

Некоторые аспекты реакционной способности каротиноидов. Окислительно-восстановительные процессы и комплексообразование

Н.Э.Поляков, Т.В.Лёшина

Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук
630090 Новосибирск, ул. Институтская, 3, факс (383)330–7350

Обобщены данные об окислительно-восстановительных реакциях каротиноидов и их супрамолекулярных комплексах включения, о составе и свойствах этих комплексов и их практическом использовании. Особое внимание уделено влиянию комплексообразования на радикальные процессы с участием каротиноидов и на антиоксидантную активность каротиноидов.

Библиография — 151 ссылка.

Оглавление

I. Введение	1175
II. Окислительно-восстановительные реакции каротиноидов с хинонами и ионами металлов	1177
III. Реакции каротиноидов со свободными радикалами. Антиоксидантные свойства каротиноидов	1179
IV. Проксидантные свойства каротиноидов	1180
V. Роль процессов с переносом электрона в реакциях <i>цис</i> – <i>транс</i> -изомеризации каротиноидов	1181
VI. Комплексы включения каротиноидов с циклодекстринами	1184
VII. Супрамолекулярные комплексы каротиноидов с глицирризином	1185
VIII. Заключение	1190

I. Введение

Каротиноиды — природные пигменты — широко распространены в растительном и животном мире.^{1–3} Они обнаружены в клетках и тканях всех представителей живой природы. Высшие растения, грибы, бактерии и микроорганизмы синтезируют каротиноиды, а животные и человек получают их с пищей. В природе каротиноиды могут находиться в различных состояниях: в свободном состоянии, в виде эфиров жирных кислот и гликозидов, а также в виде каротин-протеиновых комплексов. На сегодняшний день известно более 600 различных каротиноидов.

Каротиноиды относятся к огромному классу терпенов. Молекулы каротиноидов содержат длинную полиеновую цепь, построенную из изопреновых звеньев, которая заканчивается на одном или обоих концах циклогексеновым

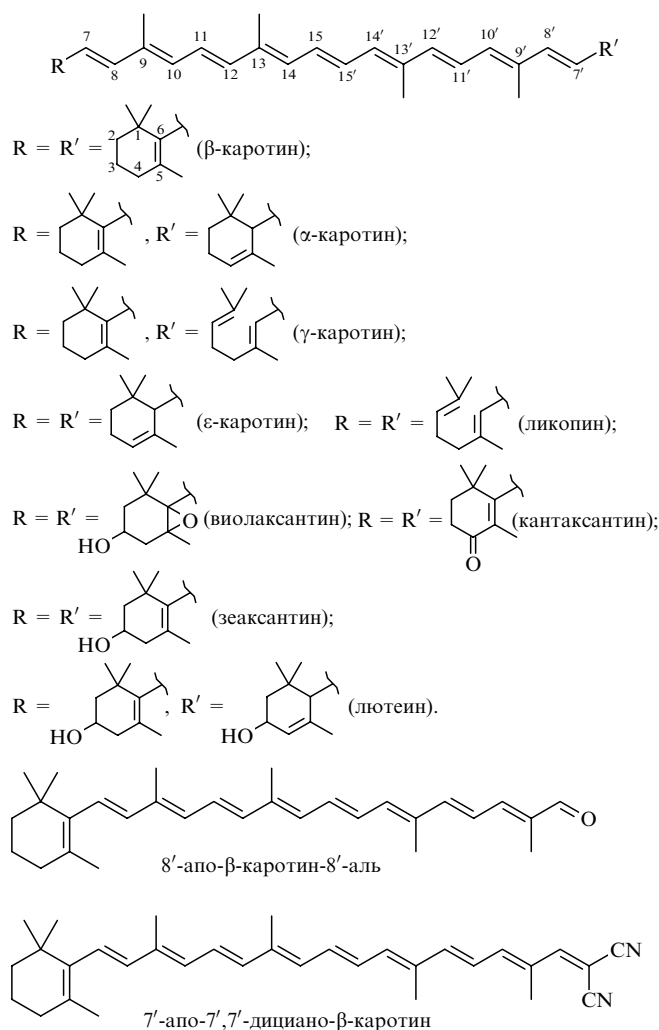
(иононовым) кольцом или изопреноидными остатками. Большинство природных каротиноидных пигментов представляют собой тетратерпены (C₄₀). В растениях обычно присутствуют две группы каротиноидов C₄₀ — каротины («чистые» углеводороды, среди них β-каротин и его изомеры, ликопин, см. ниже) и ксантофиллы (кислородсодержащие каротиноиды, среди которых наиболее распространены лютеин, зеаксантин, кантаксантин, виолаксантин). Известны также каротиноиды с числом атомов углерода, меньшим 40 (нор- и апо-каротиноиды, см. ниже) и большим 40 (гомокаротиноиды).

Каротиноиды играют важную роль в различных физиологических процессах, без которых жизнь в существующей форме была бы невозможна. В большинстве природных процессов каротиноидам отводится роль переносчиков энергии и электрона.⁴ Для растений фундаментальное значение имеет участие каротиноидов в реакции фотосинтеза. У высших растений процессы фотосинтеза протекают в хлоропластах — специализированных энергопреобразующих оргanelлах растительной клетки. В хлоропластах имеются две фотосистемы — ФС1 и ФС2, — различающиеся по составу белков, пигментов и оптическим свойствам. Фотосистема 2 участвует в фотосинтетическом окислении воды, а ФС1 катализирует окисление пластоцианина и восстановление ферредоксина. Обе системы включают в себя светособирающую антенну (пигмент-белковый комплекс, содержащий молекулы хлорофилла, каротиноидов и белков), фотохимический реакционный центр, состоящий из димеров хлорофилла (P700 в ФС1 и P680 в ФС2), акцепторов и доноров электрона и связанные с ним молекулы — переносчики электрона.

Н.Э.Поляков. Кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник ИХКГ СО РАН. Телефон: (383)333–2947, e-mail: polyakov@ns.kinetics.nsc.ru

Т.В.Лёшина. Доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией магнитных явлений того же института. Телефон: (383)333–1405, e-mail: leshina@ns.kinetics.nsc.ru
Область научных интересов авторов: спиновая химия, исследование механизмов сложных радикальных процессов, фотоиндуцированный перенос электрона, ион-радикальные процессы в биологии и медицине, супрамолекулярные комплексы включения.

Дата поступления 10 апреля 2006 г.



На первом этапе фотосинтеза происходит поглощение квантов света молекулами хлорофилла и каротиноидов, их переход в возбужденное состояние и передача энергии другим молекулам фотосистемы. На втором — разделение зарядов в реакционном фотохимическом центре ФС2 и перенос электронов по электротранспортной системе от ФС2 к ФС1. Наконец, в ФС1 осуществляется восстановление ферредоксина, который является переносчиком электрона от ФС1 к никотинамидадениндинуклеотидфосфату (НАДФ). Процесс заканчивается восстановлением НАДФ и синтезом аденозинтрифосфата (АТФ).

По современным представлениям, фотохимическая реакция, протекающая в реакционных центрах ФС2, включает перенос электрона от возбужденной молекулы хлорофилла $P680$ (его спектр поглощения характеризуется максимумом при 680 нм) на молекулу феофитина (РН, первичный акцептор электронов) с образованием состояния с разделенными зарядами $P680^+ \cdots РН^-$ и последующий перенос электрона от $РН^-$ на молекулу вторичного акцептора электрона — природного хинона (Q, комплекс пластохинона с атомом Fe^{2+}) с образованием более стабильного состояния $P680^+ \cdots РН \cdots Q^-$. Далее электрон переносится уже хиноновыми переносчиками. Окисленный $P680^+$ обладает исключительно высоким сродством к электрону, т.е. является очень сильным биологическим окислителем. Если по каким-либо причинам $P680^+$ не расходуется на окисление воды, то он может окислять молекулы из ближайшего окружения, вызывая повреждение ФС2.

Следует отметить, что опасность повреждения фотохимического аппарата в результате побочных фотохимических процессов, протекающих в хлоропластах под действием света (фотоингибирование), очень высока. Фотоингибирование может быть вызвано многими причинами, в том числе образованием синглетного кислорода. В хлоропластах синглетный кислород образуется в результате взаимодействия кислорода с возбужденными молекулами хлорофилла. Чтобы уменьшить опасность образования синглетного кислорода, находящиеся в хлоропластах каротиноиды принимают на себя избыточную энергию от возбужденных молекул хлорофилла. Таким образом, каротиноидам отводится ключевая роль в защите органических молекул от окисления.

В организмах животных и человека каротиноиды выполняют различные защитные функции:^{5–11}

- связывают синглетный кислород и ингибируют образование свободных радикалов, предупреждая их негативное действие на организм;

- обеспечивают защиту от УФ-излучения;

- выступают в роли антиоксидантов.

Не менее важны мембраностабилизирующая и иммуностимулирующая функции каротиноидов, а также их А-провитаминная активность. Витамин А и каротиноиды способствуют нормальному обмену веществ, повышают устойчивость организма к инфекциям, обеспечивают нормальную деятельность органа зрения, оказывают благоприятное влияние на функционирование кожи и слизистых, принимают участие в окислительно-восстановительных процессах.

В последнее время наблюдается всплеск интереса к исследованиям каротиноидов, что связано прежде всего с обнаружением у них антиоксидантных свойств. Сейчас можно с уверенностью утверждать, что именно химические и физико-химические исследования реакционной способности каротиноидов в окислительно-восстановительных процессах являются наиболее приоритетными. Исследователи разных специальностей — физики, химики, биологи и медики — заняты выяснением природы основных факторов, определяющих антиоксидантную активность каротиноидов.^{12–17} Несмотря на общность взглядов разных авторов на элементарные механизмы антиоксидантного действия каротиноидов, в литературе отсутствуют количественные данные о связях между физико-химическими свойствами этих соединений и их антиоксидантной активностью.

Информация о короткоживущих парамагнитных и диамагнитных интермедиатах, образующихся в реакциях каротиноидов со свободными радикалами, также весьма ограничена,^{14–17} а структура таких интермедиатов, как правило, только предполагается. Но ведь именно эта информация представляет ценность при выборе каротиноидов для практического использования в качестве антиоксидантов.[†] В последние годы благодаря использованию методов ЭПР удалось достичь значительных успехов в исследовании окислительно-восстановительных процессов с участием каротиноидов.^{14, 18, 19}

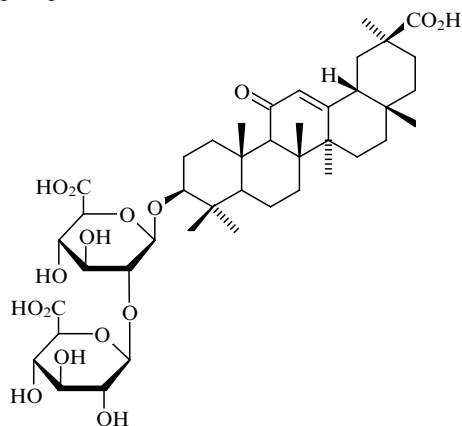
Еще одна важная проблема, тесно связанная с окислительно-восстановительными свойствами каротиноидов, — комплексообразование каротиноидов и влияние организованной среды на их реакционную способность в окислительно-восстановительных процессах.

[†] В литературе широко обсуждается способность каротиноидов замедлять процессы старения, а также предотвращать и купировать развитие болезней, вызываемых активными формами кислорода и свободными радикалами (супероксид-ионом, синглетным кислородом и др.). Каротиноиды используются при лечении таких серьезных заболеваний, как рак, болезни сердца и нервной системы, а также возрастных дегенеративных изменений мышечных тканей.

Известно, что в свободном состоянии каротиноиды характеризуются высокой лабильностью, в то же время, входя в состав различных комплексов (например, протеиновых), они проявляют большую стабильность. Гидрофобность, фоточувствительность и химическая активность свободных каротиноидов существенно затрудняют их применение в качестве лекарственных препаратов, поэтому в настоящее время ведутся интенсивные исследования по разработке методов синтеза их комплексов. В последние годы появился ряд фундаментальных и прикладных работ по синтезу и изучению супрамолекулярных комплексов включения каротиноидов с различными природными соединениями, прежде всего с циклодекстринами.^{20–29} Циклодекстрины не только защищают каротиноиды от внешних воздействий, но и улучшают их растворимость в воде и органических растворителях. При образовании комплексов включения типа «гость – хозяин» между циклодекстринами и подходящими по размеру гидрофобными соединениями включения (например, каротиноидами) физические, химические и биологические свойства последних могут существенно меняться (подробности см. в работах^{30–32}).

В фармацевтической, косметической и пищевой отраслях промышленности циклодекстрины применяются главным образом для увеличения растворимости соединений включений (например, витаминов, пищевых красителей и др.^{33–35}). Комплексообразование может также значительно увеличивать стабильность и биодоступность включенных соединений, способствовать устранению их неприятного вкуса и запаха, предотвращать побочные действия лекарственных препаратов и способствовать их усвоению.^{33,35} Благодаря способности циклодекстринов к молекулярному распознаванию и разделению хиральных изомеров, они используются при создании искусственных ферментов.^{36,37} Однако возможны и негативные последствия комплексообразования. Так, при образовании комплексов включения между циклодекстринами и каротиноидами наряду с увеличением стабильности и растворимости каротиноидов происходит потеря ими антиоксидантной активности.

Другим природным соединением, для которого описаны супрамолекулярные комплексы включения с каротиноидами, является β -глицирризиновая кислота (ГК),³⁸ принадлежащая к тритерпеновым гликозидам.



Комплексы биологически активных соединений с ГК привлекают внимание исследователей в связи с их необычайной стабильностью,^{39–41} а также в связи с увеличением (в десятки раз) активности этих соединений в составе такого комплекса[‡] и одновременным уменьшением токсичности.^{39,42}

‡ Константа стабильности комплексов ГК равна $10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1}$, что на два порядка превышает среднюю константу стабильности комплексов циклодекстринов.³⁰

Следует отметить, что, несмотря на большой интерес исследователей к синтезу комплексов включения с целью направленного изменения свойств включенных соединений, до сих пор остается открытым вопрос о природе влияния комплексообразования на их реакционную способность. Представленные в настоящем обзоре результаты исследований процессов одноэлектронного переноса с участием комплексов каротиноидов — это одна из немногочисленных попыток ответить на этот вопрос.

Целью настоящего обзора является краткое обобщение работ, посвященных окислительно-восстановительным свойствам каротиноидов, их комплексообразованию и реакциям этих комплексов. Наиболее подробно в обзоре рассмотрены реакции каротиноидов, включающие стадию переноса электрона. Обсуждена связь между эффективностью одноэлектронного переноса и антиоксидантной/прооксидантной активностью каротиноидов и их супрамолекулярных комплексов.

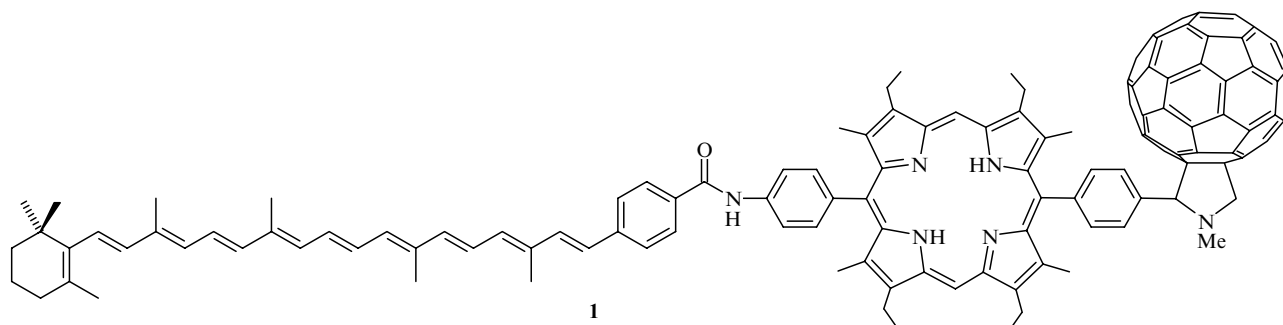
II. Окислительно-восстановительные реакции каротиноидов с хинонами и ионами металлов

Наличие в молекуле каротиноида длинной цепочки сопряженных двойных связей обеспечивает электронодонорную активность каротиноидов и способствует стабилизации их радикальных форм.⁴³ Наибольший интерес у исследователей вызывает изучение физико-химических свойств катион-радикалов каротиноидов, что связано с попыткой смоделировать систему первичных процессов фотосинтеза[§] с участием каротиноидов с целью создания искусственного солнечного элемента.^{44–46} Успешное решение этой задачи тесно связано с решением задачи пространственного разделения зарядов в искусственной фотосистеме, в состав которой входят каротиноиды и порфирины. В этой связи особую значимость приобретают исследования влияния свойств организованной среды на структуру самого каротиноида и на времена жизни и химические свойства его катион-радикалов.

Изучение изолированной ФС2 показало,⁴⁷ что при ее фотоактивации происходит селективное окисление β -каротина, сопровождающееся переносом электрона от молекулы каротина (Car) к первичному донору P680⁺ и образованием катион-радикала Car⁺. Образование катион-радикала Car⁺ при облучении ФС2 зарегистрировано с помощью оптических спектров поглощения^{48–50} и метода ЭПР при низких температурах,^{51,52} а образование анион-радикалов хинонов в ФС1 и ФС2 — с использованием метода ЭПР.^{53–55} Выше уже отмечалось, что в цепи переноса электрона в ФС2 участвуют молекулы каротиноидов, хлорофилла, феофитина и природных хинонов (пластохинонов, убихинонов (Q)), поэтому триады типа [Car⁺...P...Q^{•-}] используются и в модельных системах переноса электрона.^{56–58} Удачной находкой явилось применение молекулярной триады каротиноид – порфирин – фуллерен (1).⁵⁸

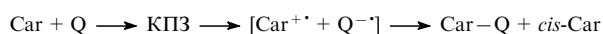
Продолжительное время жизни триад открывает широкие перспективы для их использования в молекулярной электронике в качестве наноразмерных устройств для связи, обработки данных, а также в сенсорных устройствах. Принцип функционирования молекулярных триад достаточно прост. Возбужденная в результате поглощения кванта света молекула порфирина отдает электрон молекуле фуллерена, образуя первичную ион-радикальную пару [Car^{•+}...P⁺...C₆₀^{•-}]. Катион-радикал P⁺, являясь сильным окислителем (акцептором электрона), отрывает электрон от молекулы каротиноида, при этом образуется разделенная ион-радикальная

§ В настоящее время фотосинтез является одним из наиболее хорошо экспериментально изученных биологических процессов.



пара $[\text{Car}^{+\cdot} \cdots \text{P} \cdots \text{C}_{60}^{\cdot-}]$. Это состояние является относительно долгоживущим и сохраняет значительную долю световой энергии в виде энергии электрохимического потенциала.⁵⁸ По-видимому, такой путь преобразования световой энергии аналогичен способу, используемому растениями для утилизации солнечной энергии во время фотосинтеза.

Образование катион-радикалов каротиноидов в реакции с хинонами, протекающей в гомогенной среде, зарегистрировано как в условиях фотолиза, так и в условиях темновой реакции (при использовании в качестве хинона такого сильного акцептора электрона, как 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (ДДХ)).⁵⁹ Показано, что на первой стадии образуется комплекс с переносом заряда (КПЗ), а затем ион-радикальная пара $[\text{Car}^{+\cdot} + \text{Q}^{\cdot-}]$. Конечными продуктами являются аддукты каротиноида с хиноном ($\text{Car}-\text{Q}$) и *цис*-изомеры каротиноида.



Образование КПЗ в реакциях β -каротина, кантаксантина и 8'-апо- β -каротин-8'-аля с хинонами зарегистрировано методами оптической спектроскопии и ЭПР (рис. 1).⁵⁹ Так,

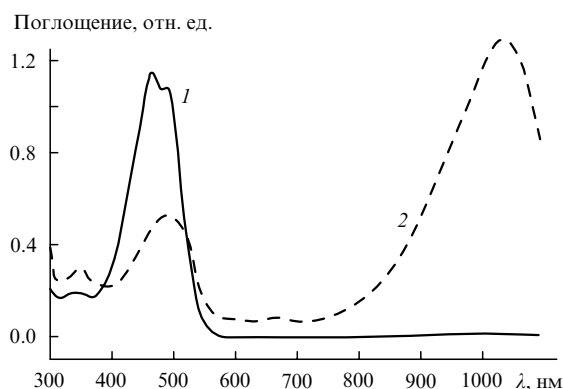
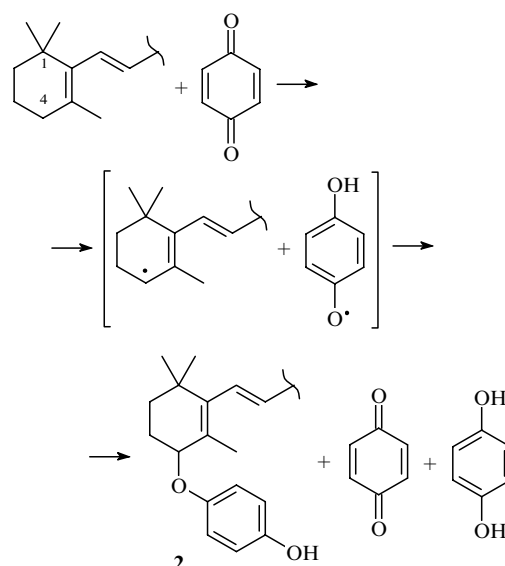


Рис. 1. Спектры поглощения β -каротина и его КПЗ с хиноном, зарегистрированные до (кривая 1) и после (кривая 2) смешения с ДДХ в CH_2Cl_2 при -50°C .⁵⁹ Концентрации β -каротина и ДДХ составляют $12 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$.

интенсивное поглощение при 1030 нм, наблюдавшееся при смешении β -каротина с хиноном в CH_2Cl_2 , было отнесено авторами к комплексу с переносом заряда, поскольку сво-

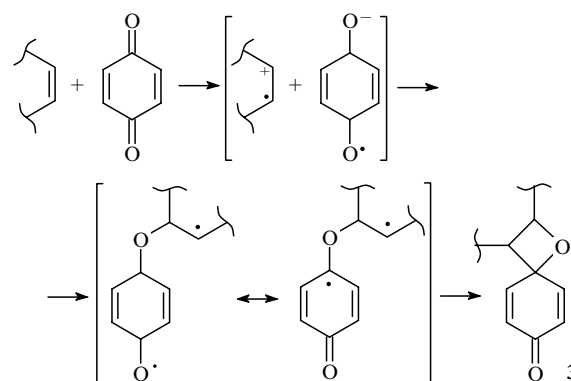
бодный катион-радикал β -каротина поглощает в этом растворителе при 1000 нм.⁶⁰ Дальнейшее превращение КПЗ может проходить по двум направлениям в зависимости от структуры каротиноида. В случае β -каротина и 8'-апо- β -каротин-8'-аля преимущественным направлением реакции является отрыв аллильного протона при атоме С(4) циклогексенового кольца с образованием нейтрального радикала каротиноида (схема 1).⁵⁹

Схема 1



Конечным продуктом реакции является простой эфир **2**. Его образование было подтверждено с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии.⁵⁹ В случае кантаксантина, для которого отрыв аллильного протона невозможен, реакция идет через присоединение хинона по двойным связям сопряженной цепи каротиноида (схема 2).

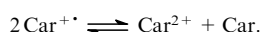
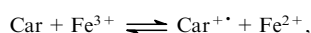
Схема 2



¶ Диссоциация ион-радикальных пар, избежавших рекомбинации, на свободные ион-радикалы и их выход в объем сопровождаются *цис-транс*-изомеризацией катион-радикалов каротиноидов с образованием *цис*-изомеров (см. раздел V).

(Процесс фотоинициированного циклоприсоединения карбонильной группы (в том числе хинона) к двойной связи молекулы полиена известен как реакция Паттерно–Бюхи.^{61,62}) Считается, что и в этом случае на первой стадии процесса происходит перенос электрона от молекулы Car к Q с образованием бирадикала, а конечным продуктом реакции является аддукт 3.^{63,64}

Для генерации катион-радикалов каротиноидов как в гомогенных, так и в организованных средах можно использовать также ионы металлов.^{65–67} Механизм окислительно-восстановительного взаимодействия каротиноидов с ионами металлов в гомогенной среде детально изучен на примере реакции β-каротина с хлоридом железа(III).^{43,65} Показано, что первой стадией реакции является перенос электрона от молекулы Car к Fe³⁺ с образованием иона Fe²⁺ и катион-радикала Car^{•+}. Катион-радикалы рекомбинируют, давая дикатион и нейтральную молекулу.



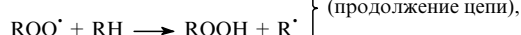
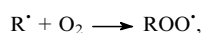
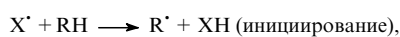
Как и в рассмотренной выше реакции с хинонами, образовавшиеся катион-радикалы и дикатионы каротиноидов подвергаются *цис–транс*-изомеризации.^{43,65,68,69} Окисление β-каротина ионами металлов в присутствии кислорода приводит к стабильному продукту — 5,8-эпоксиду.⁶⁵

В работах^{66,67,70} изучен процесс окисления каротиноидов ионами металлов в организованных средах. В частности, на примерах β-каротина, кантаксантина и 8'-апо-β-каротин-8'-аля показано, что в металлсодержащих мезопорах MCM-41 эти каротиноиды образуют тесные комплексы с ионами Cu²⁺, Ti⁴⁺ и Fe³⁺, в которых расстояние между ионом металла и ближайшей двойной связью каротиноида составляет ~2 Å.^{68,70} Образование таких комплексов приводит к ускорению как прямого, так и обратного переноса электрона от каротиноида к металлу и к увеличению квантового выхода образования катион-радикалов каротиноидов.

III. Реакции каротиноидов со свободными радикалами. Антиоксидантные свойства каротиноидов

Интерес к реакциям каротиноидов со свободными радикалами вызван, прежде всего, найденными у каротиноидов антиоксидантными свойствами. Детальное описание реакций каротиноидов с пероксидными радикалами можно найти в недавно вышедшем обзоре^{15–17}, поэтому здесь мы рассмотрим лишь предлагаемые механизмы этих реакций. Более подробно остановимся на роли процесса переноса электрона и его влиянии на антиоксидантную активность каротиноидов.

Известно,^{71,72} что в организме пероксидные радикалы образуются в ходе цепного процесса автоокисления липидов.

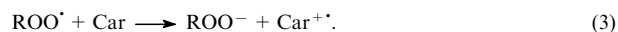
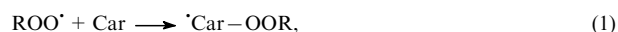


Здесь X — свободный радикал, инициатор цепной радикальной реакции, RH — молекула липида. Мы не будем останавливаться на возможных источниках свободных радикалов в организме, сошлемся лишь на работу Чана,⁷² в которой автор выделяет в качестве основного «источника» свободных радикалов окислительный стресс, инициируемый ионами металлов. Процесс образования свободных радикалов может быть прерван в результате обрыва цепи с помощью

любого антиоксиданта, способного реагировать с пероксидными радикалами.^{3,71–75} Продуктом такой реакции будет менее активный, чем исходный пероксидный, радикал антиоксиданта. Низкая активность последнего делает невозможным дальнейшее продолжение цепи. Обрыв цепи происходит в результате реакции радикала антиоксиданта либо с другим радикалом, либо с другим антиоксидантом.

В течение последних десятилетий неоднократно предпринимались попытки сравнить антиоксидантную активность различных каротиноидов и выявить влияющие на нее факторы.^{14–17} Для этого необходимо было установить детальный механизм взаимодействия каротиноидов со свободными радикалами, прежде всего с пероксидными.

Чаще всего рассматриваются три направления взаимодействия каротиноидов с пероксидными радикалами: присоединение свободного радикала по двойной связи каротиноида с образованием радикального аддукта (реакция (1)), отрыв атома водорода от аллильного фрагмента каротиноида (2) и перенос электрона от каротиноида к пероксидному радикалу с образованием катион-радикала каротиноида (3).^{7,76–78}



(Следует отметить, что радикалы ROOCar[•] и Car[•], в свою очередь, могут служить источниками продолжения цепи пероксидного окисления липидов.) Анализ имеющихся в литературе экспериментальных данных не позволяет выделить какой-либо один механизм в качестве основного.^{15–17,79}

Можно констатировать, что направление реакции пероксидных радикалов с каротиноидами зависит от ряда факторов, а именно, от структуры каротиноида, от активности пероксидного радикала и от природы растворителя. Так, например, анализ спектров поглощения и продуктов реакции β-каротина с пероксидными радикалами приводит к выводам, что в неполярных средах в качестве короткоживущих интермедиатов образуются как радикальный аддукт Car-ROO[•],^{80–83} так и радикал Car[•].^{84,85} Однако относительный вклад этих каналов реакции не определен.

Более детальная информация о механизме реакции каротиноидов со свободными радикалами и о кинетике этого процесса была получена с использованием импульсных методов с временным разрешением, прежде всего лазерного импульсного фотолиза и импульсного радиолиза.^{7,8,86,87} Однако использование этих методов также не дало полной картины взаимодействия каротиноидов со свободными радикалами. К настоящему времени достаточно хорошо охарактеризованы только спектры поглощения катион-радикалов каротиноидов,^{88,89} а отнесение остальных сигналов в спектрах поглощения промежуточных частиц остается на уровне гипотез.

В работе¹⁶, посвященной исследованию взаимодействия β-каротина с радикалом Cl₃COO[•] в полярных средах, был сделан вывод, что в этой реакции в равных количествах образуются как катион-радикалы, так и радикальные аддукты β-каротина. Аналогичные выводы были сделаны и на основании результатов анализа спектров поглощения промежуточных частиц, образующихся при лазерном фотолизе ряда каротиноидов в мицеллярных растворах.⁷ В последнем случае в спектре поглощения наблюдались две полосы в области 750–950 нм, отличающиеся по скорости спада. Поглощение в области 850–950 нм авторы отнесли к катион-радикалам каротиноидов, а полосу в области 750–850 нм — к радикальному аддукту.⁷ Однако в работах^{90,91} было предложено другое отнесение. При измерении относительных интенсивностей полос поглощения в об-

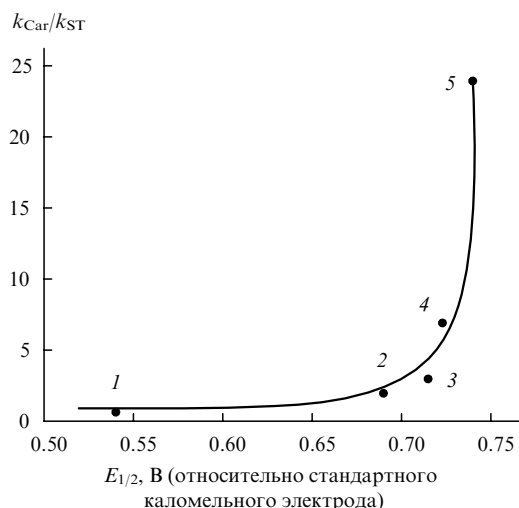


Рис. 2. Зависимость константы скорости захвата пероксидных радикалов каротиноидами от потенциала окисления каротиноидов (k_{Car} и k_{ST} — константы скорости захвата радикала $\cdot\text{OON}$ каротиноидами и спиновой ловушкой).¹⁴ Каротиноиды: β -каротин (1), кантаксантин (2), 8'-апо- β -каротин-8'-аль (3), 7'-апо-7',7'-дициано- β -каротин (4), этил-8'-апо- β -каротин-8'-ат (5).

ластях 750–850 и 850–950 нм в спиртах авторы обнаружили сильную зависимость интенсивности сигнала в первой области от полярности среды.⁹¹ На этом основании они сделали вывод, что наблюдаемый интермедиат является, скорее всего, ион-радикальной парой катион-радикала каротиноида и аниона пероксида.

Известно, что каротиноиды вследствие своей гидрофобности находятся преимущественно в липофильной области мембраны.^{76,92} Для неполярного β -каротина, располагающегося внутри мембраны, образование катион-радикала маловероятно, поскольку в неполярной среде процесс переноса электрона энергетически невыгоден. В то же время каротиноиды с полярными заместителями (например, зеаксантин и астаксантин) располагаются у поверхности мембраны, где перенос электрона более выгоден. Следовательно, взаимодействие таких каротиноидов с радикалами вполне может привести к образованию катион-радикала.^{77,93}

На перенос электрона как ключевую стадию реакций каротиноидов со свободными радикалами в полярных средах указывают результаты измерения констант скоростей этих реакций, полученные методами ЭПР со спиновыми ловушками.¹⁴ На примере некоторых природных, а также специально синтезированных каротиноидов показано, что скорости захвата радикала $\cdot\text{OON}$ каротиноидами коррелируют с их потенциалами окисления (рис. 2).¹⁴ Измерялись выходы стабильных спиновых аддуктов радикалов $\cdot\text{OON}$ со спиновыми ловушками, образующихся в отсутствие и в присутствии каротиноидов. В результате протекания побочной реакции гидропероксидного радикала с каротиноидом выход спинового аддукта при проведении реакции в присутствии каротиноида уменьшается (рис. 3). Из экспериментальной зависимости выхода спинового аддукта от концентрации каротиноида с помощью уравнения (4) были рассчитаны значения относительных констант скорости захвата ($k_{\text{Car}}/k_{\text{ST}}$) радикала каротиноидами.

$$\frac{A_0}{A} = \frac{k_{\text{ST}}[\text{ST}] + k_{\text{Car}}[\text{Car}]}{k_{\text{ST}}[\text{ST}]} \quad (4)$$

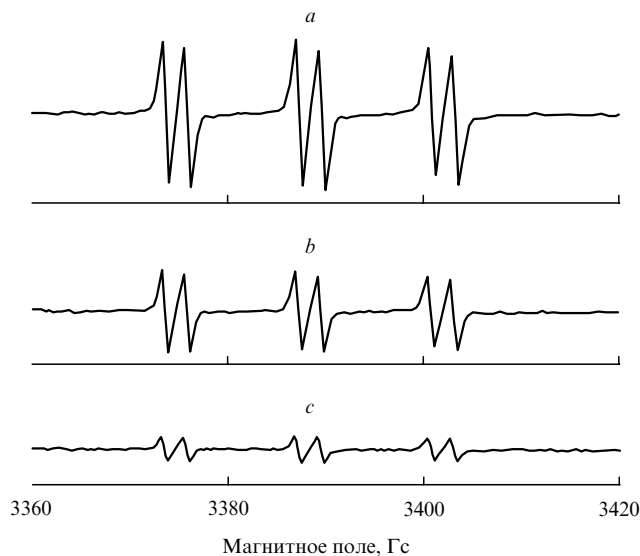


Рис. 3. Спектры ЭПР аддукта PBN–OON (PBN — *N*-трет-бутил- α -фенилнитрон), полученные в отсутствие (a) и в присутствии 1.2 ммоль $\cdot$ л⁻¹ (b) или 4.2 ммоль $\cdot$ л⁻¹ (c) кантаксантина в ДМСО.¹⁴ [PBN] = 5 ммоль $\cdot$ л⁻¹, [FeCl₂] = 1 ммоль $\cdot$ л⁻¹, [H₂O₂] = 0.5 ммоль $\cdot$ л⁻¹.

Здесь A_0 и A — значения интенсивностей сигнала спинового аддукта в отсутствие и в присутствии каротиноида, k_{ST} и k_{Car} — константы скорости захвата радикала спиновой ловушкой (ST) и каротиноидом (Car) соответственно. В качестве спиновых ловушек в работе¹⁴ использовались *N*-трет-бутил- α -фенилнитрон (PBN), 2-метил-2-нитрозопропан (MNP) и 5,5-диметилпирролидин-*N*-оксид (DMPO). Для реакции PBN с гидропероксидным радикалом в имеющейся базе кинетических данных (Spin Trap Data Base: <http://epr.niehs.nih.gov>) приведено значение $k_{\text{ST}} \leq 10^6$ л $\cdot$ моль⁻¹ $\cdot$ с⁻¹, измеренное в воде. Наименьшая скорость реакции наблюдалась для β -каротина, а наибольшая — для этил-8'-апо- β -каротин-8'-ата. Из сравнения величин констант скоростей реакций каротиноидов с гидропероксидными радикалами был сделан вывод о том, что реакции (1) и (2) не вносят заметного вклада во взаимодействие каротиноидов с этими радикалами.

IV. Прооксидантные свойства каротиноидов

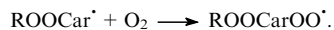
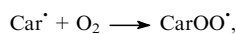
Одной из причин неоднозначного отношения к каротиноидам как к антиоксидантам, по-видимому, являются противоречивые результаты клинических испытаний β -каротина.^{94–96} Так, β -каротин, который демонстрирует хорошие результаты при лечении некоторых видов опухолей,^{97–100} оказывается малоэффективным или даже проявляет прооксидантную [†] активность при лечении ряда других заболеваний, вызываемых свободными радикалами.^{94–96}

Установлено, что β -каротин проявляет антиоксидантную активность только в малых концентрациях и при низком давлении кислорода, а в больших концентрациях при высоком давлении кислорода он обладает прооксидантной активностью.^{6,9,11,17,101}

Считается, что за прооксидантную активность каротиноидов ответственны нейтральные радикалы Car $\cdot$ и

[†] Под прооксидантной активностью какого-либо соединения обычно понимают увеличение выхода активных кислород-центрированных радикалов в его присутствии.

ROOCar[•], а также катион-радикалы Car⁺⁺, образующиеся по реакциям (1)–(3).^{102–104} Механизм прооксидантного действия каротиноидов заключается во взаимодействии нейтральных радикалов каротиноидов Car[•] и ROOCar[•] с молекулой кислорода с образованием соответствующих пероксидных радикалов

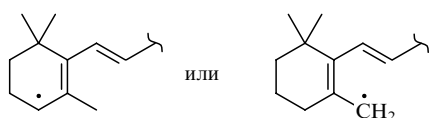


Нейтральные радикалы каротиноидов образуются также при протонировании/депротонировании соответствующих ион-радикалов. Так, в работе¹⁸ методом ЭПР со спиновыми ловушками зарегистрировано образование нейтральных радикалов β-каротина, зеаксантина, кантаксантина, 8'-апо-β-каротин-8'-аля и 7'-апо-7',7'-дициано-β-каротина, а также их структурного аналога β-ионона. Образование нейтральных радикалов Car[•] наблюдалось при химическом или электрохимическом окислении этих каротиноидов до катион-радикалов с последующим их депротонированием (реакция (5)),¹⁸ а также при их электрохимическом восстановлении или при взаимодействии с пиперидином. В последнем случае процесс идет через протонирование соответствующих анион-радикалов (реакция (6)).¹⁸

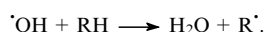
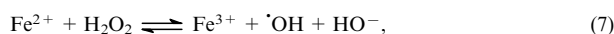


Об образовании радикалов каротиноидов судили по константам сверхтонкого взаимодействия (СТВ) соответствующих спиновых аддуктов, полученных симуляцией спектра ЭПР.

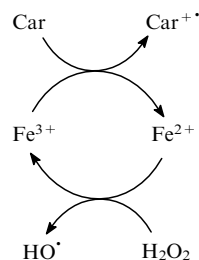
Показано, что способность ион-радикалов каротиноидов к протонированию/депротонированию сильнее проявляется для несимметричных апо-каротиноидов с терминальными электроноакцепторными группами. Расчет энергии депротонирования катион-радикалов каротиноидов позволил предположить, что отрыв атома водорода происходит либо от атома С(4), либо от атома углерода метильной группы, находящейся в положении 5 циклогексенового кольца. В обоих случаях наблюдается образование соответствующих нейтральных радикалов.¹⁸



В качестве еще одного возможного механизма прооксидантной активности каротиноидов можно рассматривать взаимодействие каротиноидов с ионами металлов, в частности с ионами железа.^{103, 105} Выше уже отмечалось, что окислительный стресс, инициируемый ионами металлов, является одним из основных источников свободных радикалов в организме⁷² и может приводить к развитию ряда серьезных заболеваний, включая рак.^{106, 107} Считается, что механизм генерации свободных радикалов в этом случае аналогичен известной реакции Фентона.¹⁰⁸



На примере β-каротина и кантаксантина было экспериментально продемонстрировано, что включение в эту реакцию каротиноида приводит к увеличению выхода свободных радикалов за счет протекания цепного процесса.¹⁰⁵



В работе¹⁰⁵ были изучены реакции каротиноидов с пероксидными и углерод-центрированными радикалами. На основании полученных экспериментальных данных^{14, 105} можно заключить, что в присутствии ионов металлов каротиноиды способны как уменьшать, так и увеличивать выход свободных радикалов в зависимости от потенциала окисления каротиноида и природы радикала. Эффективность индуцированной каротиноидами реакции Фентона возрастает с уменьшением потенциала окисления каротиноида и замедлением скорости его реакции с радикалом. По данным работы¹⁰⁵, наибольшую прооксидантную активность в реакции Фентона проявляет β-каротин, обладающий самым низким потенциалом окисления среди всех изученных каротиноидов (напомним, что именно для β-каротина была зарегистрирована прооксидантная активность *in vivo*^{6, 94–96}).

V. Роль процессов с переносом электрона в реакциях *цис* – *транс*-изомеризации каротиноидов

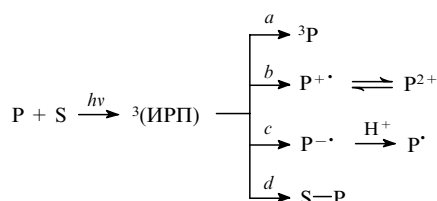
цис – *транс*-Изомеризация каротиноидов под воздействием света является одним из характерных путей их фотопревращений.^{109–113} При этом обычно подразумевается, что в процессе изомеризации участвуют молекулы, находящиеся в триплетном возбужденном состоянии.^{112, 113} Для процессов сенсibilизированной *цис* – *транс*-фотонизомеризации рассматриваются два возможных пути образования триплетного возбужденного состояния, а именно в результате переноса энергии или электрона.^{113–115} Последний процесс протекает в полярных средах в присутствии доноров или акцепторов электрона и приводит к образованию соответствующих ион-радикалов. В этой связи изучение свойств ион-радикалов природных полиенов приобретает особую актуальность, поскольку они входят в состав многих биологических систем.^{4, 45, 116} Так, *цис*-ретинол-11-аль является хромофором зрительного пигмента родопсина. Считается, что его *цис* – *транс*-изомеризация инициирует процесс зрительного восприятия в глазу человека и других млекопитающих.^{117, 118} Она является первой и единственной фотохимической реакцией, запускающей первичный процесс зрения — фототрансдукцию. Некоторые *цис*-каротиноиды играют важную роль в процессах фотосинтеза с участием бактерий.¹¹⁹

Рассмотрим более подробно механизмы *цис* – *транс*-изомеризации полиенов, включающие стадию переноса электрона. Большая часть обсуждаемых здесь результатов была получена с помощью методов спиновой химии:¹²⁰ методами химической поляризации ядер (ХПЯ) и магнитного эффекта (МЭ). Эти методы являются наиболее эффективными при исследовании механизмов сложных радикальных и ион-радикальных реакций.[‡]

‡ Следует отметить, что доказательства протекания одноэлектронного переноса в процессе *цис* – *транс*-фотонизомеризации замещенных этиленов в присутствии доноров и акцепторов электрона впервые были получены именно методами спиновой химии и это считается одним из ее важных достижений.^{121, 122}

К настоящему времени получены экспериментальные доказательства участия различных короткоживущих частиц в *цис*–*транс*-изомеризации полиенов (P), протекающей в присутствии доноров или акцепторов электронов (S) (схема 3):¹¹⁴ триплетных возбужденных состояний (3P), образующихся при рекомбинации триплетной ион-радикальной пары (ИРП) (путь *a*); катион-радикалов ($P^{+\cdot}$) и дикатионов (P^{2+}) (путь *b*); нейтральных радикалов ($P^\cdot$) и бирадикалов (аддуктов $P-S$) — вторичных интермедиатов, образующихся из ион-радикалов (пути *c* и *d* соответственно).

Схема 3



Здесь P — полиены (каротиноиды, β -ионон), S — доноры или акцепторы электрона (амины, хиноны, ароматические углеводороды).

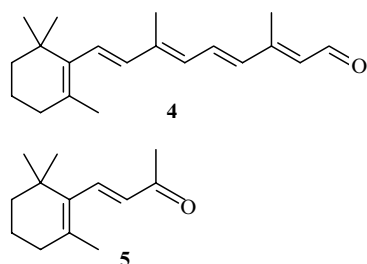
Образование триплетных возбужденных состояний наблюