащий аналог фенозана калия.



Полученные фосфорсодержащие аналоги фенозан кислоты и фенозана калия представляют значительный интерес для исследований спектра их биологической активности.

Список литературы

1. Savignac P., Iorga B. Modern Phosphonate Chemistry. Boca Raton: CRC Press, 2003. 552 p.
2. Перевозкина М. Г., Сторожок Н. М., Борисенко В. Е. Сравнительная активность феноксильных радикалов пространственно затрудненных фенолов производных фенозана // Вестник Тюменского государственного университета. 2006. № 6. С. 58–66.

УДК 547.565

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ СМЕСЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ

А. Д. Проскурина, Е. Ю. Васильева, А. С. Олейник
Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. На сегодняшний день помимо использования антиоксидантов как таковых особый интерес представляют их синергические композиции, антиоксидантная активность которых может значительно превосходить их индивидуальные соединения.

Ключевые слова: синергические композиции, синергизм, фенольные антиоксиданты, полифункциональные антиоксиданты, антиоксидантная активность.

В настоящее время неизменный интерес современной науки к антиоксидантам (АО) обусловлен, прежде всего, их практическим значением. Окисление органических веществ приводит к преждевременной утрате технологических

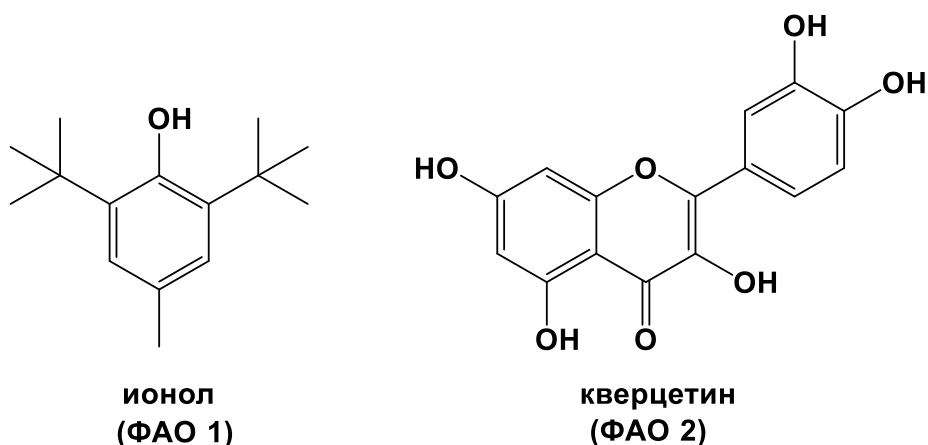
свойств и потребительских качеств. В настоящее время существует несколько путей создания антиоксидантных средств, взаимодополняющих друг друга. Одним из перспективных направлений является создание более эффективных композиций на основе уже известных антиоксидантов как синтетического, так и природного происхождения.

В этой связи целью данной работы является изучение влияния бинарных композиций ионол-кверцетин на автоокисление метилолеата при 60 °С.

Автоокисление метилолеата проводили в термостате электрическом су-ховоздушном ТС-1/80-СПУ при 60 °С. В работе использовался технический метилолеат, который после двукратной вакуумной перегонки имел следующий состав (по ГХ/МС): 85.3% метилолеата, 11.4% метиллинолеата, 2.2% метилпальмитата, 1.1% метилстеарата. Исходное перекисное число метилолеата составляло 4.2 ммоль/кг.

За глубиной реакции следили по накоплению диеновых конъюгатов, которые образуются при окислении метиллинолеата. Регистрацию диеновых конъюгатов осуществляли спектрофотометрически, по поглощению на длине волны 232 нм. УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре «Shimadzu UV-1800» в растворе EtOH. За период индукции принимали время достижения оптической плотности 0.75, что соответствует перекисному числу 0.1 ммоль/г.

Состав смесевых композиций и экспериментальные результаты по ингибированному автоокислению метилолеата представлены в таблице. Период индукции контрольной пробы – τ_k – 0.5 суток.



**Периоды индукции (τ) автоокисления метилолеата (60 °С), ингибированного ФАО 1
и ФАО 2 в разных соотношениях**

№ пробы	С _{ФАО 1} , МКМОЛЬ/Г	С _{ФАО 2} , МКМОЛЬ/Г	С _{ФАО 1} /С _{ФАО 2}	τ , сут	τ/τ_k
1	2	–	1:0	19	38
2	–	2	0:1	24	48
3	2	1	1:0.5	24	48
4	2	2	1:1	50	100
5	2	3	1:1.5	62	124
6	2	4	1:2	64	128
7	–	4	0:2	39	78

Наибольшей ингибирующей активностью в данной модельной системе оказался образец №6, который превосходил контрольную пробу в 128 раз, ионол – в 3.4 раза, а кверцетин той же концентрации – в 2.7 раза.

Присутствие в пробе двукратного избытка ионола относительно кверцетина (проба №3) оказывается в 1.3 раза эффективнее по сравнению с добавками одного ионола (проба №1).

Добавление к окисляемому субстрату смесевой композиции ионол-кверцетин в отношении 1:1 (проба №4) продлило устойчивость метилолеата к окислению в 2.6 раза по сравнению с пробой №1.

Показано, что с увеличением концентрации кверцетина в пробе, ингибирующая активность смесевых композиций возрастает.

УДК 577.152+615.275

ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ НА АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ ХИТОЗАНА

С. В. Присяжный, Е. Г. Цублова, Т. Г. Иванова

Брянский государственный университет

им. академика И. Г. Петровского,

Брянск, Российская Федерация

Аннотация. В работе приведены результаты анализа антиоксидантной активности производных хитозана *in vitro* и *in vivo*, определенные в системе линолевой кислоты. Установлено, что присутствие в структуре хитозана фрагментов галловой и янтарной кислот спо-

способствовало формированию антиоксидантного эффекта в условиях *in vivo*, в то время как *in vitro* сукцинат хитозана, в отличие от других исследованных веществ, был неэффективен.

Ключевые слова: производные хитозана, галловая кислота, янтарная кислота, антиоксидантная активность.

Наряду с синтетическими соединениями различной структуры в качестве основы лекарственных средств широко исследуются вещества, вырабатываемые живыми организмами, а также их синтетические модификации. К числу последних можно отнести хитозан – полимерную молекулу, образующуюся в результате дезацетилирования природного полимера – хитина [1, 5]. Изменение степени дезацетилирования влияет на различные физико-химические, химические и биологические свойства хитозана, что обуславливает достаточно широкий спектр его практического применения. В виду особенностей химической природы хитозан часто используется для синтеза производных с использованием различных молекул, что также существенно может изменять и свойства самого полимера.

Среди различных направлений активности хитозана (антибактериальной, противоопухолевой, метаболитной и пр.) стоит упомянуть и его антиоксидантные свойства. Согласно классическим представлениям, антиоксидантную активность проявляют соединения, которые могут связывать свободные радикалы в системе и/или блокировать химические компоненты клетки, выступающие в качестве мишеней для них. К таковым можно отнести вещества, содержащие фенольные группы, гетероатомы (азот и серу), органические кислоты (янтарную, глутамат и пр.) и др. Указанную активность хитозана связывают с возможным хелатированием металлов-катализаторов свободно-радикального окисления. В литературе имеется достаточно большой объем публикаций, посвященных антиоксидантным свойствам хитозана [2]. Однако недостаточна, на наш взгляд, освещена тема взаимного влияния хитозана и его заместителей на формирование антиоксидантной активности.

В проведенном нами исследовании использовались 1% эмульсии (в твин-60) хитозана со степенью дезацетилирования 94,5%, а также его модификаций с галловой и янтарной кислотами, любезно предоставленными ФИЦ Биотехнологии РАН (лаборатория инженерии биополимеров, заведующий докт. хим. наук, профессор Варламов В.П.) и ООО «Биопрогресс» (МО, г. Щелково). В качестве веществ сравнения использовались галловая и янтарная кислоты. Исследованию подвергались как эмульсии веществ (*in vitro*), так и сыворотка крови белых аутбредных мышей (*in vivo*). Вещества животным вводили внутривенно за 1 час до изъятия крови, контрольным мышам в те же сроки и тем же

путем вводили соответствующий объем растворителя. Сыворотку крови получали центрифугированием цельной крови, взятой из сосудов животных. Эксперименты были проведены с учетом требований биоэтики [4]. Опыты по выявлению антиоксидантной активности производных хитозана проводились в системе окисления линолевой кислоты [3]. Результаты экспериментов обрабатывали статистически параметрическим методом.

В результате проведенных экспериментов было установлено, что показатели антиоксидантной активности исследованных веществ в условиях *in vitro* и *in vivo* различаются. Так, в условиях *in vitro* хитозан и его производное с галловой кислотой достоверно ($p < 0,05$) способствовали ингибированию окисления линолевой кислоты на 21 и 26% соответственно в сравнении с контролем. При этом активность сукцината хитозана не имела достоверных различий с контрольными значениями. Галловая кислота в указанных условиях эксперимента ингибировала окисление линолевой кислоты на 21% интенсивнее контроля, а янтарная – на 34% в сравнении с контролем.

Анализ антиоксидантной активности исследованных веществ в сыворотке крови животных показал, что сам хитозан проявляет наименьшую способность ингибировать окисление линолевой кислоты. Достоверные различия с контролем составили 18%. Однако применение сукцината хитозана и модификация хитозана с галловой кислотой были эффективнее контрольных значений на 36 и 25% соответственно. При этом антиоксидантные свойства галловой кислоты и янтарной кислоты были ниже таковых не только в отношении производных хитозана, но и экспериментов *in vitro*. Так у галловой кислоты этот показатель снизился с 21 до 15%, а у янтарной – с 34 до 26%.

Таким образом, на основании наших исследований можно утверждать, что модификация хитозана галловой и янтарной кислотой способно повысить его антиоксидантные свойства. При этом в значительной степени указанный эффект наблюдается в живом организме, что может быть обусловлено активацией хитозаном элементов его естественной антиоксидантной системы.

Список литературы

1. Варламов В. П., Ильина А. В., Шагдарова Б. Ц. и др. Хитин/хитозан и его производные: фундаментальные и прикладные аспекты // Успехи биологической химии. 2020. Т. 60. С. 317–368.
2. Луньков А. П., Ильина А. В., Варламов В. П. Антиоксидантные, антибактериальные и фунгицидные свойства пленок на основе хитозана (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. 2018. Т. 54, №. 5. С. 444–454.
3. Макарова Н. В., Еремеева Н. Б., Игнатова Д. Ф. Влияние технологии экстракции на антиоксидантную активность черноплодной рябины *Aronia melanocarpa*, брусники *Vaccinium*

vitis-idaea, черники *Vaccinium myrtillus*, малины *Rubus idaeus*, вишни *Prunus subg. cerasus*, черной смородины *Ribes nigrum* // Вестник Мурманского государственного технического университета. 2019. Т. 22, №. 3. С. 322–330.

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. Ч. 1. 944 с.

5. *El Knidri H., Belaabed R., Addaou A. et al.* Extraction, chemical modification and characterization of chitin and chitosan // International Journal of Biological Macromolecules. 2018. Vol. 120. P. 1181–1189.

УДК 577.112.34+577.334+544.431.15+678.048.6

ПРО/АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ НА Cu^{2+} (Fe^{2+})-ОПОСРЕДОВАННУЮ ФРАГМЕНТАЦИЮ ГЛИЦЕРОФОСФАТА*

Е. И. Романишко¹, О. Г. Милач¹,

Е. М. Овсянникова¹, И. Л. Юркова^{1,2}

¹Белорусский государственный университет,

Минск, Республика Беларусь

²НИИ физико-химических проблем БГУ,

Минск, Республика Беларусь

Аннотация. Действие глицина, глицината меди, гистидина, цистеина и N-ацетилцистеина на свободнорадикальную фрагментацию глицерофосфата с разрывом фосфоэфирной связи, индуцированную системами Fe^{2+} (Cu^{2+})- H_2O_2 или γ -излучением, может быть нейтральным, про- или антиоксидантным, что обусловлено балансом их HO^\cdot -акцепторных, восстановительных и комплексообразующих свойств.

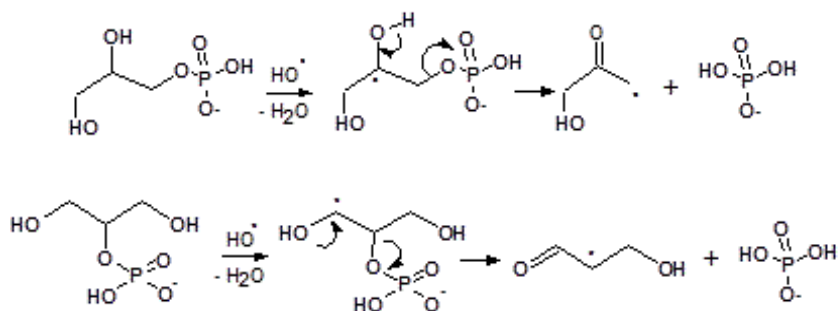
Ключевые слова: глицин, ацетилцистеин, гистидин, глицерофосфат, про/антиоксидант, свободнорадикальная фрагментация, ион Fe^{2+} (Cu^{2+}).

При определении вклада глицерофосфолипидов в механизмы развития окислительного стресса и способов его регулирования преимущественно учитывают процесс ПОЛ в гидрофобной части липидной мембраны. В тоже время при взаимодействии радикалов HO^\cdot с амфифильными молекулами гидроксилсодержащих глицерофосфолипидов (фосфатидилинозит, фосфатидилглицерин, кардиолипин) в полярных фрагментах реализуется процесс свободнорадикаль-

* Работа поддержана ГПНИ Республики Беларусь «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганическая химия» (проект 2.2.03.04), Министерством образования РБ (грант 772/46).

ной фрагментации [1]. Он протекает через стадию образования углерод-центрированных радикалов $\text{H}_2\text{C}(\text{OR}_1)\text{-C}^{\cdot}(\text{OH})\text{-H}_2\text{C-OP}(\text{O})\text{O}_2\text{R}_2^-$ (где R_1, R_2 – остаток молекулы), которые распадаются с разрывом фосфоэфирной связи и элиминированием фосфатидной кислоты, вторичного мессенджера в биосистемах. Свободнорадикальная фрагментация глицерофосфолипидов реализуется *in vitro* и *in vivo* в условиях металл-опосредованного генерирования активных форм кислорода [1].

Процесс свободнорадикальной фрагментации характерен для фосфоэфиров глицерина (глицеро-1-фосфат, глицеро-2-фосфат), которые содержат в себе фрагменты структуры глицерофосфолипидов и могут быть использованы в качестве модельных соединений. При действии систем генерации HO^{\cdot} на водные растворы глицерофосфатов разрыв фосфоэфирной связи в их молекулах происходит преимущественно за счет реакции фрагментации первичных радикалов $\text{H}_2\text{C}(\text{OH})\text{-C}^{\cdot}(\text{OH})\text{-H}_2\text{C-OP}(\text{O})\text{O}_2\text{H}_2^-$ и $\text{H}_2\text{C}(\text{OH})\text{-HC}(\text{OP}(\text{O})\text{O}_2\text{H}_2^-)\text{-C}^{\cdot}\text{H}(\text{OH})\{\text{HC}^{\cdot}(\text{OH})\text{-HC}(\text{OP}(\text{O})\text{O}_2\text{H}_2^-)\text{-CH}_2(\text{OH})\}$ [2]:



Свободнорадикальное дефосфорилирование глицеро-1-фосфата и глицеро-2-фосфата протекает с высокой скоростью ($k_v > 10^6 \text{ c}^{-1}$) [2] и моделирует процесс деструкции глицерофосфолипидов с разрывом фосфоэфирной связи в полярной части биомембран.

Аминокислоты и их производные (АК) играют важную роль в регуляции различных сигнальных путей, окислительного стресса, апоптоза и аутофагии в биосистемах. Целью данной работы было изучение влияния отдельных АК (глицина, глицината меди, гистидина, цистеина, N-ацетилцистеина, НАС) (в широком диапазоне концентраций 0,01-20 мМ и в присутствии различных БАВ) на $\text{Fe}^{2+}(\text{Cu}^{2+})$ -опосредованную фрагментацию глицеро-2-фосфата (ГФ) с разрывом фосфоэфирной связи и элиминированием молекулярного продукта – неорганического фосфата. В качестве индукторов свободнорадикальной фрагментации ГФ использованы редокс-системы $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})\text{-H}_2\text{O}_2$ и γ -излучение.

Установлено, что в присутствии ионов Fe^{2+} (Cu^{2+}) влияние исследуемых АК на фрагментацию ГФ с разрывом фосфоэфирной связи может быть нейтральным, про- или антиоксидантным. Это определяется видом аминокислоты и иона Me^{n+} , молярным соотношением АК: Me^{n+} , а также присутствием различных БАВ (ЭДТА, аскорбат, тиолы). Так, в условиях Cu^{2+} -опосредованного генерирования $HO\cdot$ Gly, Cys и His проявляют инверсию эффекта с прооксидантного (АК: Cu^{2+} 1.6:1 - 3:1) на антиоксидантный (>5:1). Комплекс $Cu(Gly)_2$ в присутствии H_2O_2 индуцирует фрагментацию концентрационно-зависимым образом. В присутствии свободных ионов Fe^{2+} Gly действует преимущественно нейтрально, His ускоряет процесс (>2 раза), при увеличении его концентрации в системе, Cys оказывает умеренное защитное действие. В случае радиационно-индуцированной фрагментации ГФ влияние АК коррелирует с величинами констант скоростей их реакций с $HO\cdot$: His, Cys и НАС, имеющие высокие константы, ингибируют процесс в концентрационно-зависимой манере, Gly, обладающий низкой константатой, не оказывают значимого радиопротекторного эффекта.

Исследование $HO\cdot$ -активности аминокислот методом флуоресцентных зондов, указывает на то, что активирующее действие АК на Cu^{2+} -опосредованную фрагментацию ГФ отчасти обусловлено их способностью усиливать потенциал редокс-системы Cu^{2+} - H_2O_2 генерировать радикалы $HO\cdot$.

Про/антиоксидантный эффект исследованных аминокислот и их производных на Cu^{2+} (Fe^{2+})-опосредованную фрагментацию ГФ может быть обусловлен балансом их $HO\cdot$ -акцепторных, восстановительных и комплексообразующих свойств. Полученные результаты важны для понимания молекулярных механизмов действия аминокислот в регулировании свободнорадикальных процессов в биомембране в присутствии ионов переходных металлов.

Список литературы

1. Юркова И. Л. Свободнорадикальные реакции глицеро- и сфинголипидов // Успехи химии. 2012. Т. 81, № 2. С. 175–190.
2. Schuchmann M. N., Scholes M. L., Zegota H. et al. Reaction of Hydroxyl Radicals with Alkyl Phosphates and the Oxidation of Phosphatoalkyl Radicals by Nitro Compounds // International Journal of Radiation Biology. 1995. Vol. 68, Issue 2. P. 121–131.

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ ОРТО-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНОЛОВ НА ИХ КИСЛОТНУЮ ДИССОЦИАЦИЮ

А. П. Рыжих

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. Потенциометрически изучена кислотная диссоциация карбоксильных и фенольных групп пяти орто-замещенных фенолов.

Ключевые слова: диссоциация, потенциометрия, равновесие, константа, фенолы.

Фенол и его производные нашли широкое применение, в том числе для создания лекарственных средств и биологически активных добавок. НИИ химии антиоксидантов разрабатывает методы синтеза и оценки активности производных фенола. Кислотно-основные свойства фенолов могут коррелировать с потенциалами окисления и антиокислительной способностью [1]. Кроме того, эти свойства важны для понимания реального химического состояния соединений в различных средах организма. Один из простых и надежных методов исследования кислотной диссоциации – потенциометрия.

Цель данной работы заключается в определении кислотно-основных свойств ряда орто-замещенных фенолов и выявлении возможной корреляции этих свойств со структурой соединений. Серьезным препятствием к изучению кислотных свойств многих замещенных фенолов с помощью классической рН-метрии часто является их малая растворимость в воде. Кроме того, в составе исследуемых соединений помимо фенольных групп часто присутствуют и карбоксильные, обладающие более сильной кислотностью.

Способность к ионизации обычно оценивают с помощью константы кислотности K_a :

$$K_a = \frac{[\text{ArO}^-_{\text{sol}}] \times [\text{H}^+_{\text{sol}}]}{[\text{ArOH}]},$$

часто используя отрицательный десятичный логарифм константы кислотности: $\text{p}K_a = -\lg K_a$.

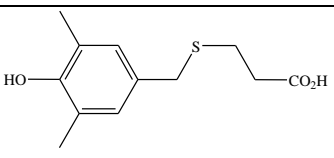
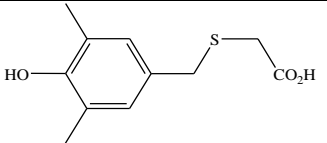
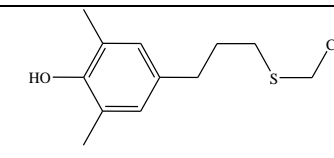
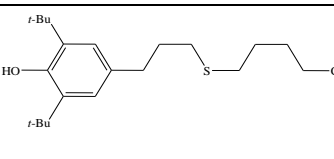
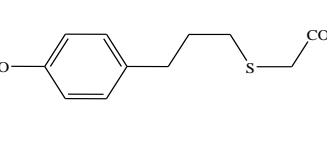
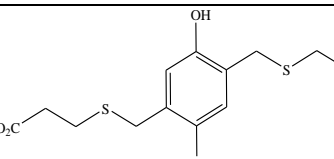
Для измерения рН мы собирали электрохимическую цепь с переносом (солевой мостик – 0,1 М раствора KNO_3). Калибровку потенциометрической системы проводили в каждый день измерений. Температура была примерно постоянной (23-25 °С), что позволяло не учитывать влияние ее колебаний.

Для оценки адекватности модели мы анализировали зависимости в координатах $n_H = f(\lg[H^+])$, где n_H – среднее число протонов, связанных с одним кислотным остатком, а $[H^+]$ – равновесная концентрация ионов водорода. Эти зависимости при наличии только одной ступени диссоциации и отсутствии значимых ошибок должны иметь классический «S»-образный вид. Непосредственно константу кислотности рассчитывали по формуле $K_a = (1 - n_H) \times [H^+] / n_H$ с усреднением ряда значений K_a в каждой серии титрования. Аналогично работе [2] вначале мы проводили серии измерений с гидрохиноном для проверки данного метода. Эксперименты с гидрохиноном подтвердили адекватность нашей модели и метода измерений: $pK_a = 10,1 \pm 0,1$, что соответствует литературной $pK_a = 9,96$ [3].

Основная часть экспериментов заключалась в титровании растворов изучаемых фенолов щелочью с измерением рН на каждом шаге. Для оценки диссоциации карбоксильных групп была использована слабокислая область рН. Обработка всех данных дала средние значения для показателей констант диссоциации (pK_a) от 3,3 для соединений II и V до 4,1-4,2 для I и III. Эта кислотность немного выше, чем для ранее изученного [2] соединения VI (4,70). В целом эти значения ниже или примерно равны величинам pK_a таких органических кислот, как уксусная (4,75), *m*-аминобензойная (4,74), β -оксимасляная (4,7), фенилуксусная (4,31) [3]. Повышенная легкость отщепления протона карбоксильной группы для наших соединений (pK_a от 3,3 до 4,2) по сравнению с уксусной кислотой может объясняться индуктивным эффектом атома S в их составе.

Для оценки диссоциации фенольных групп использовали данные в нейтральной и слабощелочной областях. Все полученные показатели констант диссоциации фенольных и карбоксильных групп (pK_{af} и pK_{ak}) приведены в таблице; погрешность показателей констант составляет $\pm 0,1$. Пониженную константу диссоциации фенольных групп соединений I–III по сравнению с гидрохиноном и фенолом (10,0) можно объяснить влиянием метильных заместителей в *орто*-положении к гидроксилу.

Структура и кислотные свойства замещенных фенолов

Соед.	I	II	III
			
pK _a ф	10,8	11,1	10,9
pK _a к	4,1	3,2-3,3	4,2
Соед.	IV	V	VI
			
pK _a ф	9,7	10,4	10,5
pK _a к	-	3,2-3,5	4,7

Список литературы

1. *Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Кандалицева Н. В.* Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Структура, свойства, механизмы действия. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 496 с.

2. *Рыжих А. П.* Кислотная диссоциация сложного замещенного фенола // Интеграция науки и образования в системе «Школа – колледж – вуз»: материалы Национальной научно-практической конференции. Новосибирск: Изд-во НГПУ, 2019. С. 191–199.

3. *Рабинович В. А., Хавин З. Я.* Краткий химический справочник / под ред. А. А. Потехина, А. И. Ефимова. Л.: Химия, 1991. 432 с.

ВЛИЯНИЕ РЕДОКС-АКТИВНЫХ ЭКСТРАКТОВ КОРМОВЫХ ТРАВ НА КИШЕЧНЫЕ БАКТЕРИИ*

З. Ю. Самойлова, К. В. Безматерных,
Г. В. Смирнова, О. Н. Октябрьский

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН,
филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН,
Пермь, Российская Федерация

Аннотация. В работе проведена оценка влияния экстрактов кормовых трав на рост, биоупленкообразование и экспрессию антиоксидантных генов в культурах лабораторного непатогенного штамма *Escherichia coli* BW25113.

Ключевые слова: левзея, эспарцет, козлятник, экстракт, кишечные бактерии.

Кормовые травы левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides*), эспарцет песчаный (*Onobrychis arenaria*) и козлятник восточный (*Galéga orientalis*) широко используются в мировом животноводстве, поскольку обладают высокой урожайностью, имеют значительную питательную ценность, содержат большое число антиоксидантов и витаминов. В условиях *in vitro* антиоксидантные свойства указанных кормовых трав подробно изучены [1-3]. Однако открытым остается вопрос о механизмах положительного действия на организм животных, которое может быть опосредовано через воздействие на кишечную микрофлору [4]. В связи с этим, целесообразным становится изучение биологической активности кормовых трав с использованием микробных тест-систем.

Целью настоящей работы явилась оценка влияния экстрактов кормовых трав на рост, биоупленкообразование и экспрессию антиоксидантных генов в культурах лабораторного непатогенного штамма *Escherichia coli* BW25113.

Используемые экстракты были проанализированы методом ВЭЖХ. Выявлено содержание фенольных соединений – галловой, пара-кумаровой, кофейной и танниновой кислот, эпигаллокатехин галлата, рутина, никотифлорина, изокверцетина, нарингенина, гиперозида.

В наших условиях экстракты в концентрации 100 мкг/мл демонстрировали прооксидантное действие на культуры бактерий *Escherichia coli* BW25113.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ-Урал 19-44-590009 и госзадания АААА-А19-119112290009-1.

В частности, экстракт *G. orientalis* стимулировал экспрессию гена *katG*, кодирующего каталазу-пероксидазу НРІ. Экстракты *R. carthamoides* и *O. arenaria* стимулировали экспрессию гена *sodA*, кодирующего Mn-зависимую супероксид дисмутазу. Ни один из экстрактов не оказывал стимулирующего влияния на экспрессию *sulA*, ответственного за репарацию ДНК, что указывает на слабое прооксидантное воздействие. При этом отмечалось отсутствие выраженных бактерицидных и бактериостатических эффектов в планктонных культурах, а также дозозависимое подавление биопленкообразования в культурах биофильмов.

Список литературы

1. Vergun O., Shymanska O., Rakhmetov D. et al. Parameters of antioxidant activity of *Galega officinalis* L. and *Galega orientalis* Lam. (Fabaceae Lindl.) plant raw material // Potravinarstvo Slovak Journal of Food Sciences. 2020. Vol. 14. P. 125–134.
2. Biskup E., Szykklarz B., Golebiowski M. et al. Composition and biological activity of *Rhaponticum carthamoides* extracts obtained from plants collected in Poland and Russia // Journal of Medicinal Plants Research. 2013. Vol. 7. P. 687–695.
3. Kokoska L., Janovska D. Chemistry and pharmacology of *Rhaponticum carthamoides*: a review // Phytochemistry. 2009. Vol. 70. P. 842–855.
4. Kawabata K., Yoshioka Y., Terao J. Role of intestinal microbiota in the bioavailability and physiological functions of dietary polyphenols // Molecules. 2019. Vol. 24. P. 370.

УДК 547.279+547.436.2+547.56

ОДНОСТАДИЙНЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА ТИОМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНОЛОВ НА ОСНОВЕ ДОМИНО-РЕАКЦИИ МЕЖДУ N,N,N',N'-ТЕТРАЭТИЛМЕТИЛЕНДИАМИНОМ, ТИОЛАМИ И ФЕНОЛАМИ

А. А. Сельнихина, С. Е. Ягунов

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

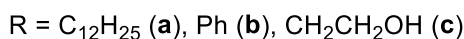
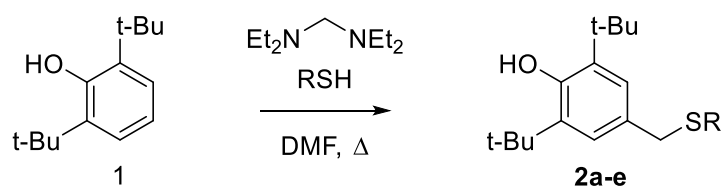
Аннотация. Предложен новая реакция тиометилирования фенолов, заключающаяся в каскадной последовательности реакций между тиолами, N,N,N',N'-тетраэтилметилендиамином и фенолами.

Ключевые слова: полифункциональные фенольные антиоксиданты, тиометилирование фенолов.

В настоящее время широкое применение имеют серосодержащие фенольные антиоксиданты, среди которых наиболее перспективной группой, по нашему мнению, являются алкилтиометилфенолы. Чаще всего соединения этой группы получают посредством двухстадийного процесса в котором в качестве промежуточных веществ выступают гидроксibenзиловые спирты, галогениды или амины. Однако, эти подходы зачастую слишком трудоемки и затратны по времени, а синтезы промежуточных гидроксibenзиловых спиртов, галогенидов редко сопровождаются хорошими выходами. Реакции гидроксibenзиламинов с тиолами протекают в достаточно жестких условиях, зачастую сопровождаются осмолением и побочными процессами, что приводит к невысоким выходам и ограничивает круг используемых субстратов.

Известно, что алкилтиометилфенолы могут быть получены в одну стадию с высокими выходами при взаимодействии алкилфенолов с аминотиметилсульфидами, выступающими в качестве тиометилирующих агентов [1]. Однако, этот подход неудобен при получении тиометильных производных различающихся радикалом при атоме серы, так как возникает необходимость синтеза соответствующего числа (диэтиламинометил)сульфидов. Мы предположили, что возможно проведение реакций получения аминотиметилсульфида и тиометилирования фенолов как домино-процесса. В настоящей работе нами изучена возможность осуществления такого превращения на примере реакции 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, N,N,N',N'-тетраэтилметилендиамина и тиолов различного строения.

При нагревании раствора 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (**1**), N,N,N',N'-тетраэтилметандиамина и додекантиола (мольное соотношение 1 : 1.1 : 1.1) в ДМФА наблюдалось бурное выделение Et_2NH , а в реакционной смеси содержание продукта реакции 2,6-ди-*трет*-бутил-4-((додецилтио)метил)фенола (**2a**) через 1.5 часа достигло 98 %. Нами зафиксировано единственное промежуточное вещество – додецил(N,N-диэтиламинометил)сульфид. Реакция также гладко протекала при использовании тиофенола и меркаптоэтанола: сульфиды **2a-c** были получены с выходами 95 – 98 %. Предложенный подход успешно использован для получения мультиграммовых количеств соединений **2a-c**.



Список литературы

1. Бугаев И. М., Просенко А. Е. Новый метод алкилтиометилирования фенолов // Известия Академии наук. Серия химическая. 2010. Т. 25. С. 843–844.

УДК 615.015

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В КЛЕТКАХ *ESCHERICHIA COLI* ПРИ ГОЛОДАНИИ ПО ФОСФАТУ*

Г. В. Смирнова¹, А. В. Тюленев¹, Н. Г. Музыка¹,
В. Ю. Ушаков^{1,2}, К. В. Безматерных¹, О. Н. Октябрьский¹

¹Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН,
филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН,
Пермь, Российская Федерация

²Пермский государственный национальный
исследовательский университет УрО РАН,
Пермь, Российская Федерация

Аннотация. Исчерпание фосфата в культуре бактерий *E. coli* сопровождается торможением дыхания, усилением продукции супероксида, индукцией генов *katG* и *katE*, кодирующих каталазы НРІ и НРІІ, и снижением скорости накопления H₂O₂ в среде. Наблюдаемое изменение уровней АФК не вызывает окислительных повреждений ДНК, достаточных для активации SOS-ответа.

Ключевые слова: супероксид, H₂O₂, антиоксидантные гены, голодание, фосфат, *E. coli*.

Лимитация питательными компонентами является обычным явлением как для свободноживущих микроорганизмов, так и для кишечных бактерий *Escherichia coli*, в жизненном цикле которых присутствует стадия выхода из кишечника в окружающую среду. Адаптация к резким изменениям условий существования требует кардинальных перестроек на всех уровнях метаболизма. Происходящее при переходных процессах временное нарушение баланса метаболических потоков может быть причиной накопления опасных для клетки токсичных соединений, включая активные формы кислорода (АФК). Целью данной работы было изучение изменений продукции АФК (супероксида и H₂O₂) и экспрессии антиоксидантных генов при стрессе голода, связанном с исчерпанием фосфата в среде.

* Работа выполнена в соответствии с государственным заданием АААА-А19-119112290009-1.

Объектом исследований служили бактерии *E. coli* BW25113 (wt) и JW2663 (*gshA*) из коллекции Keio и сконструированные нами штаммы, несущие слияния *katG::lacZ*, *katE::lacZ* и *sulA::lacZ*. Бактерии выращивали на минимальной среде MOPS с 8.5 мМ глюкозы и 2 мМ фосфата калия в 250-мл колбах на качалках (150 об/мин) при 37 °С. Для экспериментов с голоданием культуру выращивали до $OD_{600} = 0.6$, центрифугировали и переносили в среду MOPS с глюкозой, но без фосфата. Мониторинг pO_2 , pH, и K^+ проводили в реальном времени с использованием соответствующих электрохимических сенсоров. Продукцию супероксида оценивали по восстановлению цитохрома с. H_2O_2 и мембранный потенциал определяли спектрофлуориметрически с использованием красителей Amplex Red и DiBAC₄(3).

Исчерпание фосфата в среде сопровождалось торможением роста, которое было сильнее выражено у мутанта *gshA*. Наблюдалось ингибирование дыхания и частичный выход калия из клеток. Потребление кислорода, глюкозы и калия возобновлялось по мере индукции фосфатного регулона, но со значительно меньшей скоростью, чем в не лимитированной фосфатом культуре. Мембранный потенциал поддерживался вблизи базового уровня, концентрация АТФ снижалась в 3 раза. На фоне замедленного дыхания в 2 раза повышалась скорость продукции супероксида. Напротив, накопление H_2O_2 падало, по-видимому, вследствие индукции каталаз, поскольку происходило повышение экспрессии генов *katG* и *katE*. Уровень экспрессии SOS-контролируемого гена *sulA* снижался в обоих штаммах, свидетельствуя об отсутствии окислительных повреждений ДНК. Все перечисленные изменения имели обратимый характер при добавлении фосфата к голодающим клеткам.

ЭРИТРОЦИТАРНАЯ МОДЕЛЬ ПЕРОКСИДНОГО ГЕМОЛИЗА: ВЫБОР ИНИЦИАТОРА

*Е. М. Соколова¹, Б. Л. Психа¹,
Н. И. Нешев¹, Н. А. Дубенская²*

¹Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, Российская Федерация

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. Работа посвящена исследованию пероксидного гемолиза эритроцитов под действием трех инициаторов пероксидного окисления липидов, 2,2'-Азобис (2-амидинопропан) дигидрохлорид (AAPH), относящийся к классу diaзосоединений, и *трет*-бутилгидропероксид (t-BuOOH), пероксид водорода (H₂O₂) из класса пероксидов.

Ключевые слова: эритроциты, мембрана, ПОЛ (пероксидное окисление липидов), инициатор, осмотическое равновесие, AAPH (2,2'-Азобис (2-амидинопропан) дигидрохлорид), t-BuOOH (*трет*-бутилгидропероксид).

При нарушении работы антиоксидантной системы в клетках возрастает количество активных метаболитов кислорода, которые вызывают разнообразные оксидативные повреждения, приводящие клетку к окислительному стрессу [1]. В таком состоянии клетка перестает выполнять важные физиологические функции, что приводит к развитию ряда патологических состояний организма, среди которых сердечно сосудистые заболевания и сахарный диабет. Наиболее опасным проявлением окислительного стресса является пероксидное окисление липидов (ПОЛ) мембран. В связи с этим возникает необходимость в поиске и исследовании веществ, способных минимизировать пероксидное окисление липидов - биоантиоксидантов. Важную роль при этом играет развитие биологических моделей, на которых осуществляется эффективное тестирование данных соединений на антиоксидантную активность. Эффективность разрабатываемой модели в первую очередь определяются качеством инициирования ПОЛ в биологическом субстрате. Это позволит эффективно дифференцировать антиоксидантную составляющую в действии химических соединений на биологический объект.

Работа посвящена исследованию пероксидного гемолиза эритроцитов под действием трех инициаторов пероксидного окисления липидов, 2,2'-Азобис

(2-амидинопропан) дигидрохлорид (ААРН), относящийся к классу diazосоединений, и *трет*-бутилгидропероксид (t-BuOOH), пероксид водорода (НР), из класса пероксидов.

ААРН в водной среде подвергается мономолекулярному терморазложению, которое эффективно протекает уже при 30-40 °С, с образованием двух алкильных радикалов и выделением молекулярного азота. В кислородной среде алкильные радикалы вступают в быструю реакцию с кислородом с образованием пероксильных радикалов, которые снаружи атакуют двойные связи мембранных липидов, инициируя ПОЛ в мембране. Напротив, пероксиды легко проникают внутрь клетки, запуская в ней каскад сложных, до конца не изученных, реакций с участием гемоглобина, в которых образуются радикальные продукты, включая оксоферрил-порфиринокатион-радикал ($\text{porphyrin}^{+\bullet}-\text{Fe}^{4+}=\text{O}$), инициирующие процесс ПОЛ в мембране:



Нами установлено, что под действием исследуемых инициаторов в мембране эритроцитов увеличивается содержание ТБК-реактивных продуктов и наблюдается гемолиз эритроцитов, что согласуется с имеющимися литературными данными [2]. В то же время кинетические закономерности гемолиза под действием данных соединений существенно различались.

В широком диапазоне концентраций была исследована кинетика гемолиза 0,2%-ной суспензии эритроцитов мыши под действием ААРН, t-BuOOH и НР. Экспериментальные значения, характеризующие изменение степени гемолиза во времени, аппроксимировали в программе Origin сигмоидальной функцией Больцмана. В качестве количественной характеристики гемолитической активности использовали время достижения 10% или 20% степени гемолиза – период индукции гемолиза, который определяли графически. В случае ААРН период индукции гемолиза зависел от начальной концентрации инициатора линейно, тогда как аналогичная зависимость для t-BuOOH была существенно нелинейной и хорошо аппроксимировалась биэкспоненциальной функцией вида $y = A_1 e^{-k_1 c} + A_2 e^{-k_2 c} + y_0$, где k_1 и k_2 равны $2 \cdot 10^{-2}$ и $65 \cdot 10^{-2}$, соответственно. Такой характер зависимости может указывать на присутствие в системе двух различных факторов или процессов, влияющих на осмотическое равновесие клетки противоположным образом, что может приводить к уменьшению гемолитического отклика системы на воздействие с ростом концентрации инициатора. С этим согласу-

ется более ранний выход гемолитических кривых на плато при самых высоких концентрациях t-BuOOH ($2 \cdot 10^{-4}$ и $4 \cdot 10^{-4}$), указывающий на наступление равновесия по осмотическому давлению и с остановку гемолиза.

Гемолиз эритроцитов под действием НР наблюдается примерно в том же диапазоне концентраций, однако в этом случае не удастся построить сквозную концентрационную зависимость гемолитической активности НР в пределах всего диапазона концентраций. Это, вероятно, указывает на присутствие в системе дополнительных факторов, влияющих на гемолиз. Возможным фактором является, по-видимому, частичное разрушение НР присутствующими в эритроцитах каталазой и глутатион-пероксидазой, для которых НР является естественным субстратом.

На основе полученных результатов можно сделать вывод, что все три изученных соединения способны активировать ПОЛ эритроцитарной мембраны. Линейное изменение периода индукции гемолиза подтверждает представления об ААРН как о мономолекулярном генераторе пероксидных радикалов в водной среде. Вместе с тем исследование кинетики гемолиза эритроцитов показывает, что взаимодействие t-BuOOH и HOOH с клеткой может включать процессы, не ограничивающиеся пероксидацией липидного субстрата. Это обстоятельство следует учитывать при возможном практическом использовании t-BuOOH и HOOH в качестве инициатора ПОЛ в эритроцитах.

С учетом вышесказанного на практике в качестве инициатора пероксидного гемолиза эритроцитов предпочтительнее использовать ААРН.

Список литературы

1. *Sies H.* Oxidative Stress: A Concept in Redox Biology and Medicine // *Redox Biology*. 2015. № 4. P. 180–183.
2. *Шевченко О. Г., Шишкина Л. Н.* Анализ метода окислительного гемолиза эритроцитов крови для оценки антиоксидантной и мембранопротекторной активности природных и синтетических соединений // *Успехи современной биологии*. 2014. Т. 134, № 2. С. 133–148.

СОВМЕСТНОЕ ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ α – ТОКОФЕРОЛА С ПРИРОДНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ ИЗОПРЕНОИДНОГО СТРОЕНИЯ

Н. М. Сторожок, Е. Н. Дарюхина

Тюменский государственный медицинский университет,
Тюмень, Российская Федерация

Аннотация. Выявлены концентрационные диапазоны проявления эффектов антагонизма и синергизма в совместном действии α -токоферола с β -каротином, астаксантином, холекальциферолом. Показано усиление ингибирующего действия индивидуальных соединений и их смесей в присутствии фосфолипидов.

Ключевые слова: α -токоферол, β -каротин, астаксантин, холекальциферол, фосфатидилхолин.

Известно, что в природных объектах α -токоферол (ТФ), витамин D, β -каротин, атаксантин) локализованы совместно. В связи с этим задачей настоящего исследования являлось исследование характера их взаимоотношений в процессе окисления модельных липидных систем. Изучались брутто-ингибирующее действие при инициированном окислении МО в среде хлорбензола при их соотношении 1:1; а также в микрогетерогенной среде, образованной добавками воды и анионного ПАВ додецилсульфата натрия (DDS). Концентрация ПАВ в опытах соответствовала критической концентрации мицеллообразования, установленной экспериментально ($2,5 \times 10^{-2}$ М). Микрогетерогенность системы с ПАВ была подтверждена методом электронной микроскопии, показано, что в выбранных условиях формируются обращенные мицеллы. Процесс инициировали за счет термического разложения азобисизобутиронитрила (АИБН) при 333 К. Параллельно изучали ингибирующее действие бинарных смесей α -ТФ с одним из перечисленных выше соединений. Сопоставляли между собой сумму периодов индукции опытов, в которых окисление МО ингибировалось индивидуальными соединениями ($\Sigma\tau_i$), с эффектом, получаемым при совместном действии компонентов (τ_Σ). Эффективность действия смеси количественно оценивали по абсолютному значению $\Delta\tau$, определяемому по уравнению $\Delta\tau = \tau_\Sigma - \Sigma\tau_i$, либо в относительных единицах $(\Delta\tau / \Sigma\tau_i) \times 100\%$. Количество α -ТФ в опытах оставалось постоянным, а концентрация второго компонента изменялась в широком диапазоне. При окислении МО в присутствии α -ТФ в среде хлорбензола

подтвержден описанный в литературе экстремальный характер зависимости эффективности действия от концентрации АО, подтверждающий отнесение его к группе слабых ингибиторов, образующих достаточно активные феноксильные радикалы. Было показано, что при окислении в мицеллярных растворах воспроизводится аналогичная по форме концентрационная зависимость. Обращает внимание, что вне зависимости от системы окисления положение точек экстремума, соответствующих наиболее эффективным концентрациям ингибитора, отвечают одному и тому же диапазону $(7,50-35,00) \times 10^{-4}$ М. При этом значения периодов индукции в точках экстремума при окислении МО в среде неполярного растворителя и в системе, образованной добавками воды и ПАВ, различаются практически в 2 раза (960 мин и 1800 мин соответственно). Ингибирующее действие астаксантина также было изучено в указанных выше условиях. Установлено, что в сравнении с β -каротином астаксантин более эффективен, его действие как ингибитора окисления проявляется в широком диапазоне концентраций $(0,15-1,20) \times 10^{-3}$ М. Концентрационная кривая также носит экстремальный характер. Указанные свойства биоАО обусловлены особенностями их структуры и различиями в стабильности их радикальных продуктов Модификация у астаксантина кольцевых структур электроноакцепторными –ОН и С=О группами способствует увеличению жёсткости полиеновой π -электронной системы и большей стабилизации по сравнению с β -каротином радикалов. Влияние указанных фрагментов приводит к увеличению брутто-ингибирующего действия астаксантина. При изучении эффективности бинарных смесей α -ТФ с β -каротином, астаксантином или витамином D₃ установлена общая закономерность, показывающая, что при разных молярных соотношениях в действии компонентов проявляется либо аддитивность, либо эффекты синергизма или антагонизма. При одном и том же количестве α -ТФ зависимость эффективность действия от концентрации второго компонента носит U-образный характер, располагая кривые как в области (-) – антагонизма, либо (+) - синергизма. Знак эффекта определяется количеством второго компонента. При малых концентрациях пигментов или витамина D₃ в их совместном действии с α -ТФ констатируются эффекты синергизма. По мере роста количества соединений с сопряженными связями брутто-ингибирующее действие смеси уменьшается, при определенных концентрациях составляющих в действии смеси проявляется эффект антагонизма. Для смеси α -ТФ с витамином D₃ установлена линейная зависимость. Изучали характер ингибирующего действия смесей от концентрации α -ТФ при постоянной концентрации второго компонента. Показано, что для композиций с одинаковым уровнем астаксантина эффективность смеси про-

порциональна количеству α -ТФ. Эта закономерность подтверждается также для композиций α -ТФ с другими полиненасыщенными сопряженными соединениями (β -каротином и витамином D_3). Величина эффекта антагонизма обратно пропорциональна количеству сопряженных связей в структуре полиена. При сравнимых концентрациях, например $C_{\alpha\text{-ТФ}} = 1,25 \times 10^{-4} \text{М}$, $C_{\text{полиена}} = 1,8 \times 10^{-3} \text{М}$, показано, что эффект антагонизма наиболее выражен для смесей α -ТФ с витамином D_3 (50%), для смеси α -ТФ с β -каротином он достигает 41,2%, а для композиции α -ТФ с астаксантином – 15%. Видно, что возможность проявления эффектов антагонизма уменьшается пропорционально увеличению степени сопряжения в системе π -связей.

В работе изучали влияние витамина D_3 и β -каротина на скорость окислительного превращения α -ТФ. Методами ИК- УФ- спектроскопии была изучена кинетика расходования α -ТФ в смесях с различным содержанием β -каротина и витамина D_3 . Показано, что кинетически выявляемый эффект антагонизма в действии α -ТФ с полиенами сопровождается ускоренным расходованием наиболее эффективного АО. Скорость расходования α -ТФ связана экстремальной зависимостью с количеством полиена в смеси и может увеличиваться в 10-15 раз. Таким образом, введение в субстрат дополнительно к α -ТФ высоких доз β -каротина или витамина D_3 может способствовать ускоренной потере фенольного ингибитора и снижению окислительной стабильности системы в целом.

Была проанализирована взаимосвязь брутто-ингибирующего действия композиций от соотношения молярных концентраций α -ТФ и второго компонента смеси (полиена). Было показано, что смена знака эффекта, переход совместного действия смеси из области антагонизма в область синергизма происходит при различных соотношениях α -ТФ/полиен и зависит от количества в его структуре сопряженных π -связей. Так, синергизм в совместном действии α -ТФ с витамином D_3 в структуре которого имеется 3 двойные связи, наблюдается при отношении концентраций, превышающей 100:1. Для композиций α -ТФ с β -каротином, включающим в молекуле 11 π -связей, синергизм проявляется при отношении, большем чем 4:1. Для системы α -ТФ: астаксантин – в водно-эмульсионной среде – область синергизма отвечает отношению компонентов, превышающему 12:1. Результаты настоящей работы имеют важное практическое значение, поскольку обосновывают отношения концентраций компонентов: α -ТФ и β -каротина или астаксантина или витамина D_3 , смеси которых будут обеспечивать высокую эффективность совместного действия за счет проявления эффектов синергизма. В свете полученных данных целесообразно пере-

смотреть практику пролонгированного применения высоких доз β -каротина, астаксантина или витамина D с лечебной или профилактической целью. В том случае, если в организм будут длительно вводиться указанные соединения, то их концентрация в липидах биологических мембран может стать аномально высокой, что в свою очередь приведет к уменьшению пула α -ТФ как основного биоАО и интенсификации неферментативного окисления, имеющего патогенетическое значение и способное стать пусковым механизмом развития многих заболеваний.

УДК 621.387.143:533.915:615.47.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИННОВАЦИОННОГО МЕТОДА ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИИ, БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Н. М. Сторожок, И. А. Сторожок

Тюменский государственный медицинский университет,
Тюмень, Российская Федерация

Аннотация. Представлен обзор применения холодной плазмы, воздействующей на организм комплексом свободных радикалов, фотонов, заряженных частиц, в современной химии и медицине.

Ключевые слова: холодная плазма, свободные радикалы, применение в химии и медицине.

Плазменная медицина - это новая междисциплинарная область исследований, которая включает физику, химию, биологию и медицину, имеет большой потенциал и совершает революцию в лечении основных заболеваний человека. В связи с этим обзор перспективных методов лечения широкого круга заболеваний с применением холодной плазмы весьма актуален. Изучение холодной плазмы в последнее десятилетие развивается во многих развитых странах. Важнейшим достоинством этого метода является низкотемпературное воздействие на ткани при атмосферном давлении, стерилизация без применения антибиотиков, отсутствие побочного действия. Показано, что в последние годы с применением метода холодной плазмы достигнуты впечатляющие результаты в заживлении ран, ожогов, лечении опухолей (меланома, рак поджелудочной железы), герметизация разрезов и ран в хирургии, лечение язв при осложнении

диабета (диабетической стопы), поражений роговицы, угревой сыпи, десен и др., а также в стоматологии, дерматологии и косметологии. Холодная плазма воздействует на организм сразу целым комплексом химически активных частиц, фотонов, а также заряженных частиц и электрического поля. Каждый из этих компонентов оказывает бактерицидное, фунгицидное и противовирусное действие, приводит к разрушению биопленок, влияет на свертываемость крови, иммунную систему, пролиферацию и может запускать механизм апоптоза раковых клеток, а также приводит к стимуляции клеток. Холодная плазма воздействует на организм комплексом химически активных частиц (свободных радикалов), фотонов, электронов, а также заряженных частиц и электрического поля. Каждый из этих компонентов оказывает бактерицидное действие или приводит к стимуляции клеток. Многочисленные эксперименты доказали, что холодная плазма обладает ценными свойствами с большим потенциалом применения: бактерицидное, фунгицидное и противовирусное действие, разрушение биопленок, влияние на свертываемость крови, иммунную систему, пролиферацию и может запускать механизм апоптоза раковых клеток. Показана высокая эффективность стерилизации холодной плазмой широкого круга микроорганизмов и инактивации поверхностей.

Неравновесная плазма получается с помощью различных видов электрических разрядов или электронных пучков. Основная часть электрической энергии при этом идет на производство энергетических электронов, а не на нагрев потока газа. Взаимодействие этих электронов с рабочим газом и поверхностью электродов приводит к образованию возбужденного (синглетного) состояния атомов и молекул, появлению свободных радикалов, ионов и дополнительных электронов за счет ионизации. Уникальными преимуществами холодной плазмы является температура 20-30 ° С и атмосферное давление, предотвращение кровотечения, быстрое и безболезненное заживление, отсутствие необходимости применения антибиотиков. При этом плазменное устройство компактно, относительно дешево по сравнению с устройствами с аналогичными функциями.

В 2000 г. столкнувшись с пандемией Covid-19, человечество вынуждено защищаться от инфекций из внешней среды. Потребовались новые технологии стерилизации. Было создано устройство для обработки воды с использованием технологии холодной плазмы. Патогены уничтожаются после контакта с обработанной водой, называемой Магнарил, содержащей активные формы кислорода и хлорноватистую кислоту. Вода Магнарил может использоваться для обработки медицинских масок и различных поверхностей, а также для распыления в воздухе. В МЭИ создали камеры для дезинфекции персонала и оборудования

больниц в потоке холодной плазмы, уничтожающей коронавирус. Показано, что вода, обработанная холодной плазмой, достаточно продолжительное время сохраняет бактерицидные свойства, что позволяет ее применять в виде ножных и общих ванн для лечения ряда кожных заболеваний и гнойных ран.

Технологию холодной плазмы применяют в кондиционерах, когда подаваемый в помещение воздух за 10-15 сек становится практически стерильным, последующий обмен воздуха в помещении практически исключает развитие патогенных микроорганизмов, инфицирование легких у находящихся в помещении людей и развитие болезней (типа болезни Легионеров).

Холодная плазма проявляет положительное действие на кожу, в частности способствует существенному лифтинг-эффекту, разглаживанию кожи и предотвращению морщин, что находит широкое применение в современной косметологии. В ближайшие годы мы будем знакомиться с новыми приборами и оборудованием, использующими холодную плазму в различных технологиях, но в первую очередь в химии, биологии и медицине.

УДК 544.7

**НАТУРАЛЬНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ НЕКОВАЛЕНТНЫЕ
НАНОГЛИКОКОНЬЮГАТЫ ФЛАВОНОИДОВ
И НАНОБИОКОМПОЗИТЫ НА ИХ ОСНОВЕ:
ПОЛУЧЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ,
СИНТЕТИЧЕСКИЙ И БИМЕДИЦИНСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ***

Б. Г. Сухов¹, Д. Регдель^{1, 2}

¹Институт химической кинетики и горения
им. В. В. Воеводского СО РАН,
Новосибирск, Российская Федерация

²Институт химии и химической технологии МАН,
Улан-Батор, Монголия

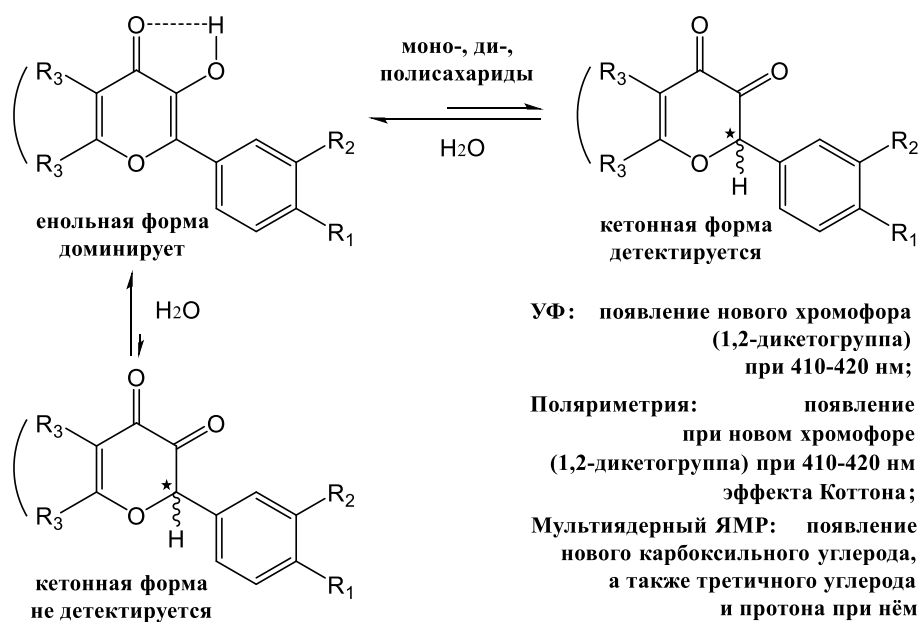
Аннотация. Обнаружено, что нерастворимые в воде флавоноиды и полисахариды образуют хорошо водорастворимые нековалентные наноконъюгаты, из которых легко получают разнообразные неорганно-органические наногликокомпозиции с высоковольтостребованным комплексом физико-химических и биологических свойств.

* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФ (грант 22-25-00859) и РФФИ (грант 20-53-44002_Монг_а).

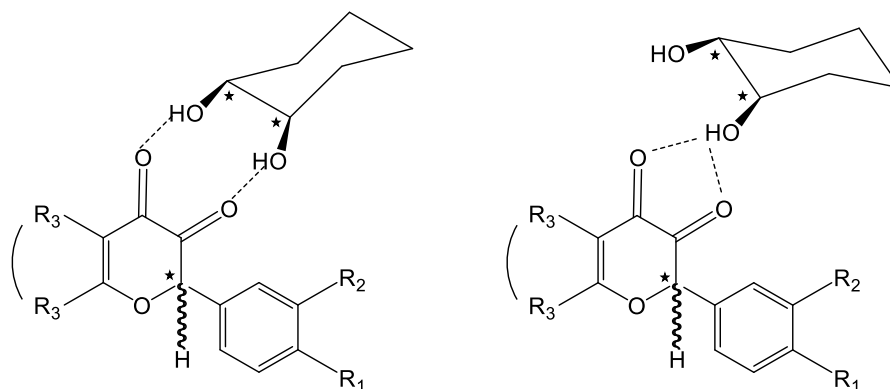
Ключевые слова: флавоноиды, полисахариды, антиоксидантная активность, нековалентные гликоконъюгаты флавоноидов, кето-енольная таутомерия, нанобиокомпозиты.

Развиваются подходы к синтезу нанокомпозитов с востребованным необычным комплексом физико-химических и биологических свойств, обусловленных природой входящих в состав композитов как полимерной, так и неорганической нанофаз [1-7].

Установлено, что в растениях и других живых системах водорастворимые полисахариды и практически нерастворимые в воде флавоноиды могут существовать в виде нативных, хорошо растворимых в воде нековалентных наногликоконъюгатов флавоноидов. Нековалентное конъюгирование в водных растворах сопровождается сдвигом потенциального кето-енольного равновесия от наблюдаемых исключительно енольных форм флавоноидов (дополнительно стабилизированных внутримолекулярной водородной связью), в сторону впервые детектируемых комплексом физико-химических методов, ранее не известных 1,2-дикето-форм.



Очевидно, реализации таутомерии, выражающейся во внутримолекулярной миграции протона, способствует разрушение внутримолекулярной водородной связи с исключением протона из этого связывания. Альтернативой внутримолекулярной водородной связи является межмолекулярная водородная связь с участием углеводных гидроксильных групп, при этом имеет место образование циклических молекулярных комплексов таутомерных дикетоформ флавоноидов с углеводами по их спиртовым группам с асимметрической индукцией на образующийся новый хиральный центр в таутомерных дикетоформах флавоноидов.



Обнаруженные высокореакционноспособные хиральные таутомерные дикето-формы флавоноидов заставляют обратить на себя внимание как на один важнейший, не учитываемый ранее, канал реализации богатой биологической активности флавоноидов, а также как на новый путь их обширной модификации по 1,2-дикето-группам, например, различными циклизациями, в том числе, асимметрическими с участием углеводного органокатализа.

Осуществлён встречный синтез наногликоконъюгатов флавоноидов, а также реализовано их использование для получения разнообразных гибридных неорганно-органических нанобиоконструктов. Значительное внимание в докладе будет уделено особенностям строения, синтетическому и разнообразному биомедицинскому потенциалу новых гибридных неорганно-органических нанобиоконструктивных материалов на основе нековалентных наногликоконъюгатов флавоноидов.

Список литературы

1. Трофимов Б. А., Сухов Б. Г., Носырева В. В. и др. Наноконструкты Pd(0)-арабиногалактан как катализаторы димеризации ацетиленовых соединений // Доклады Академии наук. 2007. Т. 417, № 1. С. 62–64.
2. Мячина Г. Ф., Коржова С. А., Ермакова Т. Г. и др. Наноконструкты серебра и сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с натриевой солью метакриловой кислоты // Доклады Академии наук. 2009. Т. 427, № 6. С. 790–792.
3. Мячина Г. Ф., Конькова Т. В., Коржова С. А. и др. Наночастицы золота, стабилизированные водорастворимым биосовместимым поли-1-винил-1,2,4-триазолом // Доклады Академии наук. 2010. Т. 431, № 1. С. 50–52.
4. Лесничая М. В., Александрова Г. П., Феоктистова Л. П. и др. Кинетика формирования наночастиц золота в полисахаридной матрице галактоманнана // Доклады Академии наук. 2011. Т. 440, № 5. С. 639–642.
5. Лесничая М. В., Александрова Г. П., Долмаа Г. и др. Синтез серебросодержащих наноконструктов на основе гуминовых веществ бурого угля и их антиоксидантная активность // Доклады Академии наук. 2014. Т. 456, № 1. С. 56–59.

6. Шурыгина И. А., Родионова Л. В., Шурыгин М. Г. и др. Конфокальная микроскопия в изучении влияния оригинальных про-ферментных наногликоконъюгатов элементарного селена на регенерацию опорных тканей // Известия Российской академии наук. Серия физическая. 2015. Т. 79, № 2. С. 280–282.

7. Lesnichaya M. V., Sukhov B. G., Aleksandrova G. P. Chiroplasmonic magnetic gold nanocomposites produced by one-step aqueous method using k-carrageenan // Carbohydrate polymers. 2017. Vol. 175. P. 18–26.

УДК 547.5

ИНИЦИИРОВАННОЕ ОКИСЛЕНИЕ ТЕТРАГИДРОФУРАНА*

С. А. Толстошеева¹, А. Р. Мигранов¹,
Л. Р. Якупова², Р. Л. Сафиуллин²

¹Башкирский государственный университет,
Уфа, Российская Федерация

²Уфимский федеральный исследовательский центр РАН,
Уфа, Российская Федерация

Аннотация. В работе методом ингибиторов измерена константа скорости инициирования при распаде АИБН в тетрагидрофуране при 303 К.

Ключевые слова: ингибитор, инициированное окисление, тетрагидрофуран, α -токоферол, кинетика реакции.

Для тестирования соединений на антиоксидантную активность применяют различные методы. Наиболее достоверным является метод, основанный на радикально-цепном окислении углеводов – кумол, стирол, этилбензол и т.п. Однако существует множество соединений, обладающих антиоксидантным свойством, но нерастворимых в органической среде. Для количественной оценки реакционной способности таких соединений недавно предложен метод, основанный на радикально-цепном окислении тетрагидрофурана (ТГФ) [1]. Данных по исследованию радикально-цепного окисления ТГФ очень мало. В частности, отсутствуют сведения о распаде 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила (АИБН) в этом субстрате.

* Работа выполнена в соответствии с планом НИР УФИХ УФИЦ РАН по теме госрегистрации в ЕГИСУ 122031400255-3.

В настоящей работе методом ингибиторов измерена константа скорости инициирования при распаде АИБН в тетрагидрофуране при 303 К. Для этого проводили окисление ТГФ кислородом воздуха. В роли ингибитора использовали α -токоферол. За кинетикой реакции следили по поглощению кислорода с помощью манометрической дифференциальной установки [2, 3]. Кинетические опыты проводили в стеклянном реакторе, в который загружали тетрагидрофуран, термостатировали 10 минут, затем добавляли раствор инициатора АИБН в хлорбензоле. Объем газовой фазы составлял 30 мл, объем реакционной смеси 6 мл. Для измерения скорости инициирования в реакционную массу добавляли раствор α -токоферола в хлорбензоле и проводили опыты до полного расходования ингибитора.

На рисунке приведена типичная кинетическая зависимость поглощения кислорода без ингибитора и в присутствии α -токоферола. Видно, что ингибированное окисление сопровождается индукционным периодом. Это позволяет найти скорость инициирования при помощи уравнения:

$$\tau = f[\ln H]/w_i$$

где w_i – скорость инициирования, f – стехиометрический коэффициент ингибирования, который для α -токоферола равен 2.

Константу скорости инициирования для АИБН в ТГФ находили, воспользовавшись уравнением:

$$w_i = k_i \times [\text{АИБН}].$$

Из экспериментальных данных найдено, что константа скорости инициирования при распаде 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила в тетрагидрофуране при температуре 303 К составляет $1.7 \times 10^{-7} \text{ с}^{-1}$.

Достоверность полученного значения подтверждается тем, что при этом параметр окисляемости ТГФ, полученный нами $k_2(2k_6)^{-0.5} = 5.9 \times 10^{-4} \text{ л}^{0.5} \text{ моль}^{-0.5} \text{ с}^{-0.5}$, удовлетворительно согласуется с литературным значением $7.8 \times 10^{-4} \text{ л}^{0.5} \text{ моль}^{-0.5} \text{ с}^{-0.5}$ [1] [4].

Для расчета параметра окисляемости ТГФ использовано уравнение:

$$w = k_2(2k_6)^{-0.5}[\text{RH}]w_i^{0.5}$$

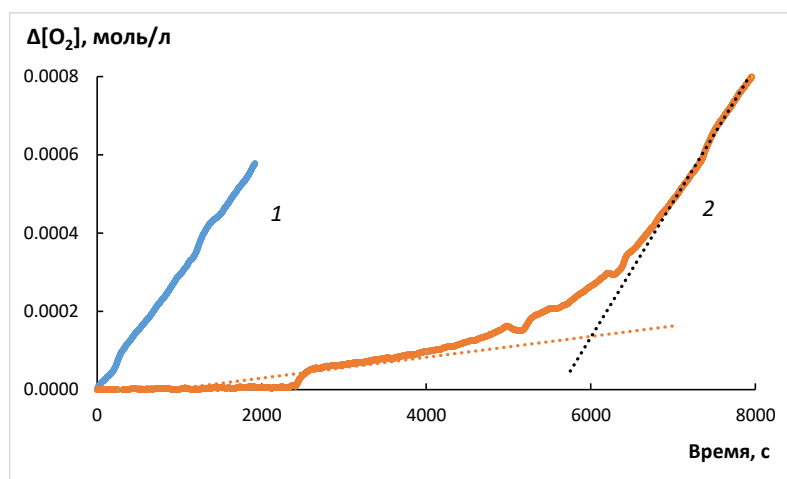


Рис. Кинетические зависимости поглощения кислорода при инициированном АИБН окислении тетрагидрофурана. Условия реакции: [ТГФ] = 6 моль/л, [АИБН] = 3.7×10^{-2} моль/л, 1 – без ингибитора, 2 – [α-токоферол] = 2×10^{-5} моль/л.

Список литературы

1. *Amorati R., Baschieri A., Morroni G. et al.* Peroxyl Radical Reactions in Water Solution: A Gym for Proton-Coupled Electron-Transfer Theorie // *Chemistry – A European Journal*. 2016. Vol. 22, Issue 23. P. 7924–7934.
2. *Amorati R., Valgimigli L.* Methods To Measure the Antioxidant Activity of Phytochemicals and Plant Extracts // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2018. Vol. 66, Issue 13. P. 3324–3329.
3. *Якупова Л. Р., Проскураков С. Г., Заринов Р. Н. и др.* Измерение скорости реакций, протекающих с газопоглощением или газовыделением // *Бутлеровские сообщения*. 2011. Т. 28, № 19. С. 71–78.
4. *Howard J. A., Ingold K. U.* Absolute rate constants for hydrocarbon autoxidation. XVII. The oxidation of some cyclic ethers // *Canadian Journal of Chemistry*. 1969. Vol. 20, Issue 20. P. 3809–3815.

РАЗЛИЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОТОЛИЗА 4-ЦИАНОФЕНОЛА В ОТСУТСТВИИ И ПРИСУТСТВИИ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА

А. А. Федорова, И. В. Соколова
Национальный исследовательский
Томский государственный университет,
Томск, Российская Федерация

Аннотация. Изучена фотодеградация 4-цианофенола под действием Уф-облучения эксиламп ХеВг (282 нм) и КгСл (222 нм) и участия перекиси водорода.

Ключевые слова: 4-цианофенол, фотодеградация, эксилампы, уф-облучение, пероксид водорода.

В настоящее время актуальность способов очистки почвы и сточных вод от стойких загрязнителей, таких как фармацевтические препараты, пестициды и гербициды возросла. Процессы (АОП), основанные на получении гидроксильных радикалов (НО), достаточно эффективны для полного удаления органических соединений. 4-цианофенол является продуктом метаболизма растений таких как фасоль, а также используется в препаратах, применяющихся в качестве гербицидов, фунгицидных и жаропонижающих средств, ингибиторов репликации ВИЧ [1].

Применение УФ-облучения является уникальным инструментом для инициирования и осуществления многих физических и химических процессов на поверхности и в объеме различных сред, но фотолиз сам по себе не приводит к значительному разложению подавляющего большинства органических микрозагрязнителей, вызывающих все большую озабоченность. Добавление H_2O_2 в сочетании с УФ-излучением расщепляет О-О связь с образованием гидроксильных радикалов.

Данная работа посвящена изучению механизма фотолиза 4-цианофенола и влияние добавки пероксида водорода на него при облучении УФ-светом в водном растворе.

Для исследования фотолиза использовали кварцевую кювету и эксиллексные лампы на рабочих молекулах ХеВг (282 нм) и КгСл (222) с параметрами $\Delta\lambda = 5\text{—}10$ нм, $W_{\text{пик}} = 18$ мВт/см², $f = 200$ кГц, длительность импульса 1 мкс, которая была разработана в Институте сильноточной электроники СО РАН, г. Томск под руководством профессора Тарасенко В.Ф. [2]. Спектры поглоще-

ния водных растворов 4-цианофенола (5×10^{-6} М) регистрировали на спектрофлуориметре СМ2203 (фирма «Solar», Беларусь). В эксперименте были взяты различные соотношения H_2O_2 : 4-цианофенола, а также варьировался порядок УФ/ H_2O_2 или H_2O_2 /УФ.

На основании полученных результатов можно сделать заключение о том, что в случае с УФ-облучением эксилампами ХеВr (282 нм), и КrСl (222), что с добавлением пероксида водорода процесс фотолиза 4-цианофенола происходит быстрее. Главным образом на это влияет соотношение концентраций веществ и порядок УФ-облучения и добавки пероксида водорода.

Список литературы

1. *Matafonova G., Batoev V.* Recent Progress on Application of Uv Excilamps for Degradation of Organic Pollutants and Microbial Inactivation // *Chemosphere*. 2012. Vol. 89. P. 637–647.
2. *Бойченко А. М., Ломаев М. И., Панченко А. Н.* и др. Ультрафиолетовые и вакуумные ультрафиолетовые эксилампы: физика, технология и приложения. Томск: СТТ, 2011. 512 с.

УДК 577.353.01

ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАДИОЛЫ РОЗОВОЙ *RHODIOLA ROSEA* И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Р. А. Халитов, Н. М. Сторожок, А. П. Крысин
Тюменский государственный медицинский университет,
Тюмень, Российская Федерация

Аннотация. Изучено ингибирующее действие индивидуальных тирозола – фенольного ингибитора окисления радиолы розовой, ряда его синтетических производных, отличающихся природой и количеством заместителей в орто-положении, кетона малины, а также их смесей с α -токоферолом. Показано проявление эффектов синергизма и антагонизма в их совместном действии. Эффективность совместного действия увеличивается с ростом степени экранированности фенолов.

Ключевые слова: тирозол С, синтетические аналоги, α -токоферол, совместное действие, эффекты антагонизма, синергизма.

Возможность проявления синергизма или антигонизма в совместном действии природных антиоксидантов (биоАО) выявляется, как правило, эмпирическим путем. Экспериментальное обоснование гипотез, связывающих эффектив-

ность и химическое строение смесей антиоксидантов представляется весьма важным и актуальным. В работе изучены кинетические эффекты ингибирования окисления смесями ингибиторов, включающих α -токоферол, фенольные соединения радиолы розовой, кетона малины и их синтетических аналогов.

Изучались ингибирующее действие при инициированном окислении МО в среде хлорбензола при их соотношении 1:1. Процесс инициировали за счет термического разложения азобисизобутиронитрила (АИБН) при 333 К. Парно изучали ингибирующее действие бинарных смесей α -ТФ с одним из перечисленных выше соединений. Сопоставляли между собой сумму периодов индукции опытов, в которых окисление МО ингибировалось индивидуальными соединениями ($\Sigma\tau_i$), с эффектом, получаемым при совместном действии компонентов (τ_Σ). Эффективность действия смеси количественно оценивали по абсолютному значению $\Delta\tau$, определяемому по уравнению $\Delta\tau = \tau_\Sigma - \Sigma\tau_i$, либо в относительных единицах $(\Delta\tau / \Sigma\tau_i) \times 100\%$. Количество α -ТФ в опытах оставалось постоянным, а концентрация второго компонента изменялась в широком диапазоне.

Показано, что среди структурных аналогов тирозола С наиболее эффективным является частично экранированный катехин, тирозол при этом уступает всем известным биоантиоксидантам, а действие его гидроксилированных аналогов сопоставимо с активностью каротиноидов (β -каротина и астаксантина.). Особенности концентрационной зависимости этих соединений позволяет отнести их к слабым АО. Показано, что пространственно затрудненные аналоги тирозола, а также продукты его гидроксилирования представляют наибольший интерес для систем окисления *in vitro* при добавлении второго АО к маслам и липидам, содержащим α -ТФ. В связи с этим были изучено ингибирующее действие бинарных композиций α -токоферола с кетоном малина, тирозолом и рядом его структурных аналогов. Было показано, что в совместном ингибирующем действии α -токоферола с указанными соединениями проявляется эффект антагонизма. Совместное действие смеси двух антиоксидантов неизменно было меньше простой суммы периодов индукции, получаемых в присутствии индивидуальных ингибиторов (аддитивный эффект).

Выявлен U-образный характер изменений величины антагонизма от концентрации тирозола, «яма» на концентрационных кривых относится к области $(2,5-5,0) \times 10^{-4}$ моль/л. При этом соотношение между α -ТФ и тирозолом или его аналогами составляет 1:1 – 1:2. С ростом концентрации глубина «ямы» уменьшается, свыше $(1,4 \times 10^{-3}$ моль/л) проявляется эффект синергизма. Пространственно затрудненные аналоги тирозола в области синергизма находятся

уже при концентрациях $(0,8-1,0) \times 10^{-3}$ моль/л, эффект увеличивается по мере увеличения степени экранированности фенольной ОН-группы.

Обращает внимание, что в наибольшей степени эффект антагонизма выражен для кетона малины и тирозола. Увеличение степени экранированности приводит к уменьшению проявлений антагонизма в совместном действии АО. Бинарные смеси α -ТФ с пространственно экранированным дибунолом продемонстрировали проявление синергизма во всем изученном диапазоне концентраций. Эффект антагонизма в действии бинарной смеси обусловлен тем, что в процессе окисления образуются продукты превращений АО – феноксильные радикалы. При этом неэкранированные фенолы образуют достаточно активные феноксилы, участвующие в реакции как с субстратом окисления, так и с другим АО. Таким образом, в присутствии неэкранированного фенола появляется дополнительный путь расходования АО. Примером такой бинарной системы является композиция α -токоферола с тирозолом и кетоном малина. Очевидно, что с увеличением степени экранированности аналогов тирозола активность их феноксильных радикалов снижается, при определенных концентрациях может проявляться и эффект синергизма. При ингибировании субстрата смесью α -ТФ и дибунола, в их совместном действии во всем диапазоне концентраций наблюдается эффект синергизма. Известно, что пространственно экранированный дибунол при окислении образует неактивные радикалы, не участвующие в продолжении цепей окисления, дибунол может также восстанавливать токофероксильный радикал, регенерируя таким образом наиболее эффективный α -токоферол. В связи с этим указанная композиция является синергической. Практический интерес представляют пространственно затрудненные производные тирозола и катехола, которые могут обеспечивать проявление эффектов синергизма в действии бинарной смеси с α -ТФ. Таким образом, в работе установлены соотношения компонентов, которые необходимо применять для обеспечения эффективного ингибирования процесса окисления природных липидов, пищевых добавок, лекарственных препаратов, косметических средств.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИНГИБИРУЮЩИХ СВОЙСТВ СЕЛЕН- И ТЕЛЛУРСОДЕРЖАЩИХ ФЕНОЛОВ

С. В. Хольшин¹, С. Е. Ягунов¹,
О. И. Просенко^{1,2}, Н. В. Кандалинцева^{1,2}

¹Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский институт антиоксидантов,
Новосибирск, Российская Федерация

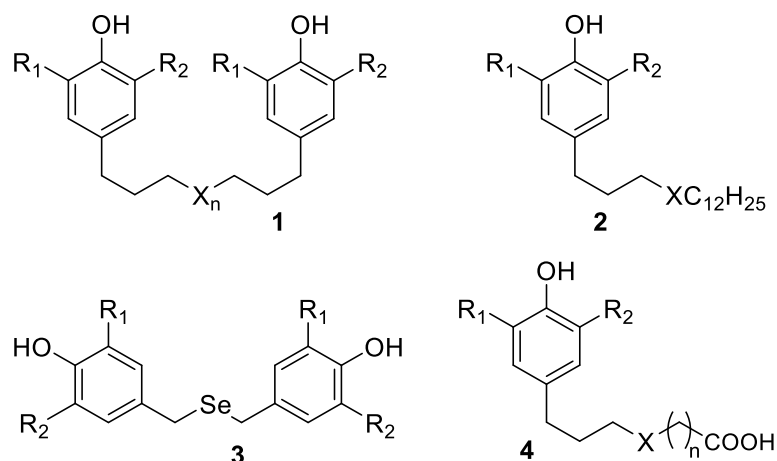
Аннотация. Получены новые селен- и теллурсодержащие фенольные антиоксиданты гидрофильной и гидрофобной природы. Исследована антиоксидантная активность синтезированных соединений. Установлено, что селенсодержащие производные превосходят свои тиоаналоги по противопероксидному действию.

Ключевые слова: фенолы, антиоксиданты, антиоксидантная активность, селениды, теллуриды.

Модификация природных и синтетических фенолов халькогенсодержащими функциональными группами является одним из актуальных направлений химии антиоксидантов. Подобная модификация приводит к увеличению антиоксидантной активности и зачастую придаёт фенольным соединениям способность каталитически восстанавливать гидропероксиды, аналогично механизму действия ферментов-антиоксидантов семейства глутатионпероксидаз [1–3].

В настоящей работе представлен синтез широкого спектра селен- и теллурсодержащих производных алкилированных фенолов как гидрофобной (**1-3**) так и гидрофильной (**4**) природы, являющихся структурными аналогами известных серосодержащих антиоксидантов.

Для соединений **1-4** была исследована антирадикальная, противопероксидная, глутатионпероксидазная активность в различных модельных системах. Установлено, что синтезированные селенсодержащие производные по противопероксидному действию в значительной степени превосходят свои тиоаналоги. Для ряда соединений показано наличие глутатионпероксидазной активности.



R₁, R₂: H, Me, *t*-Bu, Et, *i*-Pr, Cy, Allyl

n = 1,2

X = Se, Te

Список литературы

1. Poon J., Singh V. P., Engman L. In Search of Catalytic Antioxidants—(Alkyltelluro)phenols, (Alkyltelluro)resorcinols, and Bis(alkyltelluro)phenols // The Journal of Organic Chemistry. 2013. Vol. 78, Issue 12. P. 6008–6015.
2. Poon J., Yan J., Singh V. P. et al. Regenerable Radical-Trapping Tellurobistocopherol Antioxidants // The Journal of Organic Chemistry. 2016. Vol. 81, Issue 24. P. 12540–12544.
3. Kumar S., Johansson H., Engman L. et al. Regenerable Chain-Breaking 2,3-Dihydrobenzo[b]selenophene-5-ol Antioxidants // The Journal of Organic Chemistry. 2007. Vol. 72, Issue 7. P. 2583–2595.

УДК 541.127:541.145:544.032

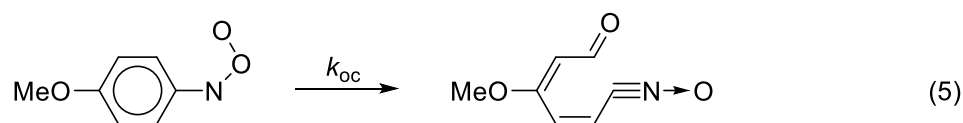
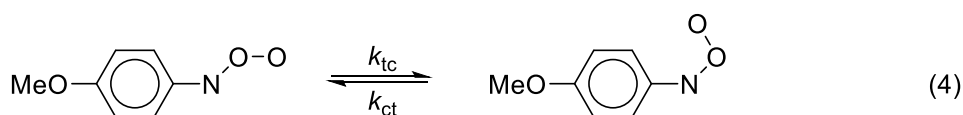
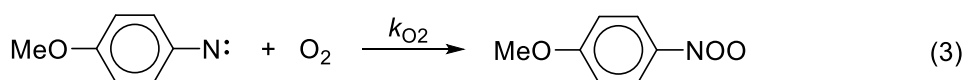
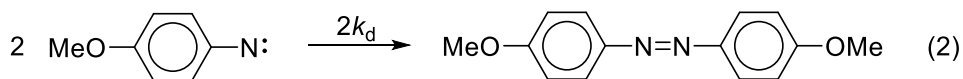
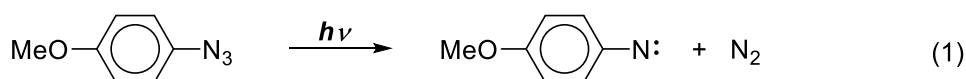
КИНЕТИКА ОБРАЗОВАНИЯ КОНФОРМАЦИОННЫХ ТРАНСФОРМАЦИЙ И РАСХОДОВАНИЯ НИТРОЗООКСИДОВ. ИМПУЛЬСНЫЙ ФОТОЛИЗ *l*-МЕТОКСИФЕНИЛАЗИДА

С. Л. Хурсан, М. Ю. Овчинников, А. Н. Терезулова,
А. Р. Яруллин, Р. Л. Сафиуллин
Уфимский Институт химии РАН,
Уфа, Российская Федерация

Аннотация. Закономерности изменения оптической плотности исследуемого раствора в диапазоне длин волн 300–500 нм, обусловленные расходом *цис-транс* изомеров *para*-метоксифенилнитрозооксида и накоплением продуктов фотоокисления, обработаны в рамках единого массива экспериментальных данных, что позволило получить максимально полную кинетическую и спектральную информацию об исследуемой системе.

Ключевые слова: импульсный фотолиз, константы скорости, ароматические нитрозооксиды, коэффициенты экстинкции, глобальный анализ.

Выполнен глобальный кинетический анализ химических трансформаций, протекающих в условиях импульсного фотолиза *para*-метоксифенилазида в аэрированных растворах ацетонитрила и регистрируемых спектрофотометрически по оптическому поглощению участников реакции в УФ- и видимой области спектра. Фотоокисление азида по стадиям (1) и (3) приводит к образованию ключевого интермедиата – *para*-метокси-фенилнитрозооксида (**I**), *цис*- и *транс*-изомеры которого сосуществуют в динамическом равновесии (4). Часть нитрена при этом димеризуется в соответствующий азобензол (реакция (2)). *Цис*-изомер нитрозооксида далее претерпевает нетривиальную трансформацию (5) – внутримолекулярную реакцию *орто*-циклизации [1], сопровождающуюся разрушением ароматического цикла и образованием относительно стабильного (в масштабе времен импульсного эксперимента) соединения – ненасыщенного нитрилоксида.



Реакции (1) – (3) протекают за время менее 1 мс, тогда как убыль оптической плотности изомеров **I** наблюдается в течение нескольких секунд. С учетом этого, система дифференциальных уравнений, описывающих гибель **I**, имеет аналитическое решение, а убыль оптического поглощения исследуемого раствора *para*-метоксифенилазида приобретает вид

$$F = A_1 \times \exp(-k_1 t) + A_2 \times \exp(-k_2 t) + C,$$

где k_1 , k_2 – эффективные константы, определяемые комбинацией элементарных констант скорости стадий (4) и (5); $C(\lambda)$ – оптическая плотность раство-

ра по завершению реакции; $A_1(\lambda)$, $A_2(\lambda)$ – сложные нелинейные комбинации элементарных констант скорости, начальных концентраций и коэффициентов экстинкции изомеров **I**, а также нитрилоксида. Регистрация функционала F в диапазоне $\lambda = 300 - 500$ нм, глобальный анализ большого массива экспериментальных кинетических кривых методом нелинейного регрессионного анализа позволили надежно определить спектральные и кинетические параметры всех участников процесса (таблица).

Таблица

Кинетические и спектральные результаты анализа экспериментальных данных

Параметр	Значение	Параметр	Значение
k_1, c^{-1}	12.7 ± 0.4	$k_{\text{tc}}, \text{c}^{-1}$	0.45 ± 0.01
k_2, c^{-1}	0.42 ± 0.01	$k_{\text{ct}}, \text{c}^{-1}$	0.16 ± 0.01
$\Delta G(4), \text{кДж/моль}$	2.54	$k_{\text{oc}}, \text{c}^{-1}$	12.5 ± 0.3
$2k_d, \text{л/(моль}\cdot\text{с)}$	$(8.7 \pm 1.0) \cdot 10^8$	$k_{\text{O}_2}, \text{л/(моль}\cdot\text{с)}$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^6$
$[\text{cis-}\mathbf{I}]_0/[\text{trans-}\mathbf{I}]_0$	0.94 ± 0.04	$[\mathbf{I}]_0, \text{моль/л}$	$(1.7 \div 2.0) \cdot 10^{-6}$
$\lambda_{\text{max}}(\text{cis-}\mathbf{I}), \text{нм}$	421	$\lambda_{\text{max}}(\text{trans-}\mathbf{I}), \text{нм}$	462
$\lambda_{\text{max}}(\text{MC+CISD})$	429	$\lambda_{\text{max}}(\text{MC+CISD})$	484
$\delta(\text{cis-}\mathbf{I}), \text{см}^{-1}$	1640 ± 10	$\delta(\text{trans-}\mathbf{I}), \text{см}^{-1}$	2150 ± 10
$\varepsilon_{\text{max}}(\text{cis-}\mathbf{I}), \text{л/моль}\cdot\text{см}$	12300 ± 700	$\varepsilon_{\text{max}}(\text{trans-}\mathbf{I}), \text{л/моль}\cdot\text{см}$	15700 ± 300
$f_{\text{osc}}(\text{MC+CISD})$	0.59	$f_{\text{osc}}(\text{MC+CISD})$	0.65

Зависимость функционалов A_1 и A_2 от длины волны позволила определить оптические спектры изомеров **I**, а также спектр нитрилоксида, который совпал со спектром основного продукта реакции, выделенного из реакционной смеси. Вид функционала $C(\lambda)$ представляет собой оптический спектр нитрилоксида с плечом в области 330 – 370 нм. В этой области поглощает азобензол – минорный продукт реакции, $\lambda_{\text{max}} = 350$ нм. Поэтому быстрый рост оптической плотности исследуемого раствора (время реакции ~ 0.5 мс) после импульсного облучения отнесли к накоплению азобензола. Из кинетических кривых были определены абсолютные значения констант скорости реакций (2) и (3).

Список литературы

1. Chainikova E. M., Khursan S. L., Safiullin R. L. The Chemistry of Nitroso Oxides // The Chemistry of Peroxides (Patai's Chemistry of Functional Groups) / edit. by A. Greer, J. F. Liebman. Chichester: John Wiley & Sons, 2014. P. 357–421.

СИНТЕЗ 4-ГИДРОКСИБЕНЗИЛСЕЛЕНИДОВ НА ОСНОВЕ ТАНДЕМНОЙ РЕАКЦИИ ФЕНОЛОВ С ФОРМАЛЬДЕГИДОМ И СЕЛЕНИДОМ НАТРИЯ

О. В. Чернявская, С. В. Хольшин

Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. На основе тандемной реакции фенолов с формальдегидом и селенидом натрия синтезирован ряд новых бис-(3,5-диалкил-4-гидроксibenзил)селенидов. Проведена оптимизация условий получения целевых соединений. Получены первые представители класса 4-гидроксibenзилселенидов содержащие аллильные заместители в структуре.

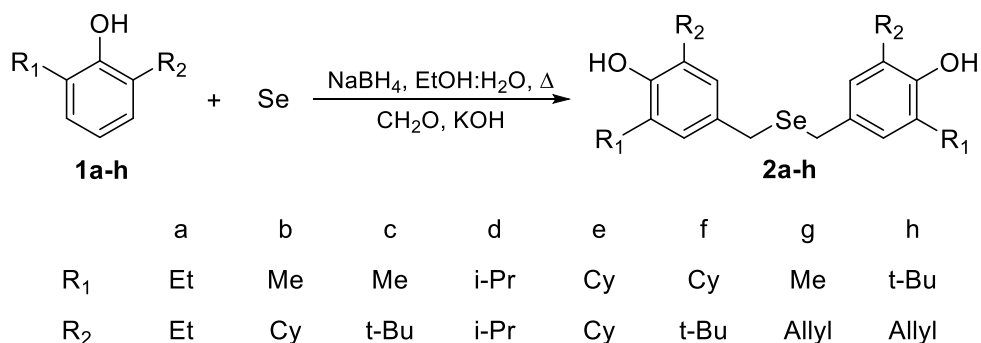
Ключевые слова: фенолы, антиоксиданты, селениды, домино-реакции, тандемные реакции.

На основе эффективного способа синтеза бис-(3,5-диалкил-4-гидроксibenзил)селенидов по реакции 2,6-диалкилфенолов, селенида натрия и формальдегида, была расширена база данного класса соединений за счет включения производных с различным замещением в орто-положении фенольного фрагмента

Ранее на кафедре химии НГПУ был запатентован эффективный способ синтеза селенобисфенолов, имеющих потенциальное применение в синтезе супрамолекул (циклофанов, селенокаликсаренов и др.), а также мультифункциональных антиоксидантов.

Первоначально следовали методике описанной в [1], синтезы проводили по реакции 2,6-диалкилфенолов, формальдегида, селена, боргидрида натрия и гидроксида калия в соответствии со схемой 1. Данный способ позволяет получать селенобисфенолы **2a-d** в одну стадию с выходами 65 – 82%.

Схема 1



Однако, при синтезе бис-(3,5-дициклогексил-4-гидроксибензил)селенида **2e** столкнулись с проблемой растворимости исходного 2,6-дициклогексилфенола **1e** в смеси этанола и воды в соотношении 1:1, что приводило к снижению скорости реакции.

Для нахождения оптимальных условий проведения реакции для фенолов обладающих низкой растворимостью в смеси этанола и воды (1:1) было проведено исследование влияние растворителей, в ходе которого было выявлено, что проведение синтеза в смеси этанола и воды в соотношении 7:3 позволило повысить содержание целевого селенида в реакционной массе.

Так проведение синтеза в смеси этанола и воды (7:3) позволило повысить практический выход **2e** с 25 до 72%. В этих же условиях был синтезирован селенобисфенол **2f** с практическим выходом 48%.

Способ получения бис-(3,5-диалкил-4-гидроксибензил)селенидов, основанный на использовании в качестве исходных продуктов соответствующих 2,6-диалкилфенолов, является в значительной степени универсальным, поскольку позволяет в широких пределах варьировать орто-алкильное замещение у исходных соединений. В этой связи для расширения универсальности синтетического метода представляется интересным получение селенобисфенолов с орто-замещением отличным от алкильного.

Исходные аллилфенолы **1g,h** не являются коммерчески доступными соединениями, поэтому были получены классическим двухстадийным методом по известным методикам [2] [3].

Взаимодействием полученных аллилфенолов **1g,h** с формальдегидом, селеном, боргидридом натрия и гидроксидом калия в среде этанол-вода были синтезированы соответствующие селенобисфенолы **2g,h** с выходами 63 и 71% соответственно.

Список литературы

1. Пат. 2713183 Российская Федерация, МПК C07C391/00. Одностадийный способ синтеза бис(3,5-диалкил-4-гидроксибензил)селенидов / Хольшин С. В., Ягунов С. Е., Кандалинцева Н. В. и др.; заявитель и патентообладатели Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирский институт антиоксидантов. заявл. 05.08.2019. опубл. 04.02.2020.
2. *Просенко А. Е.* Полифункциональные серо-, азот-, фосфорсодержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез, свойства, перспективы применения: дис. ... д-ра хим. наук. Новосибирск, 2010. 451 с.
3. *Ягунов С. Е., Хольшин С. В., Кандалинцева Н. В.* и др. Синтез и антиоксидантная активность 5-гидроксикумаранов, 6-гидроксихроманов и серосодержащих производных на их основе // Известия Академии наук. Серия химическая. 2013. Т. 6. С. 1395–1400.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ С-6-ПРОИЗВОДНЫХ СЕЗАМОЛА

О. Г. Шевченко¹, Е. В. Буравлёв²

¹Институт биологии Коми НЦ УрО РАН,
Сыктывкар, Российская Федерация

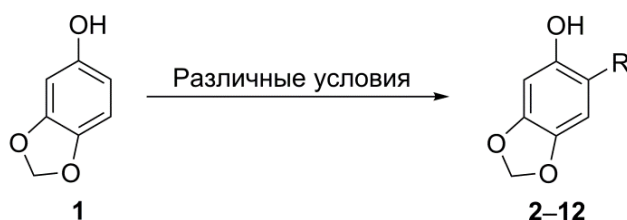
²Институт химии Коми НЦ УрО РАН,
Сыктывкар, Российская Федерация

Аннотация. С использованием комплексного подхода проведена оценка антиоксидантного потенциала С-6-производных сезамола, природного фенола.

Ключевые слова: сезамол, антиоксидантная активность, перекисное окисление липидов, окислительный гемолиз, эритроциты.

Сезамол (бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ол, соединение **1**) – фитофенол, образующийся при обжаривании семян кунжута. Считается, что именно благодаря присутствию сезамола (**1**), отличающегося высокой антиоксидантной активностью (АОА), кунжутное масло обладает высокой устойчивостью к окислению. Перспективны исследования по разработке биоактивных аналогов сезамола, поскольку благодаря введению других функциональных групп возможно усиление активности и изменение селективности полученных продуктов.

В настоящей работе проведена оценка антиоксидантного потенциала ряда синтезированных производных сезамола по положению С-6 (см. иллюстрацию) и выявлены наиболее перспективные продукты.



R = CH₂NMe₂ (**2**), CH₂N(CH₂)₅ (**3**), CH₂N(CH₂CH₂)₂O (**4**), CH₂N(CH₂CH₂)₂S (**5**), CHO (**6**), CH₂NHBU·HCl (**7a**), CH₂NHC₈H₁₇·HCl (**8a**), Me (**9**), CH₂CH=C(Me)₂ (**10**), C(Me)₂CH=CH₂ (**11**), CH₂–(**12**)

В исследовании использован комплекс методов, в том числе метод окислительного гемолиза эритроцитов млекопитающих, основанный на анализе динамики выживаемости клеток в условиях острого окислительного стресса. Для

оценки молекулярных механизмов АОА производных сезамола использован анализ антирадикальной и хелатирующей активности, а также способности соединений ингибировать процессы перекисного окисления липидов в гетерогенных органических субстратах, содержащих липиды животных тканей.

Показано, что наиболее активным антиоксидантом в биологически релевантных тест-системах (эмульсия легкоокисляемых липидов и эритроциты крови) является метиленбисфенол **12**, тогда как наибольшая антирадикальная активность в DPPH-тесте отмечена для производных, содержащих морфолинометильную, тиоморфолинометильную, бутиламинотетильную или октиламинотетильную группу (соединения **4**, **5**, **7a**, **8a**). Полученные данные обуславливают перспективу дальнейшего исследования фармакологической активности упомянутых соединений.

Детально с результатами исследования можно ознакомиться в работе [1].

Список литературы

1. Buravlev E. V., Shevchenko O. G., Suponitsky K. Yu. Synthesis and antioxidant capacity of some derivatives of sesamol at the C-6 position // Chemistry & Biodiversity. 2021. Vol. 18, Issue 6. DOI: 10.1002/cbdv.202100221

УДК 615.074

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА ДЛЯ ЦЕЛЕЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ И ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ТИОФАНА И ТИОФАНА-М

Т. Г. Шинко¹, С. В. Терентьева¹, С. Е. Ягунов², О. И. Просенко^{2,3}

¹Новосибирский государственный медицинский университет
Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

³Новосибирский институт антиоксидантов,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. Разработаны и валидированы аналитические методики для стандартизации перспективных антиоксидантов «Тиофан» и «Тиофан-М», а также биоаналитическая методика определения «Тиофана-М» в сыворотке крови методом вольтамперометрии.

Ключевые слова: тиофан, тиофан-м, стандартизация, фармакокинетика, вольтамперометрия.

Антиоксиданты являются признанным средством профилактики и комплексной терапии атеросклероза, ишемической болезни сердца, опухолевых новообразований и некоторых других заболеваний [1]. Биологическая антиоксидантная активность «Тиофана» и «Тиофана-М», а также цитопротекторный, гепатопротекторный, противовоспалительный, гемореологический эффекты, превосходящие в некоторых случаях эффекты известных лекарственных антиоксидантов со схожей химической структурой (пробукол, ионол) были показаны в предыдущих исследованиях [2, 3]. Для проведения дальнейших доклинических и клинических испытаний и возможной регистрации объектов исследования в качестве лекарственных средств необходима разработка Проектов Нормативных документов с методиками, позволяющими проводить выпускающий контроль качества, а также создание биоаналитических методик для фармакокинетических исследований.

Стандартный проект фармакопейной статьи/Нормативной документации включает в себя исследование лекарственной субстанции по показателям «описание», «растворимость», «подлинность», «примеси», «количественное определение» и некоторым физическим показателям. В соответствии с проектом мы остановили свой выбор на фармакопейных методах, позволяющих адекватно и достоверно оценить качество испытуемого образца по указанным показателям. Каждая разработанная методика была валидирована согласно требованиям ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик», статистическая обработка результатов проведена в соответствии с требованиями ОФС.1.10013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

Для установления показателя «Подлинность» были разработаны качественные реакции на «Тиофан» и «Тиофан-М» с концентрированной серной кислотой, с нитропруссидом натрия, а также выбраны условия получения УФ-спектров с соответствующими характеристиками («Тиофан»: $\lambda_{\max}=(277 \pm 2)$ нм и $\lambda_{\min}=(245 \pm 2)$ нм, «Тиофан-М»: $\lambda_{\max}=(260 \pm 2)$ нм и $\lambda_{\min}=(240 \pm 2)$ нм), получены стандартные ИК-спектры.

Для оценки содержания примесей была валидирована ВЭЖХ-УФ методика (Колонка – ZORBAX SB-C18, 5 мкм, 150 × 4,6 мм; Температура колонки – 40 °С; Скорость потока – 2 мл/мин; Детектор – спектрофотометрический, 278 нм; Режим элюирования – изократический; Подвижная фаза – ацетонитрил («Тиофан»)/ацетонитрил : вода для хроматографии 95 : 5 («Тиофан-М»)), позволяющая оценить содержание родственных примесей, оставшихся в субстанции после очистки, либо появляющихся в процессе хранения [4].

Количественное определение субстанций как первичных стандартов проводится методом титрования. Ввиду экранирования фенольной группы в структуре «Тиофана» и «Тиофана-М», выбран метод меркуриметрии, основанный на способности сульфидной группы исследуемых веществ образовывать комплексные соединения с катионами Hg^{2+} [5].

Результаты валидации указанных методик соответствуют критериям приемлемости.

В качестве основы для создания биоаналитической методики определения «Тиофана-М» в сыворотке крови была выбрана вольтамперометрия, поскольку она обладает такими важными для биоаналитического метода характеристиками, как высокая чувствительность, специфичность, экспрессность. В качестве рабочего электрода выбрали ртутно-пленочный, электрод сравнения – $Ag / AgCl$ (3 М KCl), фоновый электролит – 4 мл этанола : 6 мл 2 М $NaOH$, дифференциально-импульсная форма развертки потенциала. Пробоподготовку проводили путем осаждения белков сыворотки крови ацетоном в соотношении 2:1. Содержание определяемого компонента в г/мл рассчитывали с использованием программного обеспечения «VA Lab Tх» на основании сравнения с раствором стандартного образца [6].

По результатам проведенных исследований были составлены Проекты Нормативной документации для субстанции-порошка «Тиофана» и «Тиофана-М». Разработанная биоаналитическая методика после валидации была применена для оценки основных фармакокинетических параметров «Тиофана-М» на крысах при однократном внутрижелудочном введении.

Список литературы

1. *Трегубова И. А., Косолапов В. А., Спасов А. А.* Антиоксиданты: современное состояние и перспективы // Успехи физиологических наук. 2012. Т. 43, № 1. С. 75–94.
2. *Просенко А. Е., Терах Е. И., Горох Е. А.* Синтез и исследование антиокислительных свойств бис-[ω -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкил]сульфидов // Журнал прикладной химии. 2003. Т. 76, № 2. С. 256–260.
3. *Плотников М. Б., Просенко А. Е., Смольякова В. И.* и др. Синтез и антиокислительная активность 3,5-диметил-4-гидроксибензилтиододекана // Химико-фармацевтический журнал. 2010. Т. 44, № 3. С. 65–67.
4. *Шинко Т. Г., Терентьева С. В., Ягунов С. Е.* и др. Определение примесей в перспективных антиоксидантах бис-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфиде и додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфиде // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11, № 1. С. 86–92.

5. Шинко Т. Г., Терентьева С. В., Ягунов С. Е. и др. Разработка методик количественного определения нового антиоксиданта додецил(3,5-диметил-4- гидроксibenзил) сульфида // Медицина. 2021. Т. 9, № 3. С. 99–110.

6. Шинко Т. Г., Терентьева С. В., Просенко О. И. и др. Разработка биоаналитической методики определения нового антиоксиданта вольтамперометрическим методом // Фарма- ция. 2021. Т. 70, № 8. С. 12–18.

УДК 577.3

ВЛИЯНИЕ ФОСФОЛИПИДОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ ОКИСЛЕНИЯ ПРИРОДНЫМИ И СИНТЕТИЧЕСКИМИ АНТИОКСИДАНТАМИ

Л. Н. Шишкина, Л. И. Мазалецкая, Н. И. Шелудченко
Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. Выявлен сложный механизм влияния фосфолипидов на эффективность ингибирования процессов окисления синтетическими и природными антиоксидантами.

Ключевые слова: процессы иницированного и автоокисления, лецитин, фосфатидилхолин, флавоноиды, α -токоферол, изоборнилфенолы, синтетические монофенолы.

Обобщены результаты влияния природных фосфолипидов (ФЛ) на эффективность ингибирующего действия 15 синтетических и природных антиоксидантов (АО) в зависимости от структуры и кинетических параметров АО в реакции со свободными пероксильными радикалами и состава ФЛ. L, α -Фосфатидилхолин (ФХ) из желтков куриных яиц (Sigma, USA) и 10%-ный этанольный раствор соевого лецитина (БИОЛЕК, Украина) использовали в качестве препаратов природных липидов. Оценку реакционной способности АО проводили на следующих модельных системах: реакции иницированного окисления этилбензола и метилолеата (кинетическая область окисления), а также реакция автоокисления метилолеата в тонком слое при свободном доступе воздуха (диффузионная область окисления). Установлено, что добавки ФЛ в большинстве случаев приводят к изменению антирадикальной активности АО и времени торможения процесса окисления. Методами УФ- и ИК-спектроскопии установлено взаимодействие фенольных АО с ФЛ, которое протекает с участием ОН-групп АО. Показано, что доля ФЛ в образовании комплексов с АО зависит от структуры АО и природы ФЛ. Для ряда антиоксидантов пока-

зано, что наблюдаемая степень изменения в дифференциальных УФ-спектрах поглощения смесей, свидетельствующая о взаимодействии компонентов смеси, коррелирует с константами скорости реакции антиоксидантов со свободными радикалами (k_7).

Установлено, что при слабом взаимодействии компонентов и относительно невысоких значениях k_7 , ФЛ практически не влияют на процесс ингибированного окисления метилолеата (2-изоборнил-оксифенол – ТФ-1 и 2-изоборнил-фенол – ТФ-6). При переходе к другому субстрату окисления – этилбензолу, пероксильные радикалы которого более активны в реакции с АО, для ТФ-6 наблюдается снижение эффективности ингибирования. Снижение эффективности ингибирующего действия при добавлении ФЛ было зарегистрировано для большинства изученных АО, для которых в условиях проведения эксперимента сохраняется линейная зависимость величины периода индукции (τ) от начальной концентрации АО, то есть вклад побочных реакций в процесс окисления незначительный.

Наиболее заметное снижение эффективности ингибирования в присутствии ФЛ наблюдали для АО, содержащих несколько ОН-групп в молекуле и характеризующихся относительно высокими значениями величин констант скорости k_7 . К ним относятся природные АО – кверцетин и дигидрокверцетин, а также полифенолы с изоборнильными заместителями с различным (*o*- и *m*-) взаимным расположением ОН-групп.

В том случае, если образующиеся из АО радикалы активны в побочных реакциях, приводящих к снижению эффективности ингибирования, влияние ФЛ оказывается более сложным. Так, в реакциях инициированного окисления наряду с увеличением начальной скорости, обусловленным снижением реакционной способности ОН-групп за счет их взаимодействия с ФЛ, наблюдается некоторое увеличение периода индукции. Это может быть связано с тем, что образующиеся из АО радикалы, так же как и исходная молекула АО, взаимодействуют с ФЛ, в результате чего снижается их активность в побочных реакциях. Среди изученных АО подобное влияние лецитина на эффективность ингибирования наблюдали для α -токоферола, 4-метоксифенола и 2-изоборнил-4-метилфенола. В том случае, если реакции окисления протекают в режиме автоокисления и наблюдается отклонение от линейной зависимости периода индукции от начальной концентрации АО, добавки ФЛ могут приводить к весьма заметному увеличению величины τ (синергический эффект), который наблюдается в смесях ФЛ с α -токоферолом и 2-изоборнил-4-метилфенолом.

При оценке влияния ФЛ на эффективность ингибирования окисления, помимо кинетических характеристик АО, важную роль играют полярность среды и способность ФЛ к спонтанной агрегации в различных средах. Являясь поверхностно-активными веществами, ФЛ в неполярных средах образуют обращенные мицеллы, а в полярных – прямые. Процесс спонтанной агрегации ФЛ является динамическим, нелинейно зависит от концентрации ФЛ, а также от их состава, поскольку препараты природных ФЛ из разных партий существенно различаются по соотношению фракций и содержанию ФЛ в составе общих липидов. Необходимо учитывать также и асимметричное расположение различных фракций ФЛ в мембранах. Это оказывает влияние на возможность взаимодействия ОН-групп АО с ФЛ, что приводит к изменению не только эффективности ингибирования процессов окисления, но и вызывает существенные изменения размеров сформированных ФЛ агрегатов в присутствии в системе АО разной структуры. Влияние различных АО на спонтанную агрегацию ФЛ и лецитина из партий, различающихся количественным соотношением фракций ФЛ и долей ФЛ в составе его общих липидов, подтверждено методом динамического рассеяния света. Установлено что разрушение внутримолекулярной водородной связи в молекуле АО (ТФ-1), а также резкое уменьшение размера сформированных ФЛ наноразмерных частиц в полярной среде увеличивает эффективность ингибирования АО процесса окисления (ТФ-1, ТФ-6, дигидрокверцетина и 2,4-диметил-6-изоборонилфенола).

Совокупность представленных данных свидетельствует о сложном механизме взаимодействия ФЛ, основных компонентов биологических мембран, с АО в зависимости от их структуры, полярности среды и скорости окислительных процессов в системе, что обуславливает необходимость дальнейших исследований и поиска модельных систем для адекватной первичной оценки перспективности вновь синтезируемых биологически активных веществ для практического использования.

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ НА ОСНОВЕ
ХАЛЬКОГЕНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
5 ГИДРОКСИ-2,3-ДИГИДРОБЕНЗОФУРАНОВ
И 6-ГИДРОКСИХРОМАНОВ**

С. Е. Ягунов¹, Н. В. Кандалинцева^{1,2}

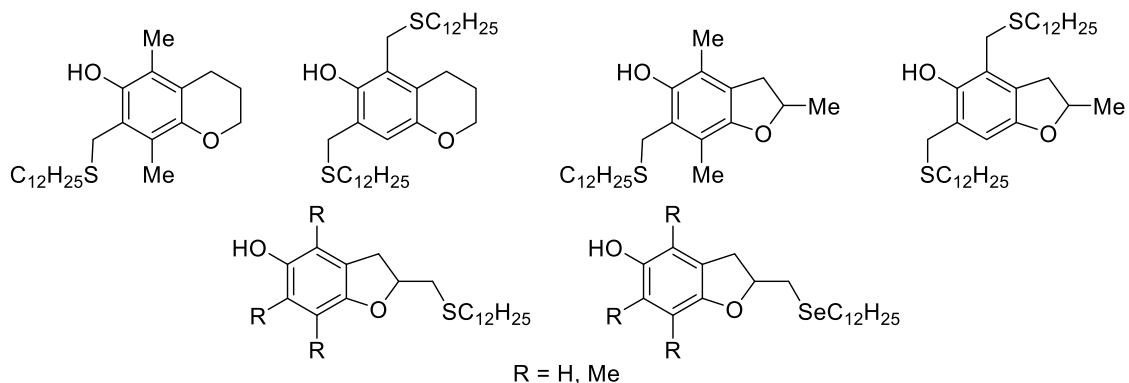
¹Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский институт антиоксидантов,
Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация. Предложены и успешно апробированы пути синтеза халькогенсодержащих аналогов α -токоферола – додецилтиометил- и/или додецилселенометилзамещенных 5-гидрокси-2,3-дигидробензофуранов и 6-гидроксихроманов. В условиях AIBN-инициированного окисления измерены константы скорости обрыва цепей окисления и стехиометрические коэффициенты ингибирования. На основе измеренных констант скорости по методу пересекающихся парабол рассчитаны величины энергий O–H-связи в молекулах полученных соединений.

Ключевые слова: 5-гидрокси-2,3-дигидробензофураны, 6-гидроксихроманы, полифункциональные антиоксиданты.

Хромановое ядро лежит в основе структур многих природных биологически активных соединений – токоферолов, флавоноидов, кумаринов. Высокая антиоксидантная активность и уникальные биологические свойства гидроксихроманов и, в частности, α -токоферола, делают 6-гидроксихроманы и их гомологи, 5-гидрокси-2,3-дигидробензофураны, перспективными прототипами для создания полифункциональных антиоксидантов. В настоящей работе синтезированы додецилтиометильные и додецилселенометильные производные 5-гидрокси-2,3-дигидробензофуранов и 6-гидроксихроманов следующих структур:



В модельной реакции AIBN-инициированного окисления стирола для синтезированных соединений измерены константы скорости взаимодействия с пероксидными радикалами (k_7) и стехиометрические коэффициенты ингибирования (f). На основе констант k_7 по методу пересекающихся парабол рассчитаны энергии связи O–H. Установлено, что в условиях термического автоокисления метилолеата селенсодержащие производные 5-гидрокси-2,3-дигидробензофурана по ингибирующей способности существенно превосходят свои серосодержащие аналоги и α -токоферол.

Н а у ч н о е и з д а н и е

СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ И АНТИОКСИДАНТЫ В ХИМИИ, БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Материалы всероссийской конференции с международным участием,
посвященной 75-й годовщине со дня рождения профессора
Александра Евгеньевича Просенко
(Новосибирск, 19–20 мая 2022 г.)

В авторской редакции
Компьютерная верстка – *И. Т. Ильюк*

Подписано в печать 30.11.2022. Формат бумаги 60×84/16.
Печать цифровая. Уч.-изд. л. 7,8. Усл. печ. л. 9,5. Тираж 300 экз.
Заказ № 138.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»
630126, Новосибирск, ул. Виллойская, 28
Тел.: 8(383)244-06-62, www.gio-nsru.ru
Отпечатано: ФГБОУ ВО «НГПУ»