

УДК 547.943.7/541.127/128.24/577.161.6

## КИНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ЭМОКСИПИНА, ОСАЛМИДА И ПАРАЦЕТАМОЛА

Перевозкина М.Г.

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

Изучены особенности антиоксидантного действия эмоксипина, осалмида и парацетамола в процессе каталитического и инициированного окисления липидных субстратов. Показано, что соединения действуют по двум механизмам: реагируют с пероксильными радикалами с константой скорости реакции  $k_1 = 0,61 \cdot 10^4 \text{ (M}\cdot\text{s)}^{-1}$  (эмоксипин),  $k_2 = 6,86 \cdot 10^4 \text{ (M}\cdot\text{s)}^{-1}$  (осалмид) и  $k_3 = 4,00 \cdot 10^4 \text{ (M}\cdot\text{s)}^{-1}$  (парацетамол), а также разрушают гидропероксиды на 20–75% с образованием молекулярных продуктов, снижают максимальную скорость окисления в 5–30 раз. Установлена высокая антиоксидантная активность парацетамола в безводной инициируемой среде и низкая в водно-липидной катализируемой среде. Показан идентичный механизм действия стационарного антиоксиданта дибунола при окислении липидных субстратов в растворе хлорбензола в присутствии  $3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  инициатора 2,2ϵ-азобисизобутиронитрила и водно-липидной системе в присутствии  $2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  хлорида меди (II),  $1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  цетилтриметиламмоний бромид. Рассчитана скорость инициирования в обеих системах, получены значения  $4,2 \cdot 10^{-8}$  и  $6,7 \cdot 10^{-5} \text{ M}\cdot\text{s}^{-1}$  в безводной и водно-липидной среде соответственно. Показано, что скорость окисления модельных субстратов в водно-липидной среде в 1000 раз выше, чем в безводной среде. Установлено, что а-токоферол проявлял слабую антиоксидантную активность при каталитическом окислении водно-липидных субстратов.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, а-токоферол, дибунол, эмоксипин, осалмид, парацетамол, пероксидное окисление, антиоксидантная активность

## KINETIC MODELS FOR TESTING THE ANTIOXIDANT PROPERTIES EMOXIPINE, OSALMID AND PARACETAMOL

Perevozkina M.G.

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

The features of the antioxidant effect of emoxipine, osalmid and paracetamol in the catalytic and initiated oxidation of lipid substrates. It is shown that the compounds of the oxidation effect by two mechanisms: a peroxy radicals react with the reaction rate constant  $k_1 = 0,61 \cdot 10^4 \text{ (M}\cdot\text{s)}^{-1}$  (emoxipine),  $k_2 = 6,86 \cdot 10^4 \text{ (M}\cdot\text{s)}^{-1}$  (osalmid) and  $k_3 = 4,00 \cdot 10^4 \text{ (M}\cdot\text{s)}^{-1}$  (paracetamol), as well as destroy hydroperoxides by 20–75%, to form the molecular products reduce the maximum oxidation rate at 5–30 times. The high antioxidant activity of paracetamol in anhydrous initiated by the environment and low in the water-catalyzed lipid environment. Shown is identical to the mechanism of action of stationary antioxidant BHT oxidation of lipid substrates in a solution of chlorobenzene in the presence of  $6 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  initiator of 2,2ϵ-azobisisobutyronitrile and the water-lipid system in the presence of  $2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  chloride copper (II),  $1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  cetyltrimethylammonium bromide. The calculated rate of initiation in both systems, the obtained values of  $4,2 \cdot 10^{-8}$  and  $6,7 \cdot 10^{-5} \text{ M}\cdot\text{s}^{-1}$  in the dry and water-lipid environment, respectively. It is shown that the rate of oxidation of model substrates in the water-lipid environment to 1000 times higher than in an anhydrous environment. Found that a-tocopherol exhibits a weak antioxidant activity in the catalytic oxidation of water-lipid substrates.

