

М. Г. Перевозкина

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ СИНЕРГИЗМА СЕРУСОДЕРЖАЩЕГО ФЕНОЛА СО-4 С МЕКСИДОЛОМ, α -ТОКОФЕРОЛОМ И ФОСФОЛИПИДАМИ

ГОУ ВПО "Тюменская государственная медицинская академия МЗ России"

В модельной системе инициированного окисления изучена антиоксидантная активность производного 3-гидроксипиридина — мексидола и серусодержащего экранированного фенола — СО-4 в сравнении с α -токоферолом и дибунолом. Установлен линейный характер зависимости ингибирующего действия от концентрации исследуемых веществ. Выявлена способность антиоксидантов разрушать и ингибировать накопление гидропероксидов. Впервые описаны эффекты совместного ингибирующего действия СО-4 с мексидолом, α -токоферолом и фосфолипидами.

Для стабилизации окисления пищевых и косметических масел, жировых основ фармпрепаратов все более широко используют синергические композиции, которые могут состоять из нескольких ингибиторов окисления, взаимно усиливающих действие друг друга, либо включать антиоксидант (АО) и вещество — синергист. Последний, как правило, не проявляет ингибирующего действия, но в его присутствии эффективность ингибитора значительно возрастает (фосфолипиды). Ассортимент нетоксичных антиоксидантов в последнее время значительно увеличивается. Несмотря на широкое применение производных 3-гидроксипиридина: мексидола и эмоксипина в клинической практике, где их использование давало хороший лечебный эффект, механизм антиоксидантного действия этих соединений оставался малоизученным [1–3]. Серусодержащие фенолы вызывают также большой интерес, благодаря их способности эффективно тормозить окисление по нескольким механизмам [4–6]. В институте органической химии СО РАН (Новосибирск) синтезирован серусодержащий СО-4 (бис-[-3-(3'5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропил]дисульфид). Установлено, что вещество не обладает местным и общетоксическим действием, не оказывает влияния на эмбриогенез и развитие потомства, что позволяет использовать его в лечебной практике [7].

В связи с этим целью настоящей работы являлось исследование антирадикальной (АРА) и антиоксидантной активности (АОА) производного 3-гидроксипиридина — мексидола, а также нового серусодержащего соединения СО-4 в сравнении с известными ингибиторами, изучение перспектив совместного применения различных классов антиоксидантов в качестве дополнительных средств неспецифической терапии многих заболеваний, а также для стабилизации окисления модельных и природных ненасыщенных липидов.

Материалы и методы исследования

Антирадикальную активность соединений тестировали в системе инициированного окисления этилбензола методом хемиллюминесценции (ХЛ) [8]. Ингибирующее действие изучали с использованием в качестве модельных субстратов метилолеата (МО). Процесс

инициировали за счет термического разложения при 60 °С азобисизобутиронитрила (АИБН), используемого в концентрации 3×10^{-3} М, скорость инициирования в условиях экспериментов составляла $4,2 \times 10^{-8}$ М \times с $^{-1}$. Фиксировали кинетику поглощения кислорода в манометрических установках типа Варбурга [9]. Действие ингибиторов оценивали по величине антиоксидантной активности, количественно определяемой по формуле $AOA = (\tau_i - \tau_s) / \tau_s$, где τ_s и τ_i — периоды индукции окисления субстрата в отсутствие и в присутствии исследуемого АО соответственно, сравнивали с действием ингибитора, принятого за стандарт, используя отношение $\tau_i / \tau_{реп}$, где $\tau_{реп}$ — период индукции реперного ингибитора. Кинетику накопления гидропероксидов изучали методом обратной йодометрии при аутоокислении МО при 60 °С в среде хлорбензола. В качестве реперных ингибиторов использовали α -токоферол (α -ТФ) и дибунол, при этом концентрации АО были сравнимыми. Эффективность совместного ингибирующего действия смеси количественно характеризовали абсолютным значением разности ($\Delta\tau$) периодов индукции окисления МО в присутствии композиции АО (τ_Σ) и простой суммы индивидуальных компонентов ($\Sigma\tau_i$) (аддитивное действие) ($\Delta\tau = \tau_\Sigma - \Sigma\tau_i$), либо выражали в относительных единицах — $(\Delta\tau / \Sigma\tau_i) \times 100\%$.

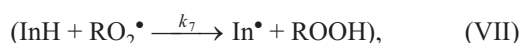
В работе были использованы α -ТФ (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-фитилхроман) и дибунол (1-гидрокси-2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилбензол) (Serva, Германия). В качестве субстрата окисления использовали МО, синтезированный в НИОХ СО РАН, дважды очищали вакуумной перегонки в токе аргона при 105 °С. Чистоту фосфолипидов (яичного фосфатидилхолина) определяли ТСХ. Мексидол синтезирован в Институте биохимической физики (ИБХФ) им. Н. М. Эмануэля РАН. СО-4 синтезирован в Институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. Чистоту антиоксидантов исследовали УФ- и ИК-спектроскопией, высокоэффективной жидкостной хроматографией на хроматографе Милихром А-02, имеющем спектрофотометрический детектор — двухлучевой УФ-спектрофотометр и колонку Nucleosil 100–5. При регистрации хроматограмм использовался режим

градиентного элюирования с использованием воды, метанола и ацетонитрила. Скорость подачи: 100 мкл/мин. Объем кюветы 1,2 мкл. Содержание основного антиоксиданта составляло не менее 99,9 %.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены формулы исследуемых соединений. Мексидол представляет собой сукцинат 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина. В структуре СО-4 дисульфид зеркально удален цепочкой из трех углеводородных атомов от ароматической системы (табл. 1).

Методом ХЛ была определена величина константы элементарной реакции АО с пероксильными радикалами k_7 и f -фактор ингибирования, показывающий количество свободных радикалов, реагирующих с молекулой ингибитора (реакция 7, согласно общепринятой схемы):



где InH — ингибитор, In[•] — радикал ингибитора.

В этих же условиях установлены показатели для α -ТФ и дибунола. Показано, что вещества проявляют высокую антирадикальную активность. Величина константы скорости реакции k_7 оказалась сравнимой для СО-4 и дибунола и составляла $1,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$ и $1,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$ соответственно. Для мексидола константа скорости реакции k_7 составляла

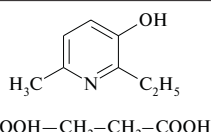
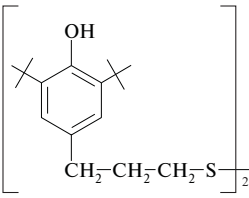
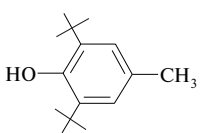
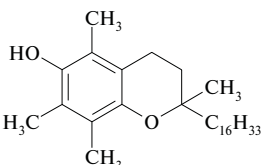
$2,8 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$, что соответствует литературным данным [10]. Для α -ТФ величина k_7 составляла $3,6 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$ и превышала в 250 раз константу скорости реакции k_7 для СО-4 и дибунола. Стехиометрический коэффициент ингибирования f для СО-4 близок к 4 ($f = 3,8$), для мексидола, дибунола и α -ТФ он равняется 2 (табл. 1). Таким образом, на молекуле СО-4 погибают в среднем 4 свободных радикала. Высокое значение f обусловлено наличием в молекуле двух реакционных центров, взаимодействующих независимо друг от друга.

Было показано, что все исследуемые АО увеличивают периоды индукции окисления модельного субстрата МО. На рис. 1. приведены кинетические кривые окисления МО в присутствии равных концентраций различных АО. Видно, что наклон кинетических кривых по сравнению с контролем незначительно увеличивается. Особенностью ингибирующего действия СО-4 и мексидола является существенное снижение значения максимальной скорости окисления по сравнению с контролем. Так, при концентрации АО $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ скорость окисления уменьшается в 1,3 раза в присутствии СО-4 и в 8,3 раза с добавками мексидола. Для α -ТФ и дибунола этого феномена не наблюдается. Можно полагать, что СО-4 и производное 3-гидрокси-пиридина способны разрушать гидропероксиды.

Для проверки этой гипотезы нами исследовалась кинетика накопления гидропероксидов при аутоокислении МО. В определенный момент в достаточно

Таблица 1

Кинетические характеристики АО различного химического строения

№ п/п	Название АО	Формулы АО	$k_7 \times 10^{-4},$ $\text{M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$	f	$\tau_{\text{инд. мин}}$ $C_{\text{АО}} = 2 \times 10^{-4},$ M^*	АОА = $(\tau_i - \tau_s)/\tau_s^*$
I	Мексидол (3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат)		2,80	2,0	110	3,2
II	СО-4 (бис-[3-(3',5'-ди- <i>tert</i> -бутил-3-4'-гидроксифенил)пропил]дисульфид)		1,30	3,8	240	8,2
III	Дибунол (2,6-ди- <i>tert</i> -бутил-4-метилфенол)		1,40	2,0	190	6,3
IV	α -токоферол (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-фитилхроман)		360,00	2,0	160	5,2

$p \leq 0,05$

* — условия окисления приведены в подписях к рис. 1.

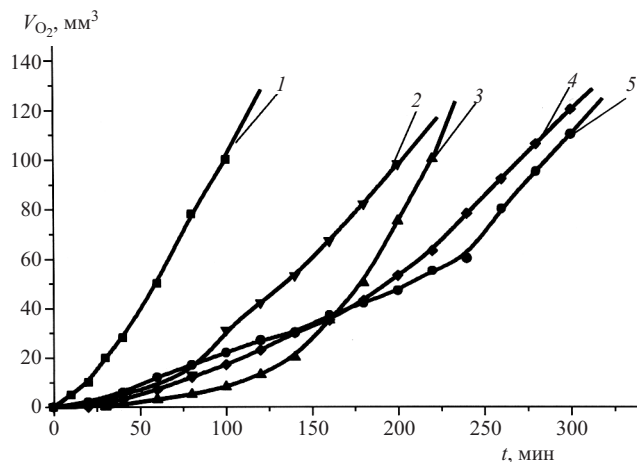


Рис. 1. Кинетические кривые поглощения кислорода МО в среде хлорбензола в присутствии АО: 1 — контроль, 2 — мексидол, 3 — α -ТФ, 4 — дибунол, 5 — СО-4. $C_{(АО)} = \text{const} = 1 \times 10^{-4} \text{ M}$, $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$, $T = 60^\circ \text{C}$.

окисленный субстрат, содержащий уровень пероксидов 0,38 г $J_2/100$ г липидов, вводили АО в концентрации $2 \times 10^{-4} \text{ M}$ (рис. 2.). Было установлено, что СО-4 и мексидол разрушают гидропероксиды на 44,4 и 19,7 % соответственно.

Таким образом, благодаря своей гибридной структуре АО действуют по двум механизмам — уничтожают пероксильные радикалы и разрушают гидропероксиды молекулярным путем.

В последние годы показано, что для ряда природных АО прямая корреляция между периодами индукции и концентрацией проявляется лишь в области малых доз, с ростом их концентрации возможно снижение эффективности [9, 11 – 14]. В связи с этим для исследуемых АО считали важным изучить характер изменения величины периодов индукции от содержания АО в субстрате.

Изучение ингибирующего действия АО проводили в широком диапазоне концентраций. Было показано,

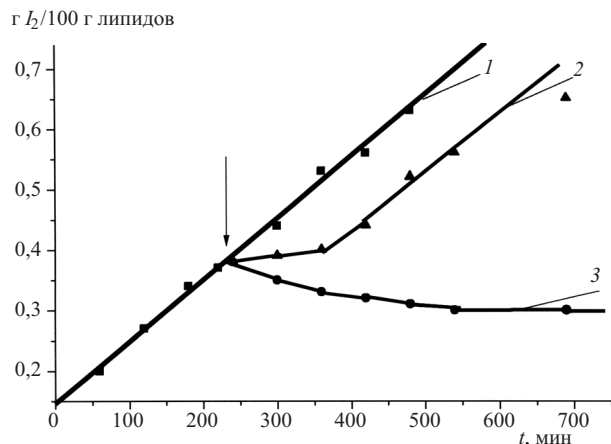


Рис. 2. Кинетика разрушения гидропероксидов при аутоокислении МО в присутствии равных концентраций АО: 1 — контроль, 2 — мексидол, 3 — СО-4. Стрелкой показан вброс АО. $C_{(АО)} = \text{const} = 2 \times 10^{-4} \text{ M}$, $T = 60^\circ \text{C}$.

что для дибунола, СО-4 и мексидола величина периодов индукции возрастает прямо пропорционально их концентрации в модельной системе, тогда как для α -ТФ эта зависимость носит экстремальный характер, описанный в литературе [9] и воспроизведенный в нашей работе (рис. 3.). Максимум кривой в условиях проводимых нами экспериментов отмечается при концентрации $2,5 \times 10^{-3} \text{ M}$. Антиоксидантная активность мексидола соизмерима с эффективностью α -ТФ. Из рис. 3. видно, что в равных концентрациях СО-4 обеспечивает более высокие периоды торможения, чем дибунол и α -ТФ. Таким образом, удаление дисульфидной группы от бензольного кольца, отсутствие π - ρ -сопряжения увеличивает действие АО. Вероятно, различные фрагменты молекулы действуют по разным механизмам.

Синтетические АО широко используются для стабилизации систем, содержащих уже природные ингибиторы, например α -ТФ. Поэтому следующим этапом было

Таблица 2

Зависимость величины синергического эффекта от концентрации α -токоферола и СО-4, субстрат окисления МО, $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$, $T = 60^\circ \text{C}$

№ п/п	$C(АО) \times 10^{-4}, \text{ M}$	$\tau_{\text{инд}} \text{ АО, мин}$	$\tau_{\text{алд}}, \text{ мин}$	$\Sigma \tau_j, \text{ мин}$	$\Delta \tau, \text{ мин}$	$(\Delta \tau / \Sigma \tau_j) \times 100 \%$
$C(\text{СО-4}) = \text{const} = 1 \times 10^{-4} \text{ M}$, $\tau_{\text{инд}} = 130 \text{ мин}$						
1	0,25	60	230	190	40	17,4
2	2,50	160	510	290	220	76
3	5,00	350	970	480	490	102
4	7,50	450	1200	580	620	107
5	10,00	600	1210	730	480	66
6	15,00	800	980	930	50	5,4
$C(\alpha\text{-ТФ}) = \text{const} = 2,5 \times 10^{-4} \text{ M}$, $\tau_{\text{инд}} = 160 \text{ мин}$						
1	0,10	75	280	235	45	19
2	1,00	130	510	290	220	76
3	2,00	240	710	400	310	78
4	4,00	500	870	660	210	32
5	6,00	760	710	920	210	-23
6	8,00	900	690	1060	370	-35

$p \leq 0,05$.

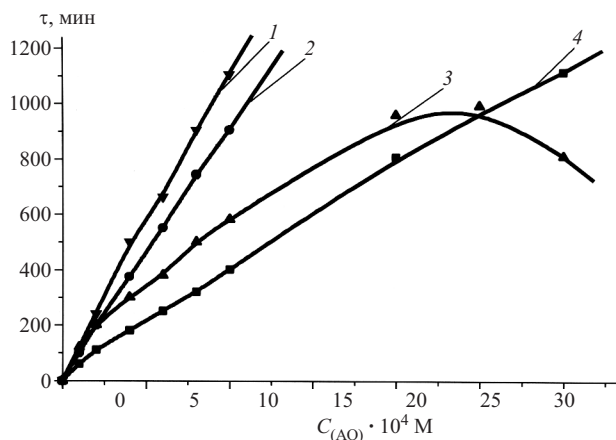


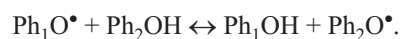
Рис. 3. Зависимость периодов индукции от концентрации АО: 1 — СО-4, 2 — дибунол, 3 — α -ТФ, 4 — мексидол. $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$, $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$.

изучение механизма совместного действия СО-4 и α -ТФ, установление оптимальных их концентраций, обеспечивающих максимальный ингибирующий эффект.

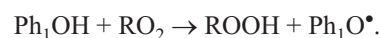
В связи с этим была изучена эффективность бинарной смеси в сравнении с их прогнозируемым аддитивным эффектом, проявляющимся при использовании АО порознь.

Изучена зависимость изменения величины эффекта синергизма от концентрации каждого из составляющих смесь компонентов. Так, оптимальная область концентраций СО-4 соответствует интервалу $(1,5 - 2,0) \times 10^4 \text{ M}$. При этих концентрациях СО-4 обеспечивает наибольший синергический эффект (65 – 68 %). Величина синергизма увеличивается с ростом концентрации α -ТФ в смеси (рис. 4, а, табл. 2).

