

ՀՀ ԳԱԱ Ա. Բ. ՆԱԼԲԱՆԴՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՖԻԶԻԿԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ԼՈՒԻԶԱ ՌԱԶՄԻԿԻ ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

**ԴԵՂԱԲՈՒՑՄԵՐԻ ԿԵՆՍԱՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԵՐԻ
ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԻՉ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ: ԿԻՆԵՏԻԿԱ ԵՎ ՄԵԽԱՆԻԶՄ**

Բ.00.04 – «Ֆիզիկական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական
գիտությունների դոկտորի զիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՍԱԳԻՐ

Երևան – 2016

ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ
ИМ. А. Б. НАЛБАНДЯНА НАН РА

ВАРДАНЯН ЛУИЗА РАЗМИКОВНА

**АНТИОКСИДЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА БИОАНТИОКСИДАНТОВ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ. КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ
АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук по специальности
02.00.04 – “Физическая химия”

Ереван – 2016

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Ա. Բ. Նալբանդյանի անվան Քիմիական Ֆիզիկայի ինստիտուտում:

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ քիմ. գիտ. դոկտոր Ս. Դ. Արսենտև
քիմ. գիտ. դոկտոր Մ. Լ. Երիցյան
քիմ. գիտ. դոկտոր Եվ. Մ. Պլիսս

Առաջատար կազմակերպություն՝ Ռուսաստանի գիտությունների ակադեմիայի
Քիմիական Ֆիզիկայի պրոբլեմների ինստիտուտ

Պաշտպանությունը կայանալու է՝ 2017 թ. փետրվարի 2-ին, ժ. 15:00-ին ՀՀ ԳԱԱ Ա. Բ. Նալբանդյանի անվան Քիմիական Ֆիզիկայի ինստիտուտում գործող ՀՀ ԲՈՂ-ի Քիմիայի 017 մասնագիտական խորհրդում (0014, Երևան, Պ. Սևակի փող., 5/2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Ա. Բ. Նալբանդյանի անվան Քիմիական Ֆիզիկայի ինստիտուտի գրադարանում:

Սեղմագիրն առարված է 2016թ. __դեկտեմբերի__21-ին

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,
քիմիական գիտությունների թեկնածու՝  Գ. Հակոբյան

Тема диссертации утверждена в Институте химической физики им. А. Б. Налбандяна НАН Республики Армения.

Официальные оппоненты: доктор хим. наук С. Д. Арсентьев
доктор хим. наук М.Л. Ерицян
доктор хим. наук Е.М. Плисс

Ведущая организация: Институт проблем химической физики Российской академии наук (ИПХФ РАН)

Защита диссертации состоится 02 февраля 2017 г. в 15:00 часов на заседании специализированного совета 017 ВАК РА «Химия», действующего при Институте химической физики им А. Б. Налбандяна НАН РА (0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химической физики им. А. Б. Налбандяна НАН РА.

Автореферат разослан __21 декабря 2016 года__

Ученый секретарь специализированного совета,
кандидат химических наук



А. Г. Акопян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Естественно, что кислород является одним из основных факторов возникновения фауны и флоры на Земле. Так, например, существование живых организмов на Земле (за исключением анаэробных микроорганизмов) невозможно представить, без кислорода. В среднем человек в спокойном состоянии вдыхает 280 мл O_2 /мин, или 403 л/сут (18 моль). Основное количество кислорода (92-98%) расходуется на выработку энергии, остальная часть (2-5%, или 0,36-0,9 моль) переходит в активную форму кислорода (АФК) – супероксид анион – радикал (O_2^-) и другие промежуточные образования ($HO^·$, $HO_2^·$, $RO_2^·$, H_2O_2). Под действием АФК биомолекулы подвергаются окислению, приводя к возникновению опасных для здоровья заболеваний (сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, онкологических и т.д.). Установлено, что в живых организмах вырабатываются антиоксиданты – специальные вещества (витамины супероксидусмутаза и каталаза), которые легко реагируют со свободными радикалами, тем самым предотвращая накопление АФК.

Под действием кислорода подвергаются старению не только живые организмы, но и неорганические (коррозия металлов) и органические вещества: пищевые продукты, полимерные материалы, лекарственные препараты и т.д. Этот процесс особенно усиливается под воздействием внешних факторов (ультрафиолетовое излучение, радиация, температура и т.д.) и с целью предотвращения этого на практике широко используется метод ингибирования. Сущность этого метода заключается в том, что процесс старения является результатом окисления данного объекта молекулярным кислородом, который представляет радикально-цепной процесс и для его предотвращения используют специальные вещества, являющиеся акцепторами радикалов – ингибиторами радикалов, или же антиоксидантами (АО).

На практике, с целью стабилизации промышленных товаров (нефтепродукты, смазочные масла, полимерные материалы и т.д.), в качестве АО используют в основном производные фенола, ароматические амины, нитроксильные стабильные радикалы, серо- и фосфорсодержащие соединения, комплексные соединения металлов переменной валентности и т.д. Применение перечисленных АО с целью стабилизации бытовых и пищевых продуктов, лекарственных препаратов, используемых в медицине для лечения различных заболеваний, целесообразно, поскольку они являются токсичными веществами. Следовательно, поиск нетоксичных и пищевых антиоксидантов имеет большое практическое значение.

Экстракты и эфирные масла растений являются многокомпонентными системами, содержащими биологически активные вещества (БАВ): алкалоиды, гликозиды, флавоноиды, танины, сапонины, белки и т.д. Из перечисленных соединений высокую АО активность (АОА) проявляют флавоноиды, которые обладают высокой активностью нейтрализовать АФК и обрывать радикально-цепные реакции. АО вещества (АОВ), в том числе и флавоноиды, накапливаются в

растениях с целью противостояния внешним, агрессивным для нормальной вегетации воздействиям, что во многом зависит от сезонной динамики вегетации, от экологических условий, от географической местности и климатических условий их произрастания.

В настоящей работе нами исследованы АО свойства экстрактов из 170 лекарственных растений, произрастающих в Армении, Беларуси и Подмоскowie.

Кроме природных АО – флавоноидов, в живом организме важную роль играют также витамины А, С и Е. Следовательно, изучение их АО свойств на конкретной модельной реакции окисления представляет большой практический интерес.

Нетоксичными антиоксидантами богаты растения. АО растительного происхождения отличаются от синтетических аналогов еще тем, что обладают широким спектром терапевтического действия, низкой стоимостью и большой практикой применения в народной и научной медицине для лечения разных заболеваний. В связи с этим поиск растений, содержащих наибольшее количество АОВ, обладающих высокой АОА представляет особый интерес. В живом организме АО проявляют антирадикальные свойства на клеточном уровне, между тем, из большинства из опубликованных работ следует, что АОА экстрактов и эфирных масел растений изучены, в основном, в водных и углеводородных средах. Следовательно, изучение их АО свойств в средах, близких к биологическим системам, безусловно, является необходимым условием, особенно, при рекомендации применения данного экстракта для лечения того или иного заболевания. С этой целью в данной диссертационной работе особое внимание уделено АО свойствам экстрактов в мицеллярной среде, при окислении поверхностно-активных веществ (ПАВ). Кроме того, если учесть, что в литературе практически отсутствуют данные о механизме окисления ПАВ в водных средах, то выяснение механизма окисления ПАВ и решение проблемы их стабилизации, безусловно, представляет большое практическое и научное значение.

Из вышеизложенного следует, что изучение АО свойств экстрактов растительного сырья, влияние среды на их АОА, а также механизма их АО действия является актуальной задачей и представляет большой теоретический и практический интерес.

Основная цель работы:

Установить механизм антиоксидантного действия экстрактов из сырья лекарственных растений в модельных реакциях окисления кумола, полиоксиэтилированного гексадеканола (ОС-20) и холестерил пропионата (ХПр) и определить их АОА в указанных средах.

Для достижения данной цели нами были поставлены следующие задачи:

- Установить оптимальные условия для экстракции наибольшего количества АОВ из лекарственного сырья (способ экстракции, выбор экстрагента, степень измельчения сырья, соотношение сырье – экстрагент, температура и продолжительность экстракции);

- Кинетическим методом, на примере модельной реакции окисления кумола, по периодам индукции, определить суммарное содержание АОВ в экстрактах растений;
- На примерах ряда растений изучить закономерности накопления АОВ по мере их вегетации;
- Исследовать АО действия экстрактов лекарственных растений, произрастающих на территории Горисского региона Армении (ГРА). Найти растение, экстракт которого содержит максимальное количество АОВ;
- Определить АОА исследованных экстрактов – константу скорости реакции $RO_2 + InH \xrightarrow{k_2} ROOH + In'$ и их температурные зависимости;
- Установить химический состав экстракта растения, отличающегося большим содержанием АОВ и высокой АОА;
- Сопоставить АО свойства экстрактов одних и тех же растений, произрастающих в разных географических зонах – ГРА, Центральный ботанический сад Беларуси (ЦБСБ), Черноголовка Московской области (ЧМ) ;
- Классифицировать экстракты по механизму их действия, как АО на кинетику окисления кумола;
- Исследовать механизм инициированного персульфатом калия окисления ОС-20 в водной среде;
- Изучить АО действие экстрактов ряда лекарственных растений и синтетического ингибитора окисления α -нафтола на процесс окисления ОС-20 и ХПр;
- Изучить АО и прооксидантные действия некоторых биологически активных веществ: витамина С, изопропилового эфира витамина А и лецитина.

Основные положения, представляемые к защите:

- Способы сушки и экстракции растительного сырья, методы и способы определения суммарного содержания АОВ в экстрактах и их АОА,
- Поиск растений, экстракты которых содержат наибольшее количество АОВ и обладают высокой АОА,
- Химический состав экстрактов лекарственных растений у которых высокое содержание АОВ. Идентификация из экстракта вещества, обладающего наибольшим АО свойством,
- Обоснование влияния климатических условий и географической местности произрастания растения на содержание АОВ в извлеченных экстрактах,
- Результаты изучения АО свойств экстрактов, близким к биологическим системам, в мицеллярной (ОС-20) и высокополярной среде (ХПр),
- Механизм действия экстрактов растений на кинетику модельной реакции окисления кумола,
- Антиоксидантные и прооксидантные свойства биологически активных веществ витамина С, изопропилового эфира провитамина А и лецитина.

Научная новизна работы.

- показано, что оптимальными условиями экстракции АОВ из растений являются: измельченное сырье (≤ 1 мм), экстракция этилацетатом при комнатной

температуре в течение суток, соотношение сырье – экстрагент 1 : 20 (на 1 г сырья 20 мл экстрагента).

- на примере модельной реакции окисления кумола впервые исследованы АО свойства экстрактов из 170 лекарственных растений, произрастающих в ГРА. В исследованных экстрактах определены суммарные содержания АОВ и их АОА. На примерах листьев смородины черной, крапивы двудомной и тимьяна ползучего показано, что в растениях в наибольшем количестве АОВ накапливаются в фазе бутонизации. Показано, что из исследованных экстрактов наибольшее количество АОВ содержится в плодах боярышника кроваво – красного ($3,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л.мг) и коре дуба черешчатого ($2,95 \cdot 10^{-4}$). По АОА (константа скорости реакции $RO_2 + InH \xrightarrow{k_3} ROOH + In^{\cdot}$) отличаются экстракты из трав рудбекии рассечной (при 348К – $3,2 \cdot 10^5$ л/моль·с) и листьев тыквы ($3,0 \cdot 10^5$ л/моль·с).

- установлено, что содержание АОВ в одних и тех же растениях, произрастающих в разных географических зонах, разные. Например, в экстракте из листьев полыни обыкновенной произрастающей в ЦБСБ, АОВ в 1,75 раза больше, чем в том же растении, произрастающем в ГРА, а в листьях мяты из ГРА АОВ в 3,9 раза больше чем из ЧМ. Эти результаты подтверждают тот факт, что химический состав экстрактов растений, действительно, зависит от географической местности и климатических условий их произрастания.

- впервые установлен химический состав тимьяна ползучего из ГРА, показано, что АО свойство этого экстракта обусловлено содержанием в нем тимола и корвакрола. Из листьев яснотки белой и барбариса идентифицированы вещества, обладающие АО свойствами – флавоноиды.

- на примере ряда экстрактов установлено, что продукты окисления АО также проявляют АО свойства. Причем, в присутствии этих продуктов обрыв радикалов осуществляется как линейно, так и квадратично. Впервые нами определены температурные зависимости АОА как исходных АО в экстрактах, так и продуктов их окисления.

- классифицированы экстракты по механизму АО действия на кинетику окисления кумола. Установлено, что в этом отношении все исследованные экстракты делятся на 4 группы: 1)- экстракты, которые действуют как обычные классические антиоксиданты, 2)- экстракты, в присутствии которых после индукционного периода, скорость окисления кумола остается существенно заниженной, по сравнению с окислением индивидуального кумола, 3)- экстракты, которые проявляют как АО, так и прооксидантные свойства, 4)- экстракты – замедлители, в присутствии этих экстрактов на кинетических кривых не обнаруживаются периодов индукции, под их действием скорость окисления кумола существенно снижается. В тексте диссертации обсуждены все эти явления и предложены соответствующие механизмы их действия.

- на примере модельной реакции окисления кумола впервые исследованы антиоксидантные свойства биологически активных веществ – витамина С, изопропилового эфира витамина А и лецитина. Показано, что перечисленные вещества, помимо антиоксидантных свойств, проявляют также прооксидантные

свойства. Даны соответствующие объяснения этим явлениям и предложены химические механизмы их действия.

- на примере экстрактов из 12 растений показано, что они проявляют АО свойства и при окислении ОС-20 и ХПр. Причем их АОА в мицеллярных (ОС-20) и полярных (ХПр) средах существенно ниже по сравнению с неполярной (кумол) средой. В работе даны соответствующие объяснения этому факту.

- **Практическая ценность.** Набор полученных данных о содержании АОВ в экстрактах и их АОА могут быть использованы при подборе растений с целью извлечения экстракта или эфирного масла, обладающего высокоэффективной АО и антирадикальными свойствами. При этом целесообразно сбор сырья осуществлять в фазе бутонизации и в начале цветения, поскольку именно в этот период в растениях накапливается максимальное количество АОВ.

- При использовании витамина С, лецитина и провитамина А в качестве АО необходимо учитывать, что при высоких концентрациях указанные биологически активные вещества проявляют проокислительные свойства и их АОА резко уменьшается.

- Обнаруженные АО свойства исследованных экстрактов на процесс окисления ОС-20, ХПр и кумола дают основание, полагать, что они с успехом могут быть использованы как АО, для стабилизации пищевых продуктов, безалкогольных напитков, лекарственных препаратов, а также для лечения различных заболеваний радикального происхождения.

- Результаты работы могут быть использованы в учебных курсах по фармацевтике, биохимии, химической кинетике в высших учебных заведениях.

Апробация работы. Основные результаты исследований докладывались на следующих научных конференциях и семинарах:

1. Годовая научная конференция ГИУА, Ереван, 2004, 2005;
2. Ениколоповские чтения, Ереван, 2006;
3. III, IV, V, VI Всероссийские конференции “Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья”, Барнаул, РФ; 2007, 2009, 2011, 2014;
4. I, II, III, IV научные конференции Арм. Хим. Общества, Ереван, 2008, 2010, 2012, 2014;
5. Всероссийская конференция по химии органических и элемент органических пероксидов, Уфа, РФ, 2009;
6. I, II научная конференция ГГУ, Горис, 2010, 2011;
7. Международная конференция “Современные проблемы химической физики”, Ереван, 2012, 2015;
8. Международная конференция “Реактив 2012”, Минск, 2012;
9. IV Международная научно – практическая конференция “Современная наука, тенденции развития”, Краснодар, РФ, 2013;
10. Международная научная конференция, посвященная 40-летию основания АрГУ, Степанакерт, 2009.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 46 работ, в том числе 27 научных статей в рецензируемых журналах, удовлетворяющих требованиям ВАК, а также тезисы докладов, представленные на вышеперечисленных конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 246 страницах машинописного текста, иллюстрирована 47 таблицами, 58 рисунками, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (глава 2) и

обсуждения результатов (главы 3-6), выводов, практических рекомбинаций и приложения.

Список литературы включает 382 отечественных и иностранных источника.

Краткое содержание работы. В введении изложено обоснование актуальности темы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, практическая ценность.

В первой главе приведены литературные данные относительно образования активных форм кислорода (АФК) в растениях и живых организмах, регулирование их концентрации природными антиоксидантами (АО) и ферментами, влияние внешних климатических и экологических условий на накопление АО в растениях. Представлен обзор физико-химических методов определения суммарного содержания АО в экстрактах растений и их антиоксидантные активности (АОА).

Рассмотрены химические механизмы окисления органических веществ и их предотвращения АО-ами. Особое внимание уделено явлению синергизма при совместном действии АО. На основании литературного обзора обоснованы основные задачи данной работы.

Во второй главе описаны использованные в работе материалы, методы приготовления экстрактов и исследование их АО свойств, а также ход выполнения экспериментов.

В третьей главе приведены результаты экспериментов по определению химического и элементного состава, а также суммарного содержания флавоноидов и фенолов ряда лекарственных растений. Детально рассмотрены влияние экстрагентов и способа экстракции на степень экстрагирования АО веществ.

В четвертой главе приведены результаты исследования по определению суммарного содержания АО и АОА экстрактов растений произрастающих в различных климатических зонах, а также совместное АО действие экстрактов растительного сырья.

Пятая глава посвящена установлению механизмов действия экстрактов растений на кинетику окисления кумола.

В шестой главе изложены результаты ингибирования реакции окисления поверхностноактивного вещества - ОС-20 и ХПр синтетическими и природными АО.

В конце диссертации приводятся выводы и список использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭКСТРАКТОВ И ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ НА СТЕПЕНЬ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ АОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ.

1.1. Химический и элементный состав некоторых лекарственных растений.

Антиоксидантные свойства эфирных масел (ЭМ) и экстрактов растений во многом зависит как от химического, так и элементного состава и определение этого имеет большое практическое значение.

В данной работе нами исследован химический состав ЭМ тимьяна ползучего (ТП) и элементный состав воздушно-сухих листьев яснотки белой и барбариса обыкновенного. Химический состав ЭМ ТП определяли методом хромато-масс-спектрологии на газовом хроматографе Trace DCQ.

Обнаружено до 60 компонентов, из которых с помощью библиотеки масс-спектроскопических данных идентифицированы 35 компонентов, что составляет 99,71% от общего состава исследованного ЭМ.

Основными компонентами в исследованном нами ЭМ ТП являются линалоол (86,01%), тимол (2,09%), карвакрол (0,23%), терпинеол (1,51%) и кариофилен (3,24%). Причем, АО свойства экстракта ЭМ ТП обусловлены именно содержанием в них тимола и карвакрола.

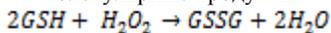
Элементный состав листьев яснотки белой и барбариса определяли методом атомно – абсорбционной спектроскопии. С помощью калибровочных графиков и спектров поглощения ААС по формуле (1.1) определяли количественное содержание элементов – X (мг/кг) в воздушно-сухом лекарственно – растительном сырье:

$$X = \frac{C \cdot V \cdot K \cdot 10^3}{m} \quad (1.1)$$

где С – содержание элемента в испытуемом растворе, найденное из калибровочного графика (мг/мл), V- объем испытуемого раствора (мл), К – коэффициент разбавления, m – навеска пробы (мг).

Полученные результаты приведены в таблице 1.1. Из таблицы видно, что в листьях исследованных растений обнаружены 17 металлов: 4 токсичных и 13 биогенных. Из биогенных металлов в листьях яснотки белой в наибольшем количестве содержится кальций (2,82 г/кг), а в листьях барбариса калий (2,56 г/кг). Содержание токсичных металлов в обоих растениях находится в пределах фоновых значений и не превышает их предельно допустимые концентрации в растениях.

Из обнаруженных элементов особый интерес представляет селен, который проявляет высокую АОА, придает ионам и соединениям противолучевые свойства, способствует защите от токсичного действия АФК, от УФ- и γ -облучения. В растениях селен входит в состав глутатионпероксидазы (GSH), осуществляющей разложение перекиси водорода и липидных пероксидов на молекулярные продукты



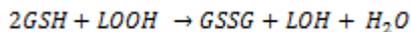


Таблица 1.1. Содержание металлов в воздушно-сухих листьях яснотки белой и барбариса обыкновенного

Металл	Яснотка белая, мг/кг	Барбарис, мг/кг	Длина волны регистрации, нм	ПДК, мг/кг [268]
Токсичные элементы				
Кадмий	0,0280	0,031	228,8	1,0
Мышьяк	0,0200	0,110	193,7	0,5
Ртуть	0,0014	0,009	253,6	0,1
Свинец	0,3400	0,650	283,3	6,0
Биогенные элементы				
Железо	41,8	112	372,0	5,0
Калий	1690	2561	769,9	-
Кальций	2820	1840	422,7	-
Кобальт	6,2	7,2	240,7	0,03
Кремний	10,3	6,5	251,6	-
Магний	760	540	285,0	-
Марганец	7,8	9,2	279,5	-
Медь	0,54	0,21	324,7	5,0
Натрий	4,9	18,9	589,0	-
Олово	2,7	1,6	283,6	-
Селен	2,2	2,7	196	-
Хром	1,4	0,85	359,9	0,2
Цинк	4,7	3,1	213,9	10,0

1.2. Суммарное содержание флавоноидов и фенолов в лекарственных растениях

АО свойства экстрактов и эфирных масел растительного сырья обусловлены содержанием в их составе флавоноидов и фенолов. Следовательно, поиск растений, содержащих в наибольшем количестве АО вещества, т.е. флавоноидов и фенолов, является востребованным с целью использования их как источников АО. С этой целью в данной работе проводили качественный и количественный анализ

флавоноидов и фенолов ряда лекарственных растений, произрастающих в Горисском регионе Армении (ГРА) и в Центральном ботаническом саду Беларуси (ЦБСБ).

Содержание фенольных соединений и флавоноидов в экстрактах исследованных растений определили, соответственно, в пересчете на галловую кислоту и рутин. Для этой цели были построены градуированные прямые зависимости оптической плотности этанольного раствора галловая кислота + реактив Фолина-Чокальтеу и рутин + хлористый алюминий.

Измерение оптической плотности эталонных растворов и растворов экстрактов проводили на спектрофотометре Agilent 8433 при длине волны 740 нм для определения фенолов и 410 нм для определения флавоноидов. При расчете суммарного содержания фенолов и флавоноидов в исследованных экстрактах пользовались уравнением 1.2.

$$\omega = \frac{m_2 \cdot V_1}{m_1 \cdot V_2} \cdot 100\% \quad (1.2)$$

где m_2 - масса фенольных соединений (или же флавоноидов), определенная с помощью градуированной прямой в исследуемом объеме (V_2), m_1 - масса экстракта в исходном объеме (V_1)раствора.

Полученные результаты приведены в табл. 1.2, откуда следует, что экстракты исследованных растений содержат достаточное количество АО веществ ($\Sigma \text{АО} = 1,83 \div 12,39\%$) и могут быть использованы в научной медицине для лечения различных заболеваний, а также как стабилизаторы против старения пищевых и ряда промышленных и бытовых органических продуктов.

В табл. 1.2 приведена также степень экстракции экстрактивных веществ, рассчитанная по формуле

$$X = \frac{m \cdot 100 \cdot 100}{m_1 \cdot (100 - W)} \quad (1.3)$$

где m – масса сухого остатка (экстракта), m_1 – масса растительного сырья, W – потеря в массе при высушивании сырья, %. Из таблицы следует, что 80%-ым этанолом наибольшее количество экстрактивных веществ экстрагируется из листьев полыни горькой (42,56%).

1.3. Динамика накопления антиоксидантов в растениях

Содержание АО в экстрактах растительного сырья зависит от вегетации растений. Чтобы уточнить в какой период вегетации в растениях накапливается максимальное количество АО веществ, были исследованы бензольные экстракты листьев смородины черной (*Ribes nigrum* L.), крапивы колючей (*Urtica dioica* L.), барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L.), произрастающих на территории ГРА и этилацетатного экстракта листьев дерезы обыкновенной (*Lycium barbarum* L.). Листья указанных растений были собраны в разные периоды их вегетации. Суммарное содержание АО веществ определяли из периодов индукции модельной реакции окисления кумола.

Таблица 1.2. Степень экстракции экстрактивных веществ и содержание в них фенольных соединений и флавоноидов некоторых лекарственных растений ГРА и ЦБСБ.

Название растения	Орган растения	Место произрастания	Время сбора сырья (число, месяц)	Степень экстракции экстрактивных веществ, %	Содержание (вес.%) в высушенном растительном сырье		
					Фенольных соединений	Флавоноидов	Σ
1	2	3	4	5	6	7	8
Душица обыкновенная/ <i>Origanum vulgare</i> L.	цветки	Армения	15.05	13,68±0,81	3,60±0,32	2,52±0,55	6,12
Земляника обыкновенная/ <i>Fragaria vesca</i> L.	листья	Беларусь	02.10	7,52±0,56	5,55±0,31	3,98±0,11	9,53
		Армения	02.12	40,20±0,95	7,81±0,45	4,58±0,31	12,4
Клевер луговой/ <i>Trifolium pretense</i>	Листья	Беларусь	02.10	18,91±1,11	1,85±0,01	1,30±0,06	3,15
		Армения	18.09	22,50±2,26	2,15±0,44	1,51±0,11	3,66
	цветки	Армения	18.09	15,45±0,85	1,15±0,32	0,80±0,10	1,95
Одуванчик лекарственный <i>Taraxacum officinale</i>	листья	Беларусь	02.10	21,51±0,21	3,54±0,76	1,05±0,01	4,59
		Армения	02.05	23,68±0,76	2,25±0,05	1,65±0,10	3,90
	цветки	Армения	02.05	20,32±0,41	3,32±0,60	1,10±0,11	4,42

1	2	3	4	5	6	7	8
Пижма обыкновенная/ <i>Tanacetum vulgare</i> L.	цветки	Беларусь	02.10	12,49±1,20	2,68±0,05	1,32±0,00	4,00
Полынь горькая/ <i>Artemisia Absinthium</i> L.	цветки	Беларусь	02.10	42,56±2,01	1,70±0,56	1,65±0,04	3,35
Полынь обыкновенная/ <i>Artemisia vulgaris</i>	листья	Беларусь	02.10	20,64±0,51	2,54±0,00	1,02±0,00	3,56
		Армения	05.06	21,68±1,50	3,65±0,41	1,47±0,11	5,12
Барбарис обыкновенный <i>Berberis vulgaris</i>	листья	Армения	25.03	-	-	2,53±0,21	-
Яснотка белая <i>Lamium album</i>	листья	Армения	30.04	-	-	3,23±0,15	-
Тимьян ползучий/ <i>Thymus serpyllum</i>	трава	Армения	25.08	16,57±0,90	2,27±0,21	0,87±0,11	3,14
Хвощ полевой/ <i>Equisetum arvense</i>	листья	Беларусь	02.10	10,73±1,00	0,89±0,00	0,94±0,01	1,83
Цикорий обыкновенный/ <i>Cichorium intybus</i>	цветки	Беларусь	02.10	15,40±0,51	1,25±0,50	0,58±0,01	1,03
		Армения	15.06	16,65±0,91	4,45±0,65	2,25±0,71	6,7

Σ - суммарное содержание (%) фенольных соединений и флавоноидов в исследованных экстрактах

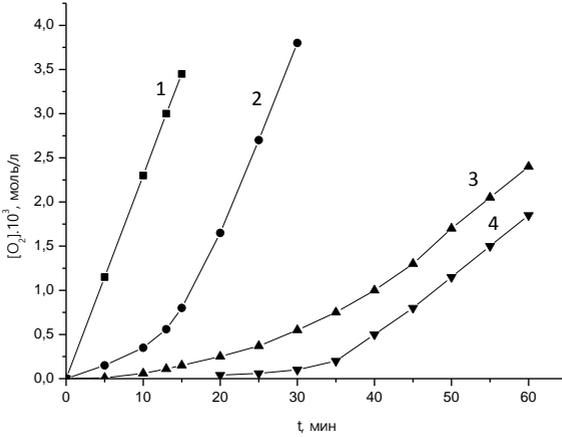


Рис.1.1. Кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 2,87 моль/л кумола 1) в отсутствие и в присутствии 3 мг экстракта листьев 2) крапивы двудомной (сбор 15.05), 3) барбариса обыкновенного (сбор 25.05), 4) смородины черной (сбор 10.05). $V_i = 1,5 \cdot 10^{-7}$ моль/лс, $T = 351\text{K}$.

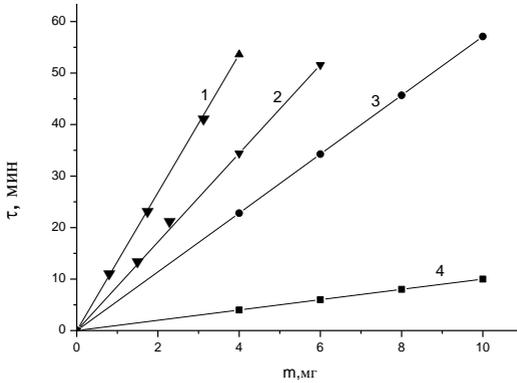


Рис.1.2. Зависимость периода индукции окисления кумола от содержания экстрактов из листьев 1) смородины черной (сбор 15.05), 2) барбариса обыкновенного (сбор 25.05), 3) крапивы двудомной (сбор 15.05) и 4) барбариса обыкновенного (сбор 15.11). $V_i = 1,5 \cdot 10^{-7}$ моль/лс, $T = 351\text{K}$.

Выяснилось, что во всех случаях, независимо от времени сбора сырья, в присутствии исследованных экстрактов на кинетических кривых поглощения кислорода появляются четко выраженные периоды индукции (τ), которые спрямляются в координатах уравнения 1.4 (см. рис. 1.1 и 1.2),

$$\tau = \frac{f \cdot [\text{InH}]_0}{V_i} \quad (1.4)$$

где V_i - скорость иницирования, f - число радикалов, обрывающихся на одной молекуле InH, $[\text{InH}]_0$ - суммарная концентрация АО в исследуемом экстракте.

Таблица 1.3. Содержание АО и их активность в экстрактах листьев смородины черной, барбариса обыкновенного, крапивы двудомной и дерезы обыкновенной.

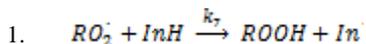
Экстракт	Время сбора	$f \cdot [\text{InH}] \cdot 10^5$ моль/л в 1мг экстракте	$k_7 \cdot 10^{-4}$ л/моль·с 351 К	$k_{71} \cdot 10^{-2}$ л/моль·с 351 К
Листья смородины черной	15.04.2009	7.00	49.5	7.70
	10.05.2009	9.96	47.8	7.75
	07.07.2009	3.96	50.0	8.25
	15.08.2009	4.10	48.5	8.00
	09.09.2009	4.24	49.7	7.70
	01.10.2009	2.92	51.8	8.14
	15.11.2009	0.94	53.0	9.27
<i>Среднее</i>			50.0±2,50	8.12±0,50
Листья барбариса обыкновенного	25.03.2011	8.32	2.93	8.26
	25.04.2011	8.50	2.95	8.31
	25.05.2011	8.45	2.81	8.25
	25.06.2011	7.52	2.85	8.40
	25.07.2011	7.35	2.90	8.18
	25.08.2011	6.40	3.05	8.35
	25.09.2011	4.28	3.02	8.07
<i>Среднее</i>			2.93±0,10	8.26±0,15
Листья крапивы двудомной	15.03.2011	3.54	2.50	1.28
	15.04.2011	3.58	2.50	1.19
	15.05.2011	3.65	2.35	1.25
	15.06.2011	3.75	2.62	1.32
	15.07.2011	2.95	2.45	1.25
	15.08.2011	2.50	2.55	1.35
	15.09.2011	1.90	2.58	1.32
<i>Среднее</i>			2.51±0,07	1.28±0,08
Листья дерезы обыкновенной (ягода годжи)*	05.06.2015	5,60	4,92	2,34
	15.07.2015	6,60	6,76	2,93
	15.08.2015	8,10	6,92	2,20
	15.09.2014	7,40	5,52	2,50
<i>Среднее</i>			-	2,94±0,04

* - опыты проводились при 348 К.

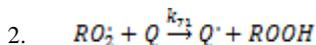
С помощью уравнения 1.4 и рис. 1.2 было определено эффективное содержание АО ($f[\text{InH}]_0$) в 1 мг каждого исследованного экстракта. Результаты приведены в табл. 1.4.

Из данных таблицы следует, что содержание АО в экстрактах зависит от времени сбора сырья, т.е. от вегетации растения, и максимальное количество АО в листьях накапливается в период начала цветения, т.е. в фазе бутонизации. Этот факт в дальнейшем мы использовали при поиске растений, содержащих максимальное количество АО веществ.

Кроме содержания АО веществ определили также константы скорости реакции (k_7) пероксильных радикалов с исходными АО, находящимися в исследованных экстрактах



и (k_{71}) – константа скорости реакции продуктов окисления InH (Q) с RO_2^{\cdot} радикалами



В расчетах k_7 и k_{71} экспериментальные данные поглощения кислорода спрямляли в координатах уравнений (1.5) и (1.6)

$$[O_2] = -\frac{k_2}{k_7} [RH] \ln \left(1 - \frac{t}{\tau} \right) \quad (1.5)$$

$$\frac{V_0}{V} - \frac{V}{V_0} = \frac{k_{71} f[\text{InH}]_0}{\sqrt{k_2 V_1}} \quad (1.6)$$

где, $[O_2]$ – количество поглощенного кислорода за время $t < \tau$, k_2 - константа скорости реакции продолжения цепи $RO_2^{\cdot} + RH \xrightarrow{k_2} ROOH + R^{\cdot}$, V_0 и V , соответственно, скорость поглощения кислорода в отсутствие экстракта и после выхода из индукционного периода.

Результаты расчетов k_7 и k_{71} приведены в таблице 1.3, откуда видно, что их численные значения не зависят от времени сбора сырья. На основании этих данных приходим к следующему выводу: качественный состав АО не зависит от вегетации растения и зависит только от вида растения.

АО свойства экстрактов зависят не только от вегетации и вида растений, но и от полярности экстрагента. В этом мы убедились, исследуя АО свойства экстрактов ТП и ягод дерезы обыкновенной (ЯДО), полученные различными экстрагентами. Результаты этих исследований приведены в табл. 1.4. Из данных таблицы следует, что с увеличением полярности экстрагента (за исключением этанола) увеличивается степень экстракции АО соединений. Из использованных экстрагентов в максимальном количестве АО извлекает ацетон (5,63%), а в наименьшем количестве этанол (1,53%). Экстрагенты влияют также и на АОА (k_7) экстрактов.

Таблица 1.4.Содержание АО и АОА экстрактов ТП и ЯДО полученные разными экстрагентами

Экстрагент	Содержание АО в 1 мг экстракте		Температура кипения при 645 мм.рт. ст., Т, К	Дипольный момент, D	$k_7 \cdot 10^{-4}$ л/моль.с с 348 К	$k_{71} \cdot 10^{-2}$ л/моль.с с 348 К
	[InH] $\cdot 10^4$ моль/л	ω^* , %				
Ацетон	0,714	5,356	53,10	2,6295	1,400	2,170
Бензол	0,410	3,075	75,5	0	1,740	1,740
Диэтиловый эфир	0,502	3,765	33,5	1,1657	10,410	3,710
Метанол	0,451	3,383	61,0	1,677	3,540	2,380
Хлороформ	0,474	3,555	57,5	1,8160	5,150	3,578
Циклогексен-1	0,480	3,600	62,0	0,4550	5,480	4,125
Этанол (100%)	0,204	1,530	74,0	1,7700	1,960	4,760
Этанол (100%)**	-	-	74,0	1,77	-	-
Этанол (70%)	0,015	0,11	75,0	1,8005	-	-
Этилацетат	0,600	4,500	72,5	1,8295	3,685	4,130
Этилацетат**	0,325	1,37	72,5	1,8295	3,970	-

*- в пересчете на тимол,

**-данные относятся к экстракту из ЯДО, ω вычислена в пересчете на кверцетин.

По АОА наилучшим экстрагентом оказался диэтиловый эфир – $k_7 = 1,04 \cdot 10^5$ л/моль.с. Несмотря на то, что ацетон экстрагирует в наибольшем количестве АО, АОА полученного экстракта оказалась наименьшей ($1,4 \cdot 10^4$ л/моль.с). Эти данные свидетельствуют о том, что разные экстрагенты извлекают из растительного сырья не только в различном количестве АО вещества, но и по химическому составу разные АО, которые могут привести к явлениям синергизма или антагонизма в реакциях окисления (см. раздел 2.3).

II. СУММАРНОЕ СОДЕРЖАНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В ЭКСТРАКТАХ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ИХ АНТИОКСИДАНТНЫЕ АКТИВНОСТИ.

2.1. Антиоксидантные свойства экстрактов лекарственных растений, произрастающих в Горисском регионе Армении

АО растительного происхождения относятся к классу биологически активных веществ, которые широко применяются в традиционной и научной медицине как регуляторы свободных радикалов. Они являются легко добываемыми и нетоксичными продуктами и на организм человека не оказывают вредных воздействий. В связи с этим, поиск растений, экстракты которых содержали бы в большом количестве АО и проявляли бы наибольшую АОА, представляют несомненный практический и научный интерес.

Армения отличается разнообразием растительности, что обусловлено ее фитогеографическим положением. Армения расположена между двумя флористическими областями с большой амплитудой высот (375 м - долина Дебета, до 4095 м – гора Арагац), чем и объясняется большое разнообразие видов растений. Для сравнения отметим, что на Кавказе (площадь $4,4 \cdot 10^6$ км²) зарегистрировано около 6000 видов сосудистых растений, а в Армении ($2,97 \cdot 10^4$ км²) примерно 3500. Таким образом, несмотря на то, что Армения составляет всего 6,75% всей территории Кавказа, на ее территории произрастает больше половины (58,33%) видов растительности Кавказа. Часть этих растений в республике Армении издавна используется в народной медицине, кулинарии, для получения различных красителей и т.д. Несмотря на это химический состав используемых растений и тем более их антиоксидантные свойства практически не изучены. В настоящем разделе приведены результаты исследований АО свойств экстрактов из более 170 видов растений, произрастающих в ГРА. АО действие исследованных экстрактов исследовали на примере модельной реакции окисления кумола. При этом особое внимание уделили суммарному содержанию АО ($f[\text{InH}]$) в экстрактах и их АОА – константе скорости реакции (1).

$f[\text{InH}]_0$ в исследованных экстрактах определили из обнаруженных на кинетических кривых поглощения кислорода периодов индукции (см. рис 1.1), спрямляя их в координатах уравнения (1.4). Параметры k_7 и k_{71} , характеризующие АОА экстрактов (k_7) и продуктов окисления (Q) исходных ингибиторов в экстрактах, как АО, определили, спрямляя экспериментальные данные в координатах уравнений (1.5) и (1.6). Для иллюстрации на рис. 1.3 и 1.4 представлены зависимости $\Delta[\text{O}_2]$ от $\ln(1-t/\tau)$ и $V_0/V-V/V_0$ от $f \cdot [\text{InH}]_0$ для некоторых экстрактов.

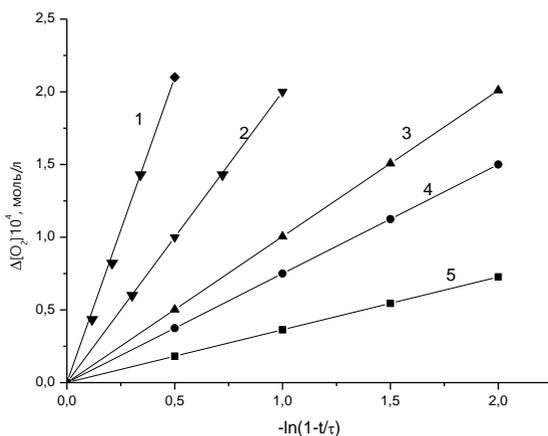


Рис.1.3. Зависимость концентрации поглощенного кислорода от параметра $\ln(1-t/\tau)$ при окислении кумола в присутствии экстракта из 1) 10 мг цветков мыльнянки лекарственной, 2) 8,34 мг травы котовника сибирского, 3) 4,32 мг листьев верблюжьей колючки, 4) 10 мг травы красрульи наскальной, 5) 5,66 мг травы марьи многолистной. $T = 348$ К.

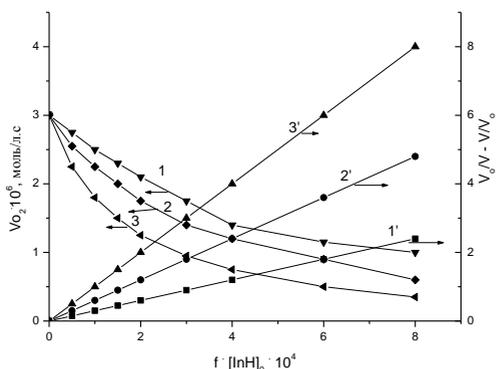


Рис. 1.4. Зависимость скорости окисления кумола после выхода из периода индукции от концентрации АО, содержащихся в экстрактах из листьев горевчатки перекрестнолистной (1), мерингии бокоцветковой (2) и чистца шершистого (3) и их спрямление (1'; 2'; 3') в координатах ур. 1.6. $V_i = 1,25 \cdot 10^{-7}$ моль/л.с, $T = 348\text{K}$.

Из исследованных экстрактов в наибольшем количестве АО веществ содержится в экстрактах из плодов боярышника кроваво – красного ($3,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л), коры дуба черешчатого ($2,91 \cdot 10^{-4}$), листьев фенхеля конского (2,65), листьев платана восточного ($2 \cdot 10^{-4}$). По АОА отличаются экстракты из плодов боярышника кроваво-красного ($k_7 = 5,5 \cdot 10^5$ л/моль·с), из травы купены душистой ($4,4 \cdot 10^5$), рудбекии рассеченной ($3,2 \cdot 10^5$), из листьев обвойника греческого ($2,6 \cdot 10^5$) и т.д. Следовательно, указанные растения могут быть использованы как источники для получения природных нетоксичных АО.

Для исследованных экстрактов измерены также величины параметра k_{71} , характеризующие АОА продуктов окисления экстрактов растительного сырья как АО. Установлено, что наибольшую АОА проявляют продукты окисления АО в экстрактах цветов боярышника кроваво - красного ($4,85 \cdot 10^3$ л/моль.с при 351K), чистотела большого ($2,84 \cdot 10^3$) и шафрана посевного ($2,78 \cdot 10^3$).

Для большинства исследованных экстрактов в интервале температур 328-351 К определены температурные зависимости параметров k_7 и k_{71} в аррениусовских координатах. Показано, что наблюдается четкая корреляция между предэкспонентами и энергией активации в виде уравнений:

$$\lg A_7 = (4,9 \pm 0,25) + (0,64 \pm 0,03)E_7$$

$$\lg A_{71} = (2,6 \pm 0,13) + (0,64 \pm 0,032)E_{71}$$

2.2. Содержание АО и АОА экстрактов растений, произрастающих в различных климатических зонах

Чтобы выяснить, что химический состав экстрактов растений зависит от климатических, эдафических, орографических факторов их произрастания, нами исследованы АО свойства экстрактов растений, произрастающих в ГРА, в ЦБСБ и в окрестностях Черноголовки Московской области (ЧМ). Сопоставляя полученные результаты по содержанию АО и по АОА исследованных экстрактов (из 15 различных растений), стало очевидным в каких именно условиях

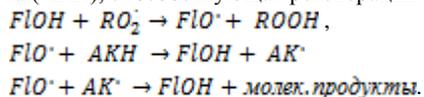
произрастает данное растение. В частности, содержание АО в экстрактах растений, произрастающих в ЦБСБ, существенно больше (например, в экстракте из цветков душицы в 2 раза, из листьев полыни обыкновенной в 1,75 раза) по сравнению с растениями, произрастающими в ГРА и, наоборот, в экстрактах растений из ГРА содержание АО больше, чем в растениях ЧМ. Сделано предположение, что обнаруженная разница по содержанию АО и АОА связана больше всего с решающим воздействием климатического фактора в сравнении с орографическим (рельефным).

2.3. Совместное антиоксидантное действие экстрактов растительного сырья

Экстракт каждого растения представляет собой многокомпонентную систему, содержащую в том числе, вещества, обладающие АО свойствами. Причем, смеси этих компонентов могут привести к эффектам синергизма или же антагонизма торможения окислительного процесса. С целью поиска смеси экстрактов, обладающими наибольшим АО эффектом, на примере модельной реакции окисления кумола исследовали АО действие экстрактов из различных лекарственных растений (см. табл. 2.1).

Для оценки совместного действия двух экстрактов, как АО, сопоставляли между собой сумму периодов индукции ($\sum \tau_i$) окисления отдельных экстрактов (аддитивное действие) и брутто эффективности их смесей ($\Sigma \tau$). Эффект синергизма (или же антагонизма) оценивали по разнице $\Delta \tau = \tau_{\Sigma} - \sum \tau_i$, либо отношением $\frac{\Delta \tau}{\sum \tau_i} \cdot 100\%$. Результаты приведены в таблице 2.1. Из данных таблицы следует, что смеси экстрактов разных растений проявляют разные эффекты ингибирования: синергизм, антагонизм и аддитивность. Синергизм обнаружен на примерах смеси экстрактов 1) листьев + плодов ирги круглолистной, на 110% и 2) цветков шавеля + плодов ирги – 22%. Антагонизм (57%) в наибольшей степени проявила смесь экстрактов из травы сперии вангутты (СВ) и василька лугового (ВЛ) при соотношении $m_{СВ} : m_{ВЛ} = 1,6 : 1$.

Факт синергизма на примере смеси экстрактов листьев и плодов ирги объясняется тем, что в листьях ирги содержатся флавоноиды (FIOH), а в плодах – аскорбиновая кислота (AKH), способствующая регенерации FIOH по реакциям



Антагонизм же объясняется содержанием различных АО (In_1H и In_2H) в соответствующих экстрактах и их радикалы из двух разных АО (In_1^{\cdot} и In_2^{\cdot}) расходуются в реакции перекрестного обрыва, приводя к уменьшению емкости (f) АО.

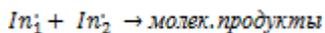


Таблица 2.1. Совместное действие этилацетатных экстрактов растений на периоды индукции окисления кумола, $V_i = 1,25 \cdot 10^{-7}$ моль/лс, $T = 348\text{K}$.

Растение	Навеска экстракта m, мг	τ_i , мин	$\Sigma\tau_i$, мин	τ_z , мин	$\Delta\tau$, мин	$\Delta\tau/\Sigma\tau_i \cdot 100\%$
1	2	3	4	5	6	7
Хоботник восточный	1,16	2				
Василек Псефлюс	2,06	30	32	16	-16	-50,00
Герань кроваво- красная	2,325	20				
Клевер белый	1,3875	24	44	42	-2*	-4,76
Товалка обыкновенная	2,94	43				
Герань кроваво- красная	2,325	20	63	49	-14	-43,39
Товалка обыкновенная	2,94	43				
Василек луговой	2,025	35	78	70	-8	-10,25
Сперия вангутта	3,30	7				
Василек луговой	2,025	35	42	18	-24	-57,14
Василек луговой	4,05	70				
Ирга круглолистная (листья)	3,867	20	90	52	-38	-42,22
Василек луговой	4,05	70				
Ирга круглолистная (плоды)	6,416	18	88	110	22	20,00
Листья ирги	3,867	20				
Плоды ирги	3,208	9	29	60	31	106,89
Плоды ирги	2,25	5				
Цветы шавеля	1,6875	18	23	28	5	21,74
Цветы шавеля	2,0	5				
Кипрей узколистый	1,6875	18	23	18	-5	-21,74
Смолевка белая	3,45	18				
Кипрей узколистый	2,0	5	23	21	-2*	-8,69

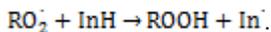
*- учитывая, что период индукции измерялся с точностью ± 1 мин, то для этих смесей предполагали, что имеем дело с эффектом адвивности.

3. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ И НЕКОТОРЫХ БАВ НА КИНЕТИКУ ОКИСЛЕНИЯ КУМОЛА

3.1. Классификация экстрактов по механизму их действия на кинетику окисления кумола

Исследования показали, что экстракты разных растений по механизму их действия на кинетику окисления кумола делятся на следующие четыре группы:

I. Экстракты, которые действуют на кинетику окисления кумола как обычные классические антиоксиданты. В присутствии этих экстрактов кинетические данные поглощения кислорода описываются классическими уравнениями, характеризующими как содержание АО (см. ур. 1.4), так и АОА (ур. 1.5). В их присутствии обрыв цепи осуществляется линейно, по реакции



II. Экстракты, которые действуют как замедлители окисления. В присутствии этих экстрактов на кинетических кривых поглощения кислорода не обнаруживаются периоды индукции. Скорость окисления кумола уменьшается во времени и не стремится к безингибированному окислению. Т. е. эти экстракты действуют как отрицательные катализаторы. Закономерности поглощения кислорода описываются уравнением 1.6, т.е. обрыв цепи осуществляется как линейно ($RO_2^{\cdot} + InH \rightarrow$), так и квадратично ($RO_2^{\cdot} + RO_2^{\cdot} \rightarrow$).

III. Экстракты, которые при сравнительно малых концентрациях проявляют АО свойства, а при больших концентрациях подвергаются автоокислению, принимая активное участие в реакции инициирования цепи окисления.

IV. Экстракты, в присутствии которых замедляется скорость окисления кумола до определенной степени и при дальнейшем увеличении их концентрации стремится к постоянной величине.

В литературном обзоре данной диссертации более подробно обсужден механизм действия экстрактов групп I и II. Ниже приведены результаты исследования АО действия экстрактов и БАВ на кинетику окисления кумола III и IV групп.

3.2. Механизм действия экстрактов и ряда БАВ III и IV групп на кинетику окисления кумола.

К III группе относятся эфирное масло косточек черного винограда (МКВ), аскорбиновая кислота (АК), лецитин и изопропиловый эфир витамина А (i-ПЭВА). опыты показали, что указанные компоненты проявляют как АО, так и прооксидантные свойства. Для каждого отдельного случая предложен механизм их действия на процесс окисления кумола.

В системе **кумол-АИБН-МКВ** скорость поглощения кислорода от содержания МКВ проходит через минимум (рис. 3.1), что свидетельствует об автоокислении МКВ (рис. 3.2). Для подтверждения этого были исследованы закономерности автоокисления МКВ в хлорбензоле. Выяснилось, что скорость автоокисления МКВ описывается уравнением (3.1)

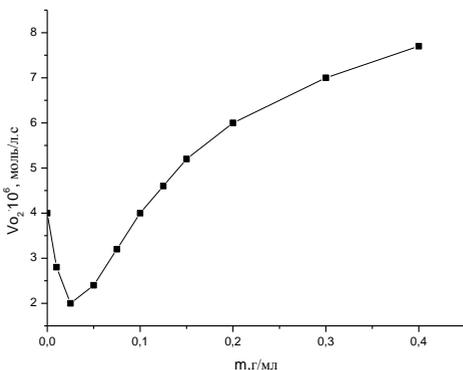


Рис.3.1. Зависимость скорости поглощения кислорода смесью кумол – МКВ от содержания МКВ. $V_i=1,73 \cdot 10^{-7}$ моль/л.с, $T=351$ К. Растворитель хлорбензол.

$$V_{O_2} = \frac{(k_2 + k_2'K_p)[SH]V_i^{1/2}}{k_2^{1/2} + k_2'^{1/2}K_p[SH]} \quad (3.1)$$

где k_2, k_2', k_5 и k_6 - константы скоростей реакций $SO_2 + RH \rightarrow SOOH + R'$, $SO_2 \cdots HS \rightarrow SOOH + S'$, $SO_2 + SO_2 \cdots HS \rightarrow$, $SO_2 + SO_2 \rightarrow$. K_p - константа равновесия $SO_2 + HS \rightleftharpoons SO_2 \cdots HS$, SH – окисляемое вещество в МКВ, $V_{io} = k_{io}[O_2][SH]$ - скорость зарождения первичных радикалов, k_{io} - константа скорости реакции $SH + O_2 \rightarrow S' + HO_2$; Показано, что $k_{io} = 1,62 \cdot 10^{19} \exp(-36500/RT)$ л/моль.с.

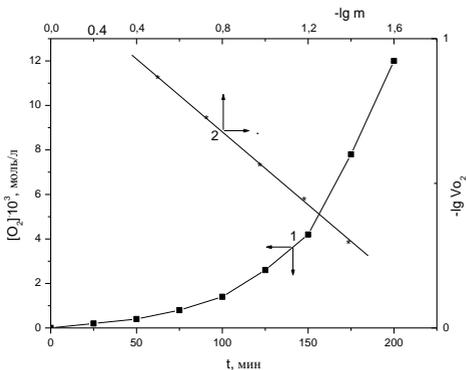


Рис. 3.2. Кинетическая кривая поглощения кислорода автоокисляющегося 0,177г/мл МКВ (1) и зависимость $\lg V_{O_2}$ от $\lg m_{MKV}$ (2), $T=344$ К.

Преобразуя уравнение (3.1), получим

$$F = V_{O_2}^{-1} \cdot V_{iO}^{1/2} = A + \frac{B}{[5H]}, \quad (\text{моль/л.с})^{-1/2} \quad (3.2)$$

где $A = \frac{k_1^2 k_p}{k_2 + k_2' k_p} = 7,43 \cdot 10^{18} \exp\left(-\frac{28674}{RT}\right)$, (моль/л.с)^{-1/2}

$$B = \frac{k_1^2}{k_2 + k_2' k_p} = 6,90 \cdot 10^{19} \exp\left(-\frac{30116}{RT}\right), \quad (\text{с/моль.л})^{1/2}$$

АК проявляет АО свойства при сравнительно низких концентрациях ([АК]<0,56·10⁻⁴ моль/л), что связано с ее автоокислением. В диметилсульфоксиде скорость автоокисления АК описывается уравнением $V_{O_2} = k[AK]\sqrt{O_2}$, где $k = 1,44 \cdot 10^3 \exp(-9440/RT)$, (л/моль)^{1/2} · с⁻¹.

Лецитин, также проявляя АО свойства, в системе кумол-лецитин-АИБН, одновременно подвергается соокислению. Т. е. продолжение цепи в указанной системе осуществляется как на молекулах кумола ($RO_2 + RH \rightarrow$), так и лецитина ($RO_2 + LH \rightarrow$). Исследуя инициированное окисление лецитина в хлорбензоле, показано, что скорость окисления лецитина описывается уравнением (3.3)

$$V_{O_2} = \frac{k_2}{\sqrt{k_6}} [LH] \sqrt{V_i} \quad (3.3)$$

В интервале температур 328-353К определена температурная зависимость окисляемости лецитина:

$$k_2 / \sqrt{k_6} = 6,97 \cdot 10^{-7} \exp\left[-\frac{9900+100I}{RT}\right], \quad (\text{л/моль.с})^{1/2}$$

Установлено, что окисляемость лецитина при 353К [51,66(л/моль.с)^{1/2}] в 2460 раза больше окисляемости кумола (2,1·10⁻²).

К третьей группе АО относится также **i-ПЭВА**. Кинетические кривые поглощения кислорода системой кумол-i-ПЭВА-АИБН-хлорбензол проходят через период индукции и имеют S-образный вид. Экспериментальные данные показали, что стехиометрический коэффициент ингибирования $f < 0,5$, который является следствием продолжения цепи окисления с участием радикалов из i-ПЭВА

Кроме того, после выхода из периода индукции скорость поглощения кислорода существенно превышает скорость окисления индивидуального кумола. Эти данные свидетельствуют о проокислительном свойстве i-ПЭВА. В отличие от АК, по аналогии с лецитином, продукты окисления i-ПЭВА также проявляют АО свойства. На основании полученных экспериментальных данных предложен механизм соокисления кумола с i-ПЭВА. Появление периодов индукции свидетельствуют об АО свойстве i-ПЭВА. АOA i-ПЭВА описывается выражением $k_7 = 9,8 \cdot 10^{13} \exp\left[-\frac{13900+150I}{RT}\right]$, л/моль · с. Обнаруженные периоды индукции, при данной скорости инициирования, описываются уравнением (1.4) при сравнительно низких концентрациях i-ПЭВА (<3·10⁻³ моль/л) со стехиометрическим коэффициентом $f < 0,5$. Столь низкое значение f свидетельствует, что i-ПЭВА, помимо участия в обрыве цепи, подвергается соокислению с кумолом. Это подтверждается тем, что после выхода из периода

индукции скорость поглощения кислорода становится существенно больше, чем скорость окисления кумола.

Второй особенностью совместного окисления кумола с *i*-ПЭВА является то, что после ускорения (участок АБ на рис. 3.3), скорость поглощения кислорода снова замедляется, т.е. продукт окисления *i*-ПЭВА также обладает АО свойством.

Из исследованных нами экстрактов (более 170 видов растений), согласно вышеприведенной классификации, только экстракт семян льна (ЭСЛ) относится к IV группе. Обнаружено, что в присутствии ЭСЛ при окислении кумола кинетические кривые поглощения кислорода проходят без периодов индукции. ЭСЛ действует как замедлитель окисления. Причем, с увеличением содержания растворенного ЭСЛ скорость поглощения кислорода, уменьшаясь, стремится к постоянной величине. Обнаруженному факту дано следующее объяснение: АО в ЭСЛ является лигнин, содержащий многочисленные гидроксильные группы, с которыми пероксильные радикалы кумола образуют ассоциаты типа $RO_2 \cdots HOPh$. На этих ассоциатах одновременно осуществляется как продолжение $RO_2 \cdots InH + RH \xrightarrow{k_2} ROOH + InH + R'$, так и обрыв цепи $RO_2 \cdots InH \xrightarrow{k_3} ROOH + In'$.

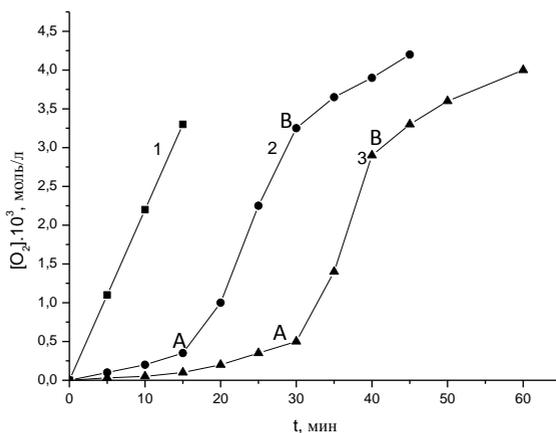


Рис. 3.3. Кинетические кривые поглощения кислорода при окислении кумола в отсутствии (1) и в присутствии $2,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л (2); $5,8 \cdot 10^{-3}$ моль/л (3) *i*-ПЭВА. $V_i = 1,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л·с. $T = 351$ К.

Из всех исследованных нами экстрактов к IV группе относится только экстракт из семян льна (ЭСЛ). Показано, что при достаточно высокой концентрации ЭСЛ ($>0,8$ мг/мл, $V_i=1,25 \cdot 10^{-7}$, $T=348$ К) все RO_2 радикалы находятся в виде ассоциатов $RO_2 \cdots InH$, которые и принимают участие в продолжении и обрыве цепи. При этих условиях предельная скорость окисления (V_∞) не зависит от содержания ЭСЛ и описывается уравнением (3.4),

$$V_{\infty} = k_2' [RH] [RO_2 \cdots In] = k_2' [RH] V_i / 2k_7' \quad (3.4)$$

где k_7' константа скорости реакции $RO_2 \cdots In \rightarrow ROOH + In'$

В интервале температур 328-348 К показано, что $k_2'/k_7' = 3,38 \cdot 10^7 \exp[-(10550 \pm 50)/RT]$ л/моль.

При сравнительно низких концентрациях ЭСЛ (<0,8 mg/ml), когда скорость окисления зависит от его концентрации и обрыв цепи осуществляется реакциями $RO_2 + InH \xrightarrow{k_2} ROOH + In'$, $RO_2 + RO_2 \cdots InH \xrightarrow{k_2'} ROOH + ROOIn$ и $RO_2 + RO_2 \xrightarrow{k_2} \text{молек. продукты}$. В этих условиях скорость окисления кумола от содержания InH (ЭСЛ) описывается уравнением (1.6), с той разницей, что $k_{71} = 2k_7K$ где K- константа равновесия образования ассоциата ($RO_2 \cdots InH$). Установлено, что

$$k_7K = 1,69 \cdot 10^{11} \exp[-(13850 \pm 50)/RT], \text{ лс/моль.}$$

4. ИНГИБИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ ПОЛИОКСИЭТИЛИРОВАННОГО ГЕКСАДЕКАНОЛА И ХОЛЕСТЕРИЛПРОПИОНАТА СИНТЕТИЧЕСКИМИ И ПРИРОДНЫМИ АНТИОКСИДАНТАМИ.

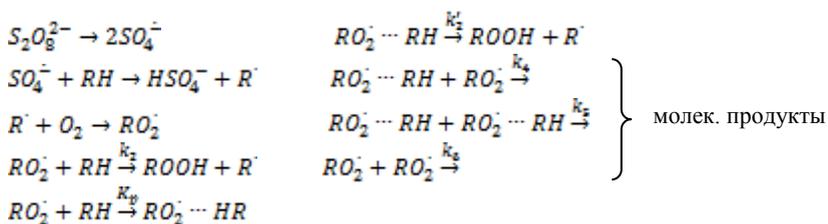
Исследованные нами экстракты ряда лекарственных растений проявляют высокую АОА при окислении кумола. Однако рекомендовать эти экстракты с целью использования в лечебных целях однозначно нельзя, поскольку АОА АО во многом зависит от полярности среды их исследования. В связи с этим нами исследованы АО свойства ряда экстрактов и синтетических АО в высокополярных средах. В качестве подобной среды использовали поверхностно-активное вещество ОС-20 и ХПр. Учитывая, что в научной литературе отсутствуют данные о механизме окисления ОС-20, ниже кратко излагаются полученные нами результаты.

4.1. Кинетические закономерности инициированного персульфатом калия окисления ОС-20.

Установлено, что скорость инициированного персульфатом калия (ПК) окисления ОС-20 описывается эмпирическим уравнением (4.1) типа Михаэлиса – Ментена.

$$V_{O_2} = \frac{a[RH]_0}{b+c[RH]_0} \sqrt{V_i} \quad (4.1)$$

где а, б, с – эмпирические величины и являются постоянными при данной температуре, $[RH]_0$ – исходная концентрация ОС-20. Полученную эмпирическую зависимость выводили, предполагая комплексообразование пероксильных радикалов с полярными молекулами ОС-20 с дальнейшим их участием в реакциях продолжения и обрыва цепей. В таком случае в схему окисления включаются следующие элементарные реакции:



Из приведенной схемы, пользуясь принципом стационарности по отношению к пероксильным радикалам, и, учитывая, что $k_4 \cong 2\sqrt{k_5 k_6}$, для скорости окисления ОС-20, получим уравнение (4.2), которое совпадает с эмпирическим уравнением (4.1).

$$V_{O_2} = \frac{(k_2 + k_2' K_p) [RH] \sqrt{V_1}}{\sqrt{k_6} + \sqrt{k_2 K_p} [RH]} \quad (4.2)$$

Сопоставляя уравнения (4.1) и (4.2), следует, что $a = k_2 + k_2' K_p$, $b = \sqrt{k_6}$, $c = \sqrt{k_5 K_p}$.

Преобразуя уравнение (4.2), получим

$$\frac{\sqrt{V_1}}{V_{O_2}} = \frac{\sqrt{k_2 K_p}}{k_2 + k_2' K_p} + \frac{\sqrt{k_6}}{k_2 + k_2' K_p} \cdot \frac{1}{[RH]} \quad (4.3)$$

При сравнительно больших концентрациях ОС-20 ($> 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л), когда $K_p \cdot \sqrt{k_5} \cdot [RH] \gg \sqrt{k_6}$ получим

$$V_{O_2} = \frac{(k_2 + k_2' K_p) \sqrt{V_1}}{\sqrt{k_2 K_p}} \quad (4.4)$$

Показано, что экспериментальные данные четко описываются уравнениями (4.3) и (4.4), что позволило нам определить параметры окисляемости ОС-20 в интервале температур 320-350 К. Соответственно, получено, что

$$\frac{a}{b} = \frac{(k_2 + k_2' K_p)}{\sqrt{k_6}} = 5,75 \cdot 10^5 \exp\left(-\frac{7750}{RT}\right), \quad \left(\frac{\text{л}}{\text{моль} \cdot \text{с}}\right)^{1/2}$$

$$\frac{a}{c} = \frac{k_2 + k_2' K_p}{\sqrt{k_5 K_p}} = 1,1 \cdot 10^7 \exp\left(-\frac{13900}{RT}\right), \quad \left(\frac{\text{моль}}{\text{л} \cdot \text{с}}\right)^{1/2}$$

$$\frac{c}{b} = \frac{\sqrt{k_5 K_p}}{\sqrt{k_6}} = 5,23 \cdot 10^{-2} \exp\left(\frac{6150}{RT}\right), \quad \text{л/моль}$$

Сравнивая окисляемость (а/в) ОС-20 с окисляемостью ($k_2/\sqrt{k_6}$) ряда органических веществ, становится очевидным, что при одинаковых условиях ОС-20 окисляется в 100 и более раза быстрее. В связи с этим важность решения проблемы его стабилизации становится очевидной.

4.2. Антиоксидантные свойства тиосемикарбазона и его производных.

Исследованы АО свойства тиосемикарбазон-2-(2-кетопропил)-5-изобутокси-4-пентанолида (ТСК), гидразид-4-оксибутановой кислоты (ГБК) и 3-метил-4-(2-гидразино-карбонилэтил)-2-пиразолин-5она (МГКЭП). Опыты показали, что кинетические кривые инициированного окисления кумола, ОС-20 и ХПр в присутствии указанных продуктов имеют четко выраженные периоды индукции, которые описываются уравнениями (1.4) и (1.5). Спрямляя экспериментальные данные в координатах уравнений (1.4) и (1.5), определены кинетические параметры f и k_7/k_2 , характеризующие АОА исследованных веществ. Результаты представлены в таблице 4.1.

Из таблицы следует, что по активности исследованные АО не уступают α -нафтолу. Для этих АО стехиометрический коэффициент f в 2 и более раза больше чем α -нафтола. Кроме того, АОА исследованных АО в кумоле в 100 и более раза больше, чем в ОС-20. Это объясняется тем, что в среде ОС-20 в реакциях обрыва цепей принимают участие как комплексно связанные $RO_2 \cdots RH$ радикалы, так и ассоциированные молекулы АО ($NH_2 \cdots RH$).

Таблица 4.1. Кинетические параметры f и k_7/k_2 в окисляющемся 3,8 моль/л кумоле, 0,5 моль/л ХПр и 5.10^{-2} моль/л ОС-20.

Антиоксидант	Окисляемое вещество					
	Кумол		ОС-20		ХПр	
	f	$k_7/k_2 \cdot 10^{-4}$	f	$k_7/k_2 \cdot 10^{-2}$	f	$k_7/k_2 \cdot 10^{-2}$
МГКЭП	3,5	4,48	2,9	0,37	2,7	2,18
ТСК	5,3	10,98	4,2	2,12	5,3	19,90
ГБК	2,0	2,88	2,2	0,40	1,9	1,91
α -нафтол	2,0	4,05	2,0	3,20	2,0	-

4.3. Антиоксидантные свойства этилового эфира салицилиден-DL-триазина и его хелатов

Этиловый эфир салицилиден-DL-триазина (ЭЭСТ) и его металлокомплексы [Zn, Co(II), Mn (II)] содержат фенольные группы, что может придать им АО свойства. Чтобы убедиться в этом, впервые нами исследованы их АО свойства в реакции окисления кумола и ОС-20. Выяснилось, что как ЭЭСТ, так и его металлокомплексы, в отличие от типичных АО, на кинетику окисления кумола и ОС-20 действуют как замедлители. В их присутствии на кинетических кривых не обнаруживаются периоды индукции. Кислород поглощается с меньшей скоростью довольно долго и в течение времени не стремится к безингибированному окислению. Скорость окисления ОС-20 и кумола от концентрации исследованных АО описываются уравнением (1.6), что позволило определить их АОА ($k_7/\sqrt{k_6}$). Результаты приведены в табл.4.2.

Таблица 4.2. АОА ЭЭСТ и его металлокомплексов в реакциях окисления ОС-20 и кумола.

Ингибитор	Растворитель	ОС-20			Кумол	
		$k_7/\sqrt{k_6}$ (л/моль·с) ^{1/2}	$k_7/\sqrt{k_6}$ (л/моль·с) ^{1/2}	$k_7 \cdot 10^{-2}$ л/моль·с	$k_7/\sqrt{k_6}$ (л/моль·с) ^{1/2}	$k_7 \cdot 10^{-2}$ л/моль·с
ЭЭСТ	Трет.бутанол	32,0	2,3	4,17		
(ЭЭСТ) ₂ Mn·2H ₂ O	(CH ₃) ₂ SO	27,5	1,7	3,09		
(ЭЭСТ)Zn·2H ₂ O	(CH ₃) ₂ SO	34,8	2,2	4,00		
(ЭЭСТ) ₂ Co·2H ₂ O	(CH ₃) ₂ SO	42,6	2,5	4,55		

Из таблицы следует, что АОА (k_7) ЭЭСТ и его хелатов даже в кумоле на несколько порядков меньше по сравнению с данными исследованных нами экстрактов лекарственных растений. Это объясняется тем, что в реакциях окисления ОС-20 и кумола ЭЭСТ и его хелаты растворены в полярных растворителях, где пероксильные радикалы находятся в виде комплексов $RO_2 \cdots HX$.

4.4. Ингибирование окисления ОС-20 и ХПр экстрактами из семян лекарственных растений

На примере окисления кумола определены эффективные содержания АО и АОА экстрактов из 170 различных лекарственных растений. С практической точки зрения целесообразно сопоставить полученные результаты на примерах окисления веществ по физико-химическим свойствам близким к биологическим соединениям. С этой целью изучали АО свойства экстрактов семян из 8 различных растений в реакциях окисления ОС-20 и ХПр. Результаты приведены в таблице 4.3. Опыты показали, что эффективное содержание АО в экстракте семян из одного и того же растения не зависит от окисляемого вещества. Между тем, АОА (k_7/k_2) зависит от полярности окисляемого вещества и уменьшается в порядке $(k_7/k_2)_{\text{кумол}} > (k_7/k_2)_{\text{ХПр}} > (k_7/k_2)_{\text{ОС-20}}$. Снижение АОА экстрактов и α -нафтола в полярных средах, как указано в разделах 4.1 – 4.3, обусловлено комплексобразованием ингибиторов, содержащихся в экстрактах, с полярными молекулами среды. Из таблицы следует также, что экстракты из семян мяты и петрушки в окисляющемся ХПр и ОС-20 проявляют большую АОА, чем α -нафтол и могут быть использованы как стабилизаторы окисления биологических (высокополярных) объектов.

Таблица 4.3. Значения АОА и содержание АО в 1 мг экстрактов семян различных лекарственных растений. T = 348К.

Экстракт	f.[InH]·10 ⁴ моль/л	k ₂ /k ₇ ·10 ⁻⁴		
		[Кумол]=3,8 моль/л	[ХПр]=0,5 моль/л	[ОС-20]=0,05 моль/л
Орех грецкий <i>Juglans regia</i>	10,00	0,32	1,60	9,60
Борщевик обыкновенный <i>Heracleum sphondylium</i>	2,44	0,40	2,25	15,50
Зверобой обыкн. <i>Hypericum perforatum</i>	3,33	0,68	4,20	28,00
Конопля посевная <i>Cannabis sativa</i>	0,22	6,40	3,55	21,35
Щавель конский <i>Rumex confertus</i>	1,50	1,07	6,35	35,25
Мята водная <i>Mentha aquatica</i>	1,12	1,14	0,75	41,45
Тысячелистник обыкн. <i>Achillea millefolium</i>	1,82	0,64	3,30	19,80
Петрушка огородная <i>Petroselinum crispum</i>	4,54	0,25	0,85	1,05
α-нафтол	-	0,22	1,25	7,55

ВЫВОДЫ

1. Хромато-масс. спектроскопическим методом исследован химический состав ЭМ ТП. Идентифицировано 35 химических соединений, из которых АО свойства проявляют тимол и карвакрол. Спектрофотометрическим методом определено количественное содержание флавоноидов и фенолов в экстрактах листьев яснотки белой и барбариса обыкновенного, а также из 10 различных лекарственных трав произрастающих в ГРА и в ЦБСБ.
2. Методом ААС определен элементный состав экстрактов листьев яснотки белой и барбариса обыкновенного. Установлено, что количественное содержание токсичных элементов (Pb, Cd, As, Hg) не превышает их ПДК в растениях, что свидетельствует об экологической чистоте окружающей среды их произрастания (ГРА).
3. Показано, что содержание АОВ в растениях зависит как от их вегетации, так и от климатических условий их произрастания. Максимальное количество АОВ в растениях накапливаются в фазе бутонизации, а от климатических условий их произрастания располагаются в следующем порядке: ЦБСБ>ГРА>ЧМ. Тот факт, что в наибольшем количестве АОВ содержатся в растениях из ЦБСБ объясняется тем, что сбор сырья осуществляли из теплиц, где сравнительно повышенная и постоянная температура среды их произрастания, а также фактором интродукции растений.
4. Установлено, что с целью получения экстракта с наибольшим количеством АОВ, сбор растительного сырья необходимо осуществлять в фазе их бутонизации, высушивать при комнатной температуре, экстракцию осуществлять методом мацерации этилацетатом или ацетоном, хранить при сравнительно низких температурах.
5. Кинетическим методом, на примере модельной реакции окисления кумола, исследованы АО свойства экстрактов 170 лекарственных растений. Показано, что в зависимости от вида растений, содержание АО в 1 мг экстрактах колеблется в пределах от 10^{-6} до 10^{-4} моль/л. А по АОА большинство исследованных экстрактов превышают активности классического ингибитора α -нафтола и могут быть использованы как нетоксичные АО.
6. Обнаружены явления аддитивности, антагонизма и синергизма при совместном действии смеси экстрактов различных растений. Установлено, что синергизм АО действия смеси экстрактов обусловлен регенерацией флавоноидов под воздействием аскорбиновой кислоты.
7. Установлено, что экстракты исследованных лекарственных растений по разному механизму действуют на процесс окисления кумола. По механизму их действия экстракты делятся на 4 группы:
 - экстракты, которые на кинетику окисления кумола действуют как обычные классические антиоксиданты,
 - экстракты, которые действуют как замедлители окисления. В их присутствии на кинетических кривых поглощения кислорода не обнаруживаются периоды индукции,
 - экстракты, которые проявляют как АО, так и прооксидантные свойства,

- экстракты, в присутствии которых снижается скорость окисления кумола до определенной степени и при дальнейшем увеличении их концентрации скорость окисления стремится к постоянной величине.
8. Для каждой группы экстрактов предложен механизм их действия на кинетику окисления исследованных органических соединений (кумол, ОС-20 и ХПр). Получены соответствующие уравнения, которые описывают экспериментальные данные.
 9. Показано, что скорость инициированного окисления ОС-20 зависит от его концентрации и скорости инициирования и описывается уравнением $V = a \cdot [OС - 20] \sqrt{V_i} / (b + c[OС - 20])$. Предложен механизм окисления ОС-20, откуда получено уравнение, которое раскрывает физический смысл постоянных a , b и c . Определены температурные зависимости параметров a/b , a/c и c/b в аррениусовых координатах.
 10. Впервые исследовано действие вновь синтезированных АО (тиосемикарбазон, гидразид-4-оксибутановой кислоты, 3-метил-4-(2-гидразинокарбонил-этил)-2-пиразолин-5-он, этиловый эфир салицилиден-ДЛ-трозин и его хелатов), а также экстрактов лекарственных растений на процесс окисления кумола, ОС-20 и ХПр. Установлено, что указанные АО и экстракты проявляют не большую АОА при окислении ОС-20 и ХПр, чем при окислении кумола, причиной чего является комплексообразование пероксильных радикалов с молекулами ОС-20 и ХПр.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Л.Р. Варданян, Р.Л. Варданян, А.Г. Хачатрян. Ингибирующее действие экстрактов из семян ягод и фруктов и кинетические параметры их окисляемости. Химический журнал Армении, 2001, т. 54, №1-2, с.85-92.
2. Л.Р. Варданян, Р.Л. Варданян, В.С. Арутюнян, Т.В. Кочикян, А.А. Аветисян. Ингибирующая способность некоторых гидразидов в реакциях окисления органических веществ. Химический журнал Армении, 2002, т.55, №3, с.38-44.
3. Р.Л. Варданян, Л.Р. Варданян, Арутюнян В.С. Ингибирование реакции окисления органических веществ тиосемикарбазоном. Уч. Записки ЕГУ, 2001, №1, с. 79-85.
4. N.M. Beylerian, L.R. Vardanyan, R.S. Harutyunyan, R.L.Vardanyan. Kinetics and Mechanism of Potassium Persulfate Decomposition in Aqueous Solutions Studied by a Gasometric Method. Macromol. Chem. Phys., 2002, v.203, p.212-218.
5. N.M. Beylerian, L.R. Vardanyan, R.S. Harutyunyan, R.L. Vardanyan. Gasometric Study of Kinetics of Surfactant Autooxidation in Water Medium by Potassium Persulfate. J. of Surface Science and Technology, 2001, v.17, №1/2, p.117-124.
6. Л.Р. Варданян, Р.Л. Варданян, С.А. Казарян, К.П. Григорян, С.А. Баджиян. Исследование ингибирующего действия этилового эфира салицилиден- DL-триозина и его хелатов на процесс инициированного окисления кумола и полиоксиэтилированного гексадеканола. Химический журнал Армении., 2005, т.58, №3, с.11-16.
7. Р.Л. Варданян, Л.Р. Варданян, Л.В. Атабекян. Влияние экстрактов лекарственных растений на процесс окисления органических веществ. Химия растительного сырья., 2007 №2, с.73-77.
8. Р.Л. Варданян, Л.Р. Варданян, Р.С. Арутюнян, Л.В. Атабекян, Э.Г. Карамян, Н.Б. Саакян. Кинетические закономерности окисления лецитина и его стабилизация. Химия растительного сырья., 2009, №1, с.125-130.
9. S.A. Naugapetyan, L.R. Vardanyan, R.L. Vardanyan. Antioxidant activity of creeping thyme (*thymus serpyllum* l.) in cumene oxidation reaction. Proceedings of the YSU, Chemistry and biology, 2013, №2, p. 23-31.
10. Л.Р. Варданян, А.Г. Шутова, С.А. Айрапетян, Р.Л. Варданян, В.Е. Агабеков, В.Н. Решетников. Количественное содержание и активность антиоксидантов в лекарственных растениях различных климатических зон. Доклады НАН Беларуси. 2013. т.57. № 5, с. 72-76.
11. Т.Г. Шутова, А.Г. Шутова, Л.Р. Варданян, С.А. Айрапетян, Р.Л. Варданян, В.Е. Агабеков. Ингибирование окисления эмульсий ненасыщенных жирных кислот эфирными маслами монарды дудчатой и тысячелистника обыкновенного. Труды БГУ, 2013, т.8, №1, с. 111-116.
12. А.Г. Шутова, С.А. Айрапетян, Л.Р. Варданян, Р.Л. Варданян, В.Е. Агабеков. Суммарное соединение фенолов и флавоноидов в лекарственных растениях, произрастающих в Армении и Беларуси. Ученые записки Арцахского государственного университета. 2013, Т.1(27), с.78-83

13. Л.Р. Варданян, Р.Л. Варданян, С.А. Айрапетян. Содержание антиоксидантов в экстракте папоротника мужского (*dryopteris filixmas*). Химический журнал Армении, 2013, т.66, №4, с. 568-577.
14. Р. Л. Варданян, Л.Р. Варданян, Л.В. Атабекян, Т. С. Григорян, Изучение антиоксидантных свойств лекарственных растений Горисского региона Армении. Химия растительного сырья, 2013, №1, с. 151-156.
15. К. Ю. Будагян, Л.Р. Варданян, Л. В. Атабекян, Р.Л. Варданян, Отрицательный катализ экстракта семян каперсов колючих (*Capparis Spinosa L.*) в реакции окисления кумола. Химический журнал Армении, 2013, т.66, №1, с. 32-40.
16. Л.Р. Варданян, Р. Л. Варданян, С. А. Айрапетян, А.Э. Аветисян. Антиоксидантные свойства эфирного масла тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum L.*). Химия растительного сырья, 2013, №3, с. 143-148
17. R.L. Vardanyan, L.R. Vardanyan, R.S. Harutyunyan, L.R. Harutyunyan. Behavior of cooxidation of vitamine A with cumene in chlorbenzene. Oxidation Communications, 2013, v.36, №.4, p. 845-851.
18. С.А. Айрапетян, Л.Р. Варданян, Р.Л. Варданян. Химический состав эфирного масла тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum L.*), произрастающего в с. Хндзореск Сюникской области республики Армении. Научно-медицинский журнал. 2014, т.9, №2, с. 54-59.
19. С.А. Айрапетян, Л.Р. Варданян, Р.Л. Варданян. Содержание и активность антиоксидантов этилацетатных экстрактов растений, произрастающих в Горисском регионе Армении. Химический журнал Армении. 2015, т.68, № 1, с. 40-50.
20. Л.Р. Варданян. Экстракты некоторых лекарственных растений как антиоксиданты. Химический журнал Армении, т.68, №4, 2015, с.486-495.
21. L.R. Vardanyan. Antioxidant activity of plant extracts. Proceedings of the YSU, Chemistry and Biology, 2015, № 3, p. 16-22.
22. Р. Л. Варданян, Л. Р. Варданян, С.А. Айрапетян, Л.Р. Арутюнян, Р. С. Арутюнян. Антиоксидантное и прооксидантное действие аскорбиновой кислоты. Химия растительного сырья, 2015, №1, с. 113-119
23. L.R. Vardanyan. Features of plant extracts influence on the kinetics of cumene oxidation. Proceedings of the YSU, Chemistry and Biology, 2015, № 2, p. 25-30
24. Л. Р. Варданян, Р. Л. Варданян, Т. Г. Денисова. Содержание и активность антиоксидантов в экстрактах растений, произрастающих в разных географических зонах. Бутлеровские сообщения, 2016, т.45, №2, с.143-147.
25. Л.Р. Варданян, С.А. Айрапетян, Р.Л. Варданян, . Антиоксидантные свойства этилацетатных экстрактов растительного происхождения. Научно-медицинский журнал, 2016, т. 11, №1, стр. 36-40.
26. Л.Р. Варданян, С.А. Айрапетян, Р.Л. Варданян, Р.С. Арутюнян, Г.Ю. Овсепян. Антиоксидантная активность листьев и ягод годжи (дереза обыкновенная). Химия растительного сырья, 2016, №3, с. 41-47.
27. Л.Р. Варданян, Л. В. Атабекян, Р.Л. Варданян. Определение суммарной концентрации и активности антиоксидантов в лекарственных растениях. Научно-медицинский журнал, 2016, т. 11, № 2, стр. 49-55.

ԼՈՒԻԶԱ ՌԱԶՄԻԿԻ ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

ԴԵՂԱԲՈՒՅՍԵՐԻ ԿԵՆՍԱՀԱԿԱՕՔՍԻԴՆԵՐԻ ՀԱԿԱՕՔՍԻԴՈՂ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ: ԿԻՆԵՏԻԿԱ ԵՎ ՄԵԽԱՆԻԶՄ

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Տարբեր երկրներում կատարած բազմաթիվ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ որոշ հիվանդությունների առաջացմանը, ինչպես նաև ծերացմանը նպաստում են թթվածնի ակտիվ ձևերը: Վերջիններս փոխազդում են գրեթե բոլոր կենսամոլեկուլների հետ, օքսիդացնելով դրանց: Արդյունքում վնասվում են կենսաթաղանթները, անոթների պատերը: Այդ պրոցեսները կանխելու համար նպատակահարմար է օգտագործել ոչ թունավոր, սննդային հակաօքսիդիչներ: Նման հակաօքսիդիչներով հարուստ են բույսերը: Ատենախոտության մեջ կումոլի հարուցված օքսիդացման ռեակցիայի օրինակի վրա կինետիկական եղանակով մանրամասն ուսումնասիրվել է 170 դեղաբույսից ստացված էքստրակտների հակաօքսիդիչ (ՀՕ) հատկությունները:

Քանի որ կենդանի օրգանիզմում ՀՕ ազդում են բջջային մակարդակով, ուսումնասիրվել է որոշ էքստրակտների ՀՕ հատկությունները միջեյլար ու բևեռային միջավայրերում: Որպես այդպիսին միջավայր ընտրել ենք պոլիօքսիէթիլացված հեքսադեկանոլը ու խոլեստերիլ պրոպիոնատը: Պարվել է, որ այդ միջավայրերում ուսումնասիրված էքստրակտների ինչպես նաև սինթետիկ ՀՕ նյութերի ակտիվությունն ավելի փոքր է: Առաջին անգամ ուսումնասիրվել է պոլիօքսիէթիլացված հեքսադեկանոլի օքսիդացման օրինաչափությունները: Առաջարկվել է նրա օքսիդացման մեխանիզմը, որից արտածվել է նրա օքսիդացման ռեակցիայի արագության կինետիկական հավասարումը:

Ատենախոտության մեջ որոշված է դեղաբույսերից ՀՕ նյութեր ստանալու համար էքստրակցիայի օպտիմալ պայմանները: դրանք են. մանրացված հումք (<1մմ), էքստրակցիայի իրականացում սենյակային ջերմաստիճանում մեկ օրվա ընթացքում: Բարձր ջերմաստիճանում էքստրակտները կարող են ենթարկվել ինքնաօքսիդացման:

Որոշ բույսերի օրինակների վրա ցույց է տրված ՀՕ նյութերի կուտակման դինամիկան վեգետացիայից կախված: Հաստատված է, որ ՀՕ նյութերի առավելագույն քանակ բույսերում կուտակվում է բողբոջակալման շրջանում: Վեգետացիայից կախված որոշված է նաև k_7 ու k_{-7} -ի արժեքները, որոնք բնութագրում են, համապատասխանաբար, ելային հակաօքսիդիչների և նրանց օքսիդացման արգասիքների ակտիվությունները ու իրենցից

ներկայացնում են պերօքսիդային ռադիկալների ու ինհիբիտորի (k₇₁-ի դեպքում՝ էլային ինհիբիտորի օքսիդացման արգասիքի) փոխազդեցության ռեակցիայի արագության հաստատունները: Պարզվել է, որ վեգետացիայից կախված չի փոխվում բույսի քիմիական բաղադրությունը:

Որոշել ենք տարբեր աշխարհագրական դիրքերում աճող որոշ բույսերի էքստրակտներում ՇՕ նյութերի գումարային պարունակությունն ու ակտիվությունը: Պարզվել է, որ բույսերում ՇՕ նյութերի կուտակման վրա էապես ազդում է ջերմաստիճանային գործոնը:

Շայտնաբերվել են տարբեր բույսերի էքստրակտների համատեղ ազդման ժամանակ ադիտիվության, անտագոնիզմի ու սիներգիզմի երևույթները: Պարզվել է, որ սիներգիզմ ցուցաբերում են այն էքստրակտները, որոնցում բաղադրիչներից մեկը ասկորբինաթթուն է: Այսինքն սիներգիզմը պայմանավորված է ասկորբինաթթվի ազդեցությամբ պերօքսիդային ռադիկալների հատման փուլերում ֆլավոնոլիդների ռեկոմբինացիայով:

Փորձերը ցոյց են տվել, որ տարբեր բույսերի էքստրակտներում գտնվող ՇՕ նյութերը տարբեր մեխանիզմով են ազդում կուժուլի օքսիդացման պրոցեսի վրա: Ըստ ազդման բնույթի բուսական էքստրակտները բաժանել ենք 4 խմբի. 1) էքստրակտներ, որոնք ազդում են, որպես սովորական դասական հակաօքսիդիչներ, 2) էքստրակտներ, որոնք ազդում են որպես դանդաղացուցիչներ, 3) էքստրակտներ, որոնք փոքր կոնցենտրացիաների դեպքում ցուցաբերում են հակաօքսիդիչ հատկությունները, իսկ մեծ կոնցենտրացիաների դեպքում ենթարկվում են ինքնաօքսիդացման, 4) էքստրակտներ, որոնց ներկայությամբ կուժուլի օքսիդացման արագությունը փոքրանում է մինչև որոշակի հաստատուն մեծություն: 3 ու 4 խմբի մեջ մտնող էքստրակտների համար առաջարկված են կուժուլի և ինհիբիտորի համաօքսիդացման մեխանիզմները, որից էլ արտածված են ինհիբիտորի ինքնաօքսիդացման արագության կինետիկական հավասարումները:

Կուժուլի օքսիդացման ռեակցիայի օրինակի վրա առաջին անգամ հետազոտվել է կենսաբանական ակտիվ նյութերի (վիտամին C, վիտամին A իզոպրոպիլ էթեր, լեցիտին) ՇՕ հատկությունները: Առաջարկված է նրանց ազդման քիմիական մեխանիզմները: Պարզվել է, որ որպես հակաօքսիդիչ վիտամին C-ի, վիտամին A իզոպրոպիլ էթերի ու լեցիտինի օգտագործման ժամանակ պետք է հաշվի առնել, որ վերջիններս մեծ կոնցենտրացիաների դեպքում կարող են ենթարկվել ինքնաօքսիդացման, որի հետևանքով նրանց ՇՕ ակտիվությունը կտրուկ փոքրանում է:

Ատենախոսությունում ուսումնասիրված է նաև նոր սինթեզված մի շարք նյութերի ՇՕ հատկությունները կուժուլի, պոլիօքսիէթիլացված հեքսադեկանոլի ու խոլեստերիլ պրոպիոնատի օքսիդացման ռեակցիաներում:

**THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF BIOANTIOXIDANTS OF THE
HERBS. KINETICS AND MECHANISM**

RESUME

A lot of research made in different countries has shown that the active forms of oxygen promote the origin of several diseases as well as aging. The latter react with almost all biomolecule oxidating them. In the result membranes and the walls of vessels are damaged. In order to prevent these processes it is advisable to use not toxic but nutritious antioxidants. The plants are full of with these antioxidants. In the thesis, by the example of oxidation reaction of cumene the antioxidant properties (AO) of the extracts from 170 medicinal plants have been explored carefully with the kinetic method.

As AO affect cellular level, the AO of several extracts have been explored in the micellar and polar environment. As the similar environment we have chosen the cholesteryl propionate and polyoxyethyl hexadecanole. It was found out that the activation of AO synthetic substances, explored in that environment, is smaller. The first time the oxidation conformities of polyoxyethyl hexadecanole were explored. The oxidation mechanism was offered from which the kinetic equation of oxidation reaction of speed was created.

The optimum conditions of extraction to obtain AO substances from medicinal plants have been determinated in the thesis. They are crushed stuff (<1mm), the realization of extraction at a room temperature during 1 day. At a high temperature extractions can oxidize themselves.

By the example of several plants the conglomeration dynamics is shown depending on vegetation. It is established that the most amount of AO substances is collected during the germination. The amount of k_7 and k_{71} are also determinated depending on vegetation, which describe the activation of initial antioxidants and their oxidation remnants respectively and they show the reaction rate constants of the reaction between peroxide radicals and inhibitor (in the case of k_{71} with the oxidation remnant of initial inhibitor). It was found out that the chemical compound is not changed depending on vegetation.

We have determinated the total content and the activation of AO substances in the extracts of several plants growing in different geographical locations. It was found out that temperature factor has great influence on the collecting of AO substances in the plants.

The phenomena of antagonism, synergism has been discovered during the cooperative affect of different extracts. It was found out that synergism is expressed by those extracts in which the one of components is ascorbic acid. So the synergism depends on flavonoids recombination in intersection phase of peroxide radical influenced by ascorbic acid.

The research showed that AO substances in the extracts of different plants affect the process of cumene oxidation reaction in different ways. According to the way of influence we classified the herbal extracts in 4 groups.

- 1) The extracts which affect as ordinary classic antioxidants
- 2) The extracts which affect as moderators
- 3) The extracts which show antioxidant properties at a low concentration and oxidize themselves
- 4) The extract at which presence the speed of cumene oxidation becomes lower to certain constant value

For the extracts in fourth and fifth groups the mechanism of cumene and inhibitor is offered, from which the kinetic equations of oxidation speed of inhibitor have been created.

The first time by the example of oxidation reaction of cumene AO properties of biologically active substances (Vitamin C, Vitamin A isopropyl ether, lecithin) have been explored. Their mechanism of chemical influence is offered. It was found out that during the use of Vitamin C as an antioxidant, Vitamin A isopropyl ether, lecithin we should take into account that the latter can oxidize themselves at a high concentration, and the result of it will be the drastic reduce of AO activation.

In the oxidations reactions of cumene, cholesteryl propionate and polyoxyethyl hexadecanole AO properties of a number of newly synthesized substances have been also explored in the thesis.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. B. ...', is located in the lower right quadrant of the page. The signature is stylized and somewhat cursive.