**Keywords:** antioxidants, a-tocopherol, BHT, emoxipine, osalmid, paracetamol, peroxide oxidation, antioxidant activity

Настоящая работа продолжает серию наших экспериментов [6, 7], посвященных тестированию ингибиторов окисления различного химического строения кинетическими методами. На сегодняшний день известно большое количество природных (убихиноны, токоферолы, каротиноиды, флавоноиды) и синтетических антиоксидантов (АО), имеющих несколько активных функциональных групп и обладающих комбинированным действием. Многие из них применяются для стабилизации пищевых продуктов, фармацевтических и косметических препаратов, полимеров, топлива, смазочных масел. В медицине уделяется большое внимание антиоксидан-

тотерапии как способу неспецифической коррекции широкого спектра заболеваний, сопровождающихся усилением свободно-радикального окисления липидов биомембран. Ведется целенаправленный поиск перспективных антиоксидантов из числа традиционных лекарственных препаратов с целью расширения спектра их фармакологического действия.

**Цель исследования** – тестирование антиоксидантной активности ряда лекарственных препаратов при различных способах инициирования в гомогенных и гетерогенных системах, в сравнении со стандартными антиоксидантами: дибунолом и а-токоферолом.

**Материалы и методы исследования**

Антиоксидантную активность (АОА) изучали волюмометрическим методом поглощения кислорода в модифицированной установке типа Варбурга при окислении этилолеата (ЭО) в присутствии  $1 \cdot 10^{-3}$  М цетилтриметиламмоний бромид (ЦТМАБ) в качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ), с добавками  $2 \cdot 10^{-3}$  М хлорида меди (II) в пробе при  $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ ,  $W_i = 6,7 \cdot 10^{-5} \text{ M} \cdot \text{c}^{-1}$ . Соотношение липидов и воды составляло 1:3, а общий объем пробы 4 мл. Разработанная нами кинетическая модель тестирования антиоксидантов, подбор концентраций катализатора и ПАВ описываются в работе [8]. Процесс окисления метилолеата (МО) в среде инертного растворителя хлорбензола инициировали за счет термического разложения  $3 \cdot 10^{-3}$  М 2,2ϵ-азобисизобутиронитрила (АИБН) в пробе при  $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ ,  $W_i = 4,2 \cdot 10^{-8} \text{ M} \cdot \text{c}^{-1}$ . В качестве критериев оценки антиоксидантных свойств соединений использовали – периоды индукции (t), начальные и максимальные скорости окисления ( $W_{\text{нач}}$ ,  $W_{\text{max}}$ ). Антиоксидантную активность, количественно определяемую по формуле  $\text{АОА} = \tau_i - \tau_s / \tau_s$ , где  $\tau_s$  и  $\tau_i$  – периоды индукции окисления субстрата в отсутствие и в присутствии исследуемого АО соответственно. Антирадикальную активность (АРА) соединений тестировали в си-

стеме инициированного окисления этилбензола хемиллюминесцентным методом (ХЛ) по известной методике [10]. Окисление инициировалось АИБН при  $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ ,  $W_i = 2,3 \cdot 10^{-8} \text{ M} \cdot \text{c}^{-1}$  [8]. Кинетику накопления гидропероксидов изучали при аутоокислении линолевой кислоты (ЛК) методом обратного йодометрического титрования в среде хлорбензола,  $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ .

**Результаты исследования и их обсуждение**

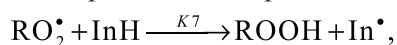
В медицине парацетамол используется как противовоспалительное, жаропонижающее и обезболивающее средство, соединение ингибирует фермент циклооксигеназу, тормозит образование простагландинов, участвующих в механизме возникновения гипералгезии и повышенной температуры [5]. Осалмид применяется как желчегонное средство [9]. Эмоксипин используется в офтальмологии как ретинопротектор, в последнее время применяется при лечении гипертонии и ишемической болезни сердца [2, 3, 4]. Формулы изучаемых соединений представлены в табл. 1.

**Таблица 1**

Химические формулы изучаемых антиоксидантов

Название АО	Формула
Парацетамол (N-(4-гидроксифенил)ацетамид)	
Осалмид (N-(4ϵ-гидроксифенил)-2-гидроксибензамид)	
Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина гидрохлорид)	
α-Токоферол (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-фитилхроман)	
Дибунол (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол)	

Методом хемилюминесценции в группе исследуемых соединений была оценена величина константы скорости реакции  $k_7$  фенолов с пероксильными радикалами [10]:



где InH – ингибитор окисления;  $\text{In}^\bullet$  – радикал ингибитора;  $\text{RO}_2^\bullet$  – пероксильный радикал. Стехиометрический фактор ингибирования  $f$ , показывающий количество свободных радикалов, реагирующих с молекулой ингибитора, для большинства изучаемых соединений был близок 2 (табл. 2).

**Таблица 2**

Значения константы скорости реакции антиоксидантов с пероксильными радикалами  $\text{RO}_2^\bullet$ ,  $W_i = 2,3 \cdot 10^{-8} \text{ M} \cdot \text{c}^{-1}$ ;  $C_{\text{AO}} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ;  $t = 60^\circ \text{C}$

№ п/п	Название АО	$K_7 \cdot 10^4, \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$	$f$
1	Парацетамол	4,00	2,4
2	Осалмид	6,86	2,4
3	Эмоксипин	0,61	2,0
4	а-Токоферол	360	2,0
5	Дибунол	1,40	2,0

При исследовании кинетики изменения интенсивности ХЛ в присутствии исследуемых соединений было установлено, что все АО оказывают ингибирующее действие на процесс окисления модельного субстрата. Показано, что наибольшую активность в реакции с пероксильными радикалами проявлял осалмид, константа скорости реакции  $k_7$  которого обусловлена акцепторным характером заместителя в пара-положении, наличием р-р-сопряжения между амидной группой и фенолом. АРА осалмида складывается из активности двух

гидроксильных групп, в парацетамоле донорный заместитель содержится в пара-положении. В эмоксипине в положениях 2 и 4 по отношению к гидроксилу расположены донорные алкильные заместители. Сравнение констант скорости реакции  $k_7$  исследуемых соединений и а-токоферола показывает, что основной природный АО более активен в реакции с пероксильными радикалами ~ в 360 раз.

Для доказательства механизма действия антиоксидантов изучали кинетику окисления липидного субстрата при различных условиях инициирования процесса. Кинетику окисления соединений в условиях каталитического окисления этилолеата изучали в широком диапазоне концентраций ( $1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-1} \text{ M}$ ). Осалмид проявлял высокую антиоксидантную активность по сравнению с парацетамолом и эмоксипином в соизмеримых концентрациях. На рис. 1 показаны типичные кинетические кривые (КК) окисления этилолеата в водно-липидной среде в присутствии осалмида. Установлено, что все исследуемые концентрации осалмида уменьшали начальную и максимальную скорости окисления в 2–5 раз по сравнению с контролем (табл. 3). Кинетические кривые окисления этилолеата с добавками парацетамола представлены на рис. 2. В изученном диапазоне концентраций парацетамола наблюдалось отсутствие периода полного торможения, но отмечалось снижение начальной и максимальной скоростей окисления по сравнению с контролем в 3–5 раз (табл. 3). Такой характер КК для парацетамола предполагает подавление антиоксидантных свойств фенольного гидроксила за счет образования хелатных комплексов с катионами меди (II) и проявление ингибирующего эффекта только за счет амидной группы.

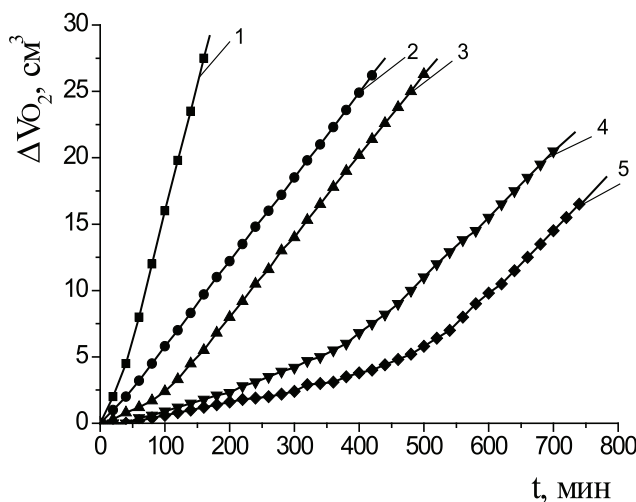


Рис. 1. Кинетика окисления этилолеата в водно-липидной среде в присутствии добавок осалмида,  $M$ : 1 – контроль; 2 –  $1 \cdot 10^{-4}$ ; 3 –  $5 \cdot 10^{-4}$ ; 4 –  $1 \cdot 10^{-3}$ ; 5 –  $1 \cdot 10^{-2}$ ;  $2 \cdot 10^{-3} \text{ M CuCl}_2$ ;  $1 \cdot 10^{-3} \text{ M ЦТМАБ}$ ;  $t = 60^\circ \text{C}$

Таблица 3

Кинетические параметры окисления этилолеата в водно-липидной среде в присутствии  $2 \cdot 10^{-3}$  М  $\text{CuCl}_2$ , в зависимости от концентрации АО,  $W_i = 6,7 \cdot 10^{-5}$  М·с $^{-1}$ ,  $t = 60^\circ\text{C}$

$C_{(\text{АО})}$ , М	$\tau_i$ , мин	$W_{\text{нач}} \cdot 10^{-5}$ , М·с $^{-1}$	$W_{\text{max}} \cdot 10^{-5}$ , М·с $^{-1}$	$W_{\text{max}} \text{ ЭО} / W_{\text{max}} \text{ АО}$
Контроль ЭО	15	7,5	14,0	–
<b>Парацетамол</b>				
$5 \cdot 10^{-5}$	15	7,3	13,7	1,0
$1 \cdot 10^{-4}$	20	6,2	10,0	1,4
$5 \cdot 10^{-4}$	30	4,7	4,0	3,5
$1 \cdot 10^{-3}$	40	2,5	3,1	4,5
$5 \cdot 10^{-3}$	40	2,2	2,6	5,4
$1 \cdot 10^{-2}$	45	2,0	2,4	5,8
<b>Осалмид</b>				
$5 \cdot 10^{-5}$	25	5,1	10,0	1,4
$1 \cdot 10^{-4}$	45	2,9	4,4	3,2
$5 \cdot 10^{-4}$	215	1,4	4,2	3,3
$1 \cdot 10^{-3}$	350	0,6	2,7	5,2
$5 \cdot 10^{-3}$	425	0,5	2,5	5,6
$1 \cdot 10^{-2}$	500	0,4	2,5	5,6
<b>Эмоксипин</b>				
$5 \cdot 10^{-5}$	30	3,4	5,1	2,7
$1 \cdot 10^{-4}$	40	2,1	4,3	3,3
$5 \cdot 10^{-4}$	45	1,5	3,7	3,8
$1 \cdot 10^{-3}$	55	1,0	3,5	4,0
$5 \cdot 10^{-3}$	70	0,8	3,2	4,4
$1 \cdot 10^{-2}$	90	0,7	2,6	5,4
<b><math>\alpha</math>-Токоферол</b>				
$1 \cdot 10^{-5}$	30	4,3	8,8	1,6
$5 \cdot 10^{-5}$	35	4,1	8,2	1,7
$1 \cdot 10^{-4}$	40	3,8	7,4	1,9
$5 \cdot 10^{-4}$	70	3,0	7,9	1,8
$1 \cdot 10^{-3}$	45	4,3	16,8	0,8
<b>Дибунол</b>				
$1 \cdot 10^{-5}$	65	7,0	12,3	1,1
$5 \cdot 10^{-5}$	110	2,6	9,3	1,5
$1 \cdot 10^{-4}$	140	2,1	8,7	1,6
$5 \cdot 10^{-4}$	360	1,3	8,4	1,7
$1 \cdot 10^{-3}$	600	1,0	8,0	1,8

На рис. 3 показано, что при всех концентрациях эмоксипин тормозит начальные и максимальные скорости окисления. В присутствии эмоксипина наблюдаются периоды индукции и периоды аутоускорения. Вероятно, в этих условиях лимитирующей является реакция разрушения эмоксипином гидропероксидов по молекулярному механизму. Зависимости периодов индукции от концентрации эмоксипина приведены в табл. 3.

Показано, что в водно-липидной среде дибунол проявлял себя как сильный инги-

битор: наблюдался период полного торможения, период аутоускорения и достижение максимальной скорости окисления. Периоды индукции увеличивались пропорционально увеличению концентрации дибунола (табл. 3). По наклону прямой в координатах  $t, [\text{InH}]$  была рассчитана скорость инициирования в обеих системах, получены значения  $4,2 \cdot 10^{-8}$  и  $6,7 \cdot 10^{-5}$  М·с $^{-1}$  в безводной и водно-липидной среде соответственно. Максимальные скорости окисления липидов в гомогенной и гетерогенной системах были равны  $8,0 \cdot 10^{-7}$  и  $1,4 \cdot 10^{-4}$  М·с $^{-1}$  соответственно.

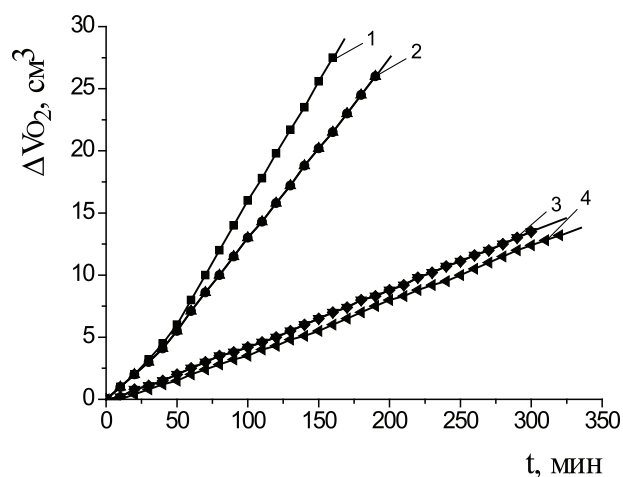


Рис. 2. Кинетика окисления этилолеата в водно-липидной среде в присутствии добавок парацетамола, М: 1 – контроль; 2 –  $1 \cdot 10^{-4}$ ; 3 –  $1 \cdot 10^{-3}$ ; 4 –  $1 \cdot 10^{-2}$ ;  $2 \cdot 10^{-3}$  М  $\text{CuCl}_2$ ;  $1 \cdot 10^{-3}$  М ЦТМАБ,  $t = 60^\circ\text{C}$

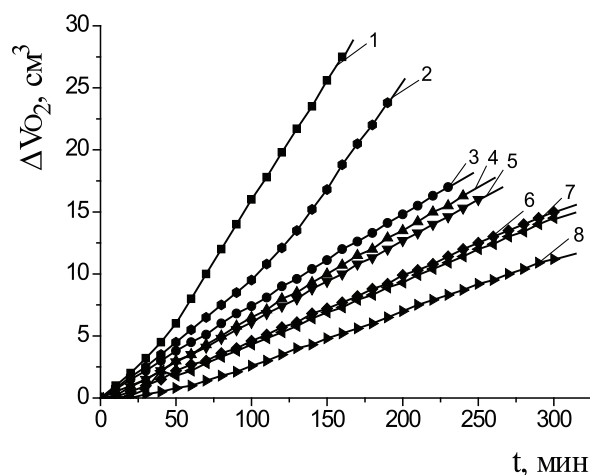


Рис. 3. Кинетика окисления этилолеата в водно-липидной среде в присутствии добавок эмоксипина, М: 1 – контроль; 2 –  $1 \cdot 10^{-6}$ ; 3 –  $5 \cdot 10^{-5}$ ; 4 –  $1 \cdot 10^{-4}$ ; 5 –  $5 \cdot 10^{-4}$ ; 6 –  $1 \cdot 10^{-3}$ ; 7 –  $5 \cdot 10^{-3}$ ; 8 –  $1 \cdot 10^{-2}$ ;  $2 \cdot 10^{-3}$  М  $\text{CuCl}_2$ ;  $1 \cdot 10^{-3}$  М ЦТМАБ,  $t = 60^\circ\text{C}$

Анализ кинетических кривых окисления этилолеата с добавками АО показал существенные отличия механизма действия а-токоферола от дибунола в зависимости от концентраций. С увеличением концентрации а-токоферола наблюдалась инверсия антиоксидантного действия (табл. 3), при этом увеличивалась максимальная скорость окисления. Причиной ускорения процесса могло быть комплексообразование ОН-группы а-токоферола с катионами меди (II). В процессе окисления а-токоферол образует достаточно активные токофероксильные радикалы ( $\text{In}^\cdot$ ) [1], способные участвовать в побочных реакциях продолжения цепей с молекулами субстрата.

Установлено, что а-токоферол имеет экстремальную зависимость периодов индукции от концентрации с максимумом в  $5 \cdot 10^{-4}$  М.

Для осалмида и эмоксипина периоды индукции возрастали с увеличением концентрации соединения, периоды индукции парацетамола возрастали до  $1 \cdot 10^{-3}$  М и в дальнейшем практически не изменялись (табл. 3).

Ингибирующее действие указанных соединений тестировали в широком диапазоне концентраций ( $1 \cdot 10^{-5}$ – $1,5 \cdot 10^{-3}$  М) в условиях инициированного окисления метилолеата в среде хлорбензола. Исследуемые АО увеличивали периоды индукции в процессе окисления модельного субстрата. Для осалмида, парацетамола, эмоксипина и дибунола наблюдалась линейная зависимость между периодом индукции и концентрацией. Действие а-токоферола в изучаемом диапазоне концентраций описывалось также линейной зависимостью (рис. 4).

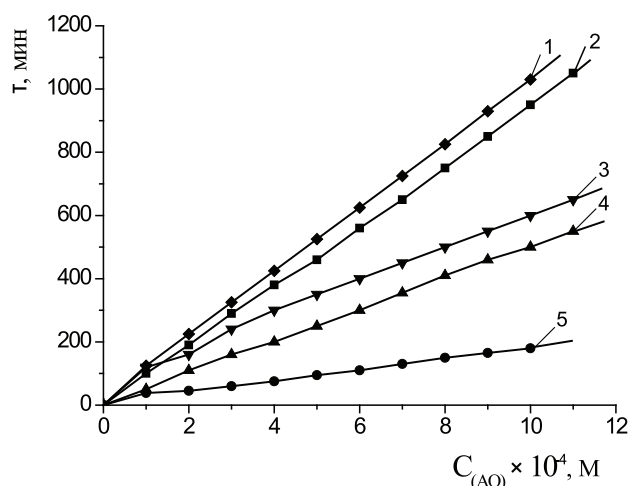


Рис. 4. Зависимость периодов индукции от концентрации АО:  
 1 – парацетамол; 2 – дибунол; 3 – а-токоферол; 4 – осалмид; 5 – эмоксипин;  
 субстрат окисления МО,  $W_i = 4,2 \cdot 10^{-8} \text{ M} \cdot \text{c}^{-1}$ ,  $t = 60^\circ\text{C}$

Таблица 4

Кинетические параметры окисления МО в присутствии различных концентраций исследуемых АО,  $W_i = 4,2 \cdot 10^{-8} \text{ M} \cdot \text{c}^{-1}$ ,  $t = 60^\circ\text{C}$

$C_{(AO)} \cdot 10^{-4}, \text{ M}$	$t_{\text{инд}}, \text{ мин}$	$W_{\text{нач}} \cdot 10^{-7}, \text{ M} \cdot \text{c}^{-1}$	$W_{\text{max}} \cdot 10^{-7}, \text{ M} \cdot \text{c}^{-1}$	$W_{\text{макс. МО}} / W_{\text{макс. АО}}$	$AOA = \tau_i - \tau_s / \tau_s$
<b>Метиллеат (контроль)</b>					
0	26	1,90	8,00	–	–
<b>Парацетамол</b>					
2	220	0,57	1,30	6,2	8,5
4	425	0,50	1,16	6,9	16,3
6	625	0,31	0,66	12,1	24,0
8	820	0,21	0,30	26,7	31,5
10	1030	0,20	0,28	28,6	39,6
<b>Осалмид</b>					
2	110	1,06	2,19	3,7	4,2
4	200	0,76	1,98	4,0	7,7
6	300	0,62	1,30	6,2	11,5
8	410	0,46	1,18	6,8	15,8
10	500	0,37	1,12	7,1	19,2
<b>Эмоксипин</b>					
2	45	1,81	7,12	1,1	1,7
4	65	1,74	5,81	1,4	2,5
6	110	1,62	4,30	1,9	4,2
8	160	1,53	4,03	2,0	6,2
10	180	1,51	3,91	2,1	6,9
<b>а-Токоферол</b>					
2	160	0,78	6,51	1,2	6,2
4	280	0,76	6,42	1,2	10,8
6	400	0,77	6,50	1,2	15,4
8	500	0,76	6,34	1,2	19,2
10	600	0,76	6,42	1,2	23,1
<b>Дибунол</b>					
2	190	0,68	6,32	1,3	7,3
4	380	0,69	6,21	1,3	14,6
6	570	0,67	6,40	1,3	21,9
8	750	0,68	6,12	1,3	28,9
10	950	0,69	6,30	1,3	36,5

В работе была проанализирована закономерность изменения начальной ( $W_{0,нач}$ ) и максимальной ( $W_{0,2max}$ ) скорости окисления в присутствии различных концентраций изучаемых АО. Установлено, что указанные кинетические параметры практически не изменялись с ростом концентрации дибунола и  $\alpha$ -токоферола, но существенно уменьшались при введении других АО (табл. 3, 4). По всей вероятности, выявленная закономерность связана с участием АО в реакциях нерадикального разрушения гидропероксидов.

эффективно уничтожать пероксильные радикалы, так и разрушать гидропероксиды молекулярным путем. Вероятно, что антирадикальная активность ингибиторов обусловлена присутствием в их химической структуре фенольного гидроксила, а способность разрушения гидропероксидов связана с наличием амидной группы.

3. Показан идентичный механизм действия стационарного антиоксиданта дибунола при инициированном окислении безводных и катализируемых водно-липидных субстратов.

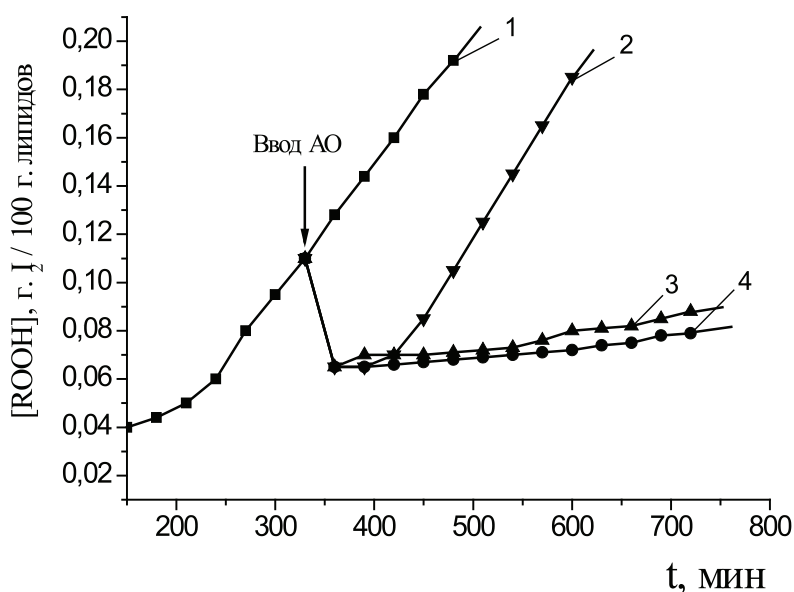


Рис. 5. Кинетика накопления гидропероксидов при аутоокислении линолевой кислоты в присутствии равных концентраций АО:

1 – контроль; 2 – эмоксипин; 3 – осалмид; 4 – парацетамол.

Стрелкой показан ввод АО.  $C_{(АО)} = 2 \cdot 10^{-4} M$ ,  $t = 60^\circ C$

Были проведены эксперименты по прямому тестированию кинетики накопления гидропероксидов после введения в частично окисленный липидный субстрат каждого из исследуемых АО. Из рис. 5 видно, что после ввода АО в течение первого часа наблюдалось снижение концентрации гидропероксидов практически до исходного уровня. Установлено, что АО способствовали разрушению гидропероксидов на 20–75%.

#### Выводы

1. Получен ряд уменьшения константы скорости реакции  $k_7$  соединения с пероксильными радикалами:  $3,60 \cdot 10^6 M^{-1} \cdot c^{-1}$  ( $\alpha$ -токоферол)  $> 6,86 \cdot 10^4 M^{-1} \cdot c^{-1}$  (осалмид)  $> 4,00 \cdot 10^4 M^{-1} \cdot c^{-1}$  (парацетамол)  $> 1,40 \cdot 10^4 M^{-1} \cdot c^{-1}$  (дибунол)  $> 0,61 \cdot 10^4 M^{-1} \cdot c^{-1}$  (эмоксипин).

2. Установлено, что осалмид и парацетамол в процессе окисления способны как

4. Установлена слабая антиоксидантная активность  $\alpha$ -токоферола при каталитическом окислении водно-липидных субстратов.

5. Установлена высокая антиоксидантная активность парацетамола в безводной инициируемой среде и низкая в водно-липидной катализируемой среде.

6. С целью расширения спектра фармакологического действия изучаемых соединений были получены патенты на изобретение (осалмид, парацетамол).

#### Список литературы

1. Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г. Кинетические особенности токоферолов как антиоксидантов. – Черноголовка, 1992. – 56 с.
2. Волчегорский И.А., Тур Е.В., Соляникова О.В. и др. Эффективность применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75. – № 7. – С. 20–26.

3. Голиков А.П., Овчинников А.Л., Полумисков В.Ю. Антиоксидант эмоксипин: влияние на формирование очага некроза и репаративные процессы при инфаркте миокарда // Кардиология. – 1990. – № 7. – С. 50–53.

4. Доровских В.А., Целуйко С.С., Кодинцев В.В. и др. Эмоксипин в клинике и эксперименте. – Благовещенск: Изд. Полисфера, 2005. – 110 с.

5. Мустафаева М.Н., Мизиков В.М. Парацетамол (Перфалгин) как анальгетическая составляющая медикаментозной седации // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 2. – С. 23–26.

6. Перевозкина М.Г. Кинетика каталитического окисления мицеллярных субстратов в присутствии лекарственных препаратов различного фармакологического действия // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 3 (1). – С. 68–75.

7. Перевозкина М.Г. Моделирование процессов окисления липидов биомембран в присутствии антиоксидантов // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2014. – № 2 (22). – С. 10–22.

8. Перевозкина М.Г. Тестирование антиоксидантной активности полифункциональных соединений кинетическими методами: монография. – Новосибирск: Изд. СибАК, 2014. – 240 с.

9. Упницкий А.А. Принципы диагностики и лечения функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 2. – С. 53–56.

10. Шляпинтох В.Я., Капухин О.Н., Постников Л.М. и др. Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов. – М.: Наука, 1966. – 300 с.

#### References

1. Burlakova E.B., Krashakov S.A., Hrapova N.G. Kineticheskie osobennosti tokoferolov kak antioksidantov. Chernogolovka, 1992. 56 p.

2. Volchegorskij I.A., Tur E.V., Soljannikova O.V. i dr. Jefferktivnost' primeneniya proizvodnyh 3-oksipiridina i jantarnoj kisloty v kompleksnom lechenii pervichnoj otkrytougolnoj glaukomy // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija, 2012, Vol. 75, no. 7, pp. 20–26.

3. Golikov A.P., Ovchinnikov A.L., Polumiskov V.Ju. Antioksidant jemoksi-pin: vlijanie na formirovanie ochaga nekroza i reparativnye processy pri infarkte miokarda // Kardiologija, 1990, no. 7, pp. 50–53.

4. Dorovskih V.A., Celujko S.S., Kodincev V.V. i dr. Jemoksipin v klinike i jeksperimente. – Blagoveshhensk: Izd. Polisfera, 2005. 110 p.

5. Mustafaeva M.N., Mizikov V.M. Paracetamol (Perfalgin) kak analgeticheskaja sostavljajushhaja medikamentoznoj sedacii // Anesteziologija i reanimatologija, 2011, no. 2, pp. 23–26.

6. Perevozkina M.G. Kinetika kataliticheskogo okislenija micelljarnyh substratov v prisutstvii lekarstvennyh preparatov razlichnogo farmakologicheskogo dejstvija // Fundamentalnye issledovanija, 2014, no. 3 (1), pp. 68–75.

7. Perevozkina M.G. Modelirovanie processov okislenija lipidov biomembran v prisutstvii antioksidantov // Aktualnye voprosy veterinarnoj biologii, 2014, no. 2 (22), pp. 10–22.

8. Perevozkina M.G. Testirovanie antioksidantnoj aktivnosti polifunkcional'nyh soedinenij kineticheskimi metodami: monografija. Novosibirsk: Izd. SibAK, 2014. 240 p.

9. Upnickij A.A. Principy diagnostiki i lechenija funkcional'nyh rasstrojstv zhelchnogo puzyrja i sfinktera Oddi // Spravochnik poliklinicheskogo vracha, 2012, no. 2, pp. 53–56.

10. Shljapintoh V.Ja., Kapuhin O.N., Postnikov L.M. i dr. Hemiljuminescentnye metody issledovanija medlennyh himicheskikh processov. Moscow: Nauka, 1966. 300 p.

#### Рецензенты:

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

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

Работа поступила в редакцию 06.02.2015.