Механизм совместного действия бинарной смеси, вероятно, сводится к следующему: α -ТФ-фенол имеет высокое значение константы скорости k_7 (Ph_1OH), антирадикальная активность пространственно затрудненного СО-4 (Ph_2OH) существенно ниже. При окислении α -ТФ образуются активные токофероксильные радикалы [15 – 17], а при окислении экранированных фенолов – неактивные феноксилы [18 – 20]. На первых стадиях окисления преимущественно расходуется более сильный ингибитор, образующиеся токофероксильные быстро обмениваются водородом с экранированным фенолом по реакции:



Восстановленная форма более активного АО способна вновь обрывать цепи окисления по реакции:



Феноксилы $\text{Ph}_2\text{O}^\bullet$ малоактивны и в дальнейшем цепном процессе практически не участвуют.

Впервые была изучена эффективность совместного действия бинарных смесей СО-4 и мексидола. Установлено, что оптимальная область концентраций СО-4 соответствует интервалу $(1 - 5) \times 10^{-4} \text{ M}$ (рис. 4, б), для мексидола — концентрации $(2 - 20) \times 10^{-4} \text{ M}$ (табл. 3). При этих уровнях СО-4 и мексидола обеспечивается наибольший синергический эффект (50 %). Приведенные данные показывают, что экранированные фенолы образуют высокоэффективные синергические смеси с производными гидроксипиридина.

Механизм эффектов синергизма сводится, по всей вероятности, к следующему. В состав синергической композиции входит мексидол, представляющий собой

Таблица 3
Зависимость величины синергического эффекта от концентрации АО в смесях СО-4 и мексидола, субстрат окисления МО. $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$, $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$

№ п/п	$C(\text{АО}) \times 10^{-4}, \text{ M}$	$\tau_{\text{инд}} \text{ АО, мин}$	$\tau_{\text{адл}}, \text{ мин}$	$\Sigma \tau_i, \text{ мин}$	$\Delta \tau, \text{ мин}$	$(\Delta \tau / \Sigma \tau_i) \times 100\%$
$C(\text{СО-4}) = \text{const} = 1 \times 10^{-4} \text{ M}, \tau_{\text{инд}} = 130 \text{ мин}$						
1	1,0	60	190	270	80	42,1
2	2,0	110	240	360	120	50,0
3	5,0	220	350	540	190	54,3
4	7,0	280	410	680	270	65,9
5	8,0	320	450	710	260	57,8
6	10,0	400	530	840	310	58,5
7	16,0	650	780	1230	450	57,7
8	20,0	800	930	1460	530	57,0
9	25,0	950	1080	1680	600	55,6
10	30,0	1100	1230	1910	680	55,3
11	35,0	1300	1430	2210	780	54,6
$C(\text{мексидол}) = \text{const} = 1 \times 10^{-4} \text{ M}, \tau_{\text{инд}} = 60 \text{ мин}$						
1	0,5	80	140	160	20	14,2
2	1,0	130	190	270	80	42,1
3	2,0	240	300	430	130	43,3
4	4,0	500	560	740	180	24,3
5	5,0	580	640	720	80	11,1
6	7,0	800	860	790	- 70	- 8,9
7	10,0	1100	1160	980	- 180	- 18,4

$p \leq 0,05$.

АО с относительно высоким значением константы скорости реакции k_7 (Ph_3OH) и пространственно затрудненный АО (Ph_2OH) (СО-4), антирадикальная активность которого в 2 раза ниже по сравнению с мексидолом. При окислении мексидола образуются достаточно активные радикалы, а при окислении СО-4 — неактивные феноксила [20]. На начальных стадиях окисления преимущественно расходуется более активный АО, но образующиеся при его окислении радикалы быстро обмениваются водородом с экранированным фенолом по реакции, равновесие которой сильно смещено вправо:



Таким образом происходит регенерация активной формы мексидола.

Как было показано выше, эффект синергизма для смесей мексидола с серусодержащим пространственно-затрудненным фенолом СО-4 усиливается благодаря способности данных АО разрушать гидропероксиды без образования свободных радикалов, исключая дополнительный путь расходования АО в реакции с алкоксильными радикалами.

Эффективность ингибирования, соответствующая максимальному действию смесей, может быть достигнута при использовании индивидуального мексидола при концентрациях, в 2,5 раза больших, чем в синергической композиции.

В настоящей работе изучено действие фосфолипидов (ФЛ) в композиции с ингибитором окисления — СО-4. Действие изучаемой смеси сравнивалось с эффектом реперных АО (дибунола и α -ТФ), эффект синергизма которых с ФЛ был установлен ранее [9]. Совместное действие АО с ФЛ сравнивалось с антиоксидантным эффектом индивидуальных компонентов, составляющих смесь. Известно, что ФЛ не ингибируют процесс окисления, но могут выступать в качестве синергистов для антиоксидантов.

В табл. 4 приведены кинетические параметры поглощения кислорода МО в присутствии АО и их смесей с ФЛ. При сопоставлении периодов индукции видно, что смесь ФЛ и АО более эффективна, чем индивидуальные АО. Наблюдалось увеличение периодов индукции (τ) и уменьшение максимальной скорости окисления ($W_{\text{O}_2, \text{max}}^{-1}$).

Для смесей АО и ФЛ выполнялись соотношения, свидетельствующие о синергизме: $\tau_i < \Sigma(\tau_i + \tau_{\text{ФЛ}})$, где τ_i и $\Sigma(\tau_i + \tau_{\text{ФЛ}})$ — периоды индукции окисления МО в присутствии АО и смеси АО + ФЛ соответственно;

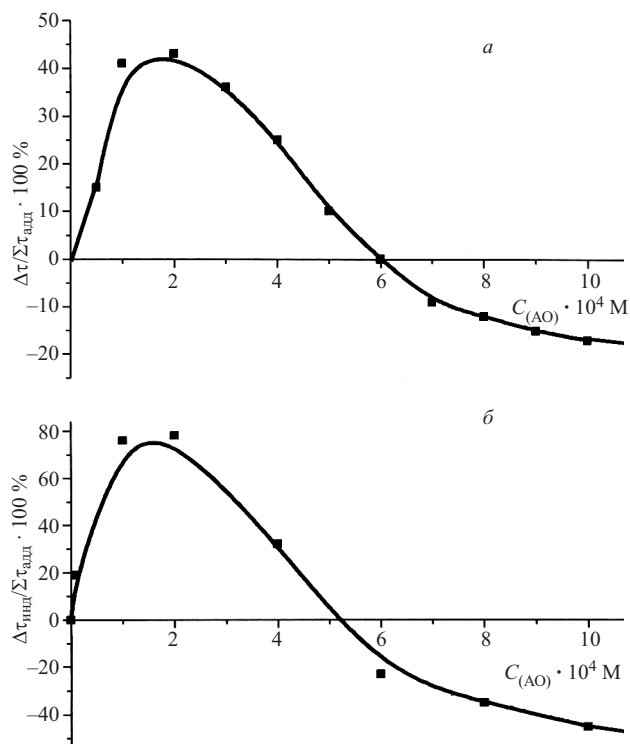


Рис 4. Зависимость эффекта синергизма от концентрации СО-4 в композиции: а) α -ТФ + СО-4. $C_{(\alpha\text{-ТФ})} = \text{const} = 2,5 \times 10^{-4} \text{ M}$, $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$, $T = 60^\circ \text{C}$; б) мексидол + СО-4. $C_{(\text{АО})\text{мексидола}} = \text{const} = 1 \times 10^{-4} \text{ M}$. $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$, $T = 60^\circ \text{C}$.

$$W_{\text{O}_2}^{-1} > \Sigma(W_{\text{O}_2}^{-1} + W_{\text{O}_2\text{ФЛ}}^{-1}),$$

где $W_{\text{O}_2}^{-1}$ и $\Sigma(W_{\text{O}_2}^{-1} + W_{\text{O}_2\text{ФЛ}}^{-1})$ — скорости окисления МО в присутствии АО и смеси АО + ФЛ соответственно.

Была исследована зависимость изменения величины эффекта синергизма от концентрации ФЛ в смеси. Указанная зависимость приведена на рис 5, а. Как видно из рис. 5, а, характер кривых для всех исследуемых АО однотипен. В области $(0 - 3) \times 10^{-3} \text{ M}$ действие смеси увеличивается прямо пропорционально концентрации, затем в диапазоне $(3 - 5) \times 10^{-3} \text{ M}$ сохраняется плато эффективности, дальнейший рост количества ФЛ приводит к постепенному уменьшению величины синергизма.

Вероятно, систему неферментативной защиты липидов от окисления представляют не только собственно АО, но и синергисты, роль которых выполняют ФЛ.

Таблица 4
Кинетические характеристики окисления метилолеата в присутствии смесей АО и ФЛ $C_{\text{АО}} = 2 \times 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{ФЛ}} = 5 \times 10^{-4} \text{ M}$, $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$, $T = 60^\circ \text{C}$

Название АО	$\tau_{\text{инд}}$, мин	τ_{Σ} , мин смеси	$W_{\text{max}} \times 10^{-7}$ $\text{M} \times \text{c}^{-1}$ АО	$W_{\text{max}} \times 10^{-7}$ $\text{M} \times \text{c}^{-1}$ смеси	$\Delta\tau$, мин	$(\Delta\tau/\Sigma\tau_i) \times 100\%$
α -ТФ	160	200	6,50	6,00	40	25,0
СО-4	240	300	12,10	4,35	60	20,9
Дибунол	190	210	6,30	5,80	20	9,5

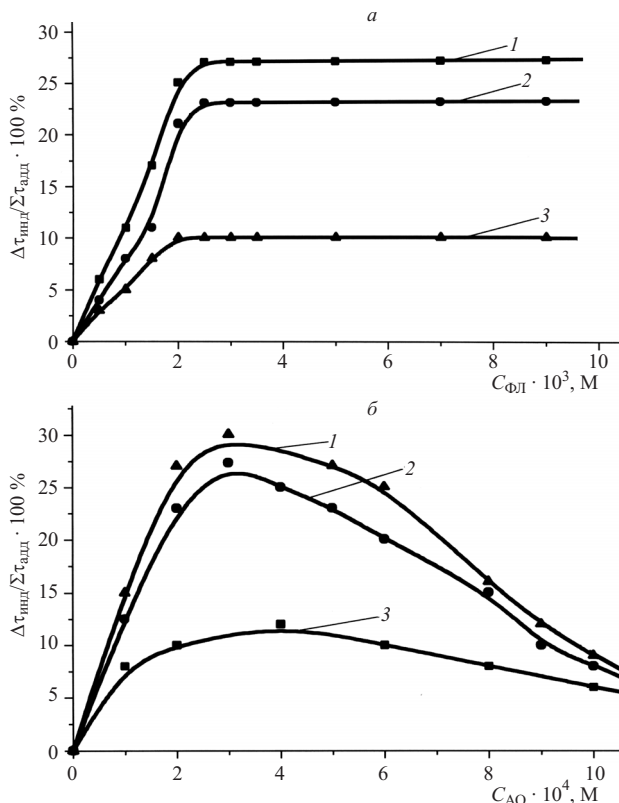


Рис. 5. а) Зависимость периодов индукции в синергических композициях различных АО с ФЛ от концентрации ФЛ: 1 — α -ТФ, 2 — СО-4, 3 — дибунол. $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$, $C_{\text{АО}} = \text{const} = 2 \times 10^{-4} \text{ M}$, $T = 60^\circ \text{C}$; б) Зависимость эффекта синергизма в совместном действии ФЛ с различными АО от их концентрации: 1 — α -ТФ, 2 — СО-4, 3 — дибунол. $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$, $C_{\text{ФЛ}} = \text{const} = 5 \times 10^{-3} \text{ M}$, $T = 60^\circ \text{C}$.

На рис 5, б, показаны зависимости синергического эффекта композиций АО с ФЛ от концентрации АО. Установлено, что эффективность синергизма уменьшается в ряду: α -ТФ > СО-4 > дибунол. Таким образом, в присутствии одного и того же ФЛ величина эффекта синергизма определяется химической структурой ингибитора. При этом эффект максимален для неэкранированных фенолов и минимален для пространственно замещенных АО.

Механизм эффектов синергизма в совместном действии α -ТФ и ФЛ был изучен в работе [9]. Прямым методом было показано, что входящие в состав ФЛ полиненасыщенные жирные кислоты способствуют восстановлению активной фенольной формы α -ТФ. При этом снижается участие α -ТФ в побочной реакции 10 (общепринятая схема), приводящей к дополнительному инициированию процесса. Аминоспирты (этанолмин, холин), входящие в структуру ФЛ, могут разру-

шать гидропероксиды нерадикальным путем. Вследствие этого исключается еще один путь расходования α -ТФ в реакции с гидроксильными и алкоксильными радикалами, образующимися при гомолитическом разложении гидропероксидов.

Таким образом, синергические композиции имеют реальные перспективы широкого использования для сохранения свойств и увеличения сроков хранения биологически активных липидов, пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств.

Исследования поддержаны грантом РФФИ 02-04-49452 и грантом Интеграция высшего образования и фундаментальной науки И 0566/1653.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Голиков, А. Л. Овчинников, В. Ю. Полумисков и др., *Кардиология*, **7**, 50 – 53 (1990).
2. Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, *Хим.-фарм. журн.*, **17**(4), 412 – 428 (1982).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2000), сс. 315 – 317.
4. А. Е. Просенко, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Новосибирск (2000).
5. Н. В. Сорокина, А. С. Лапик, М. П. Долгих и др., *Изв. СО РАН, Сер. Биол. науки*, **1**(6), 123 – 128 (1987).
6. И. В. Сорокина, Л. Н. Попова, М. П. Долгих и др., в сб.: *Тез. докл. V международ. конф. "Биоантиоксидант"*, 18 – 20 ноября 1998, Москва (1998), сс. 173 – 174.
7. Н. К. Зенков, Н. В. Кандалинцева, В. З. Ланкин и др., *Фенольные биоантиоксиданты*, СО РАМН, Новосибирск (2003), сс. 235 – 318.
8. В. Я. Шляпинтох, О. Н. Карпунин, Л. М. Постников, *Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов*, Наука, Москва (1972), сс. 90 – 131.
9. Н. М. Сторожок, *Дис. докт. хим. наук*, Москва (1996).
10. Г. И. Клебанов, О. Б. Любичкий, О. В. Васильева и др., *Вопросы мед. химии*, **3**, 288 – 300 (2001).
11. В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Г. Г. Коновалова и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **128**(9), 314 – 316 (1999).
12. Н. М. Сторожок, И. В. Кутузова, *Хим.-фарм. журн.*, **29**(12), 37 – 41 (1995).
13. Н. М. Сторожок, И. В. Кутузова, *Вопросы мед. химии*, **42**(1), 15 – 21 (1996).
14. D. Albanes, *Am. J. Clin. Nutr.*, **69**(6), 1345 – 1355 (1999).
15. Е. Б. Бурлакова, С. А. Крашаков, Н. Г. Храпова, *Биол. мембраны*, **15**(2), 137 – 167 (1998).
16. S. Nagaoka and Y. Okauchi, and S. Urano, et al, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**(24), 8921 – 8924 (1990).
17. К. Mukai, Y. Okauchi, *Lipids*, **24**(11), 936 – 939 (1989).
18. Е. Т. Денисов, *Успехи химии*, **42**(3), 361 – 390 (1973).
19. Е. Т. Денисов, В. В. Азатян, *Ингибирование ценных реакций*, Черноголовка (1997), сс. 114 – 179.
20. В. А. Рогинский, *Фенольные антиоксиданты: реакционная способность и эффективность*, Наука, Москва (1984).

Поступила 25.10.04

SYNERGISM OF SULFUR-CONTAINING PHENOL (SO-4) AND MEXIDOL, TOCOPHEROL, AND PHOSPHOLIPIDS

M. G. Perevozkina

Tyumen State Medical Academy, Tyumen, 625023 Russia

The antioxidant activity of mexidol (a 3-hydroxypyridine derivative) and sulfur-containing sterically hindered phenol (SO-4) in an initiated oxidaiotn model system was compared to that of a-tocopherol and dibunol. A linear dependence of the inhibition activity on the concentration of the given substances is established. The antioxidants are capable of destroying hydroperoxides and inhibiting their accumulation. The joint inhibiting action of SO-4 with mexidol, a-tocopherol and phospholipids was observed for the first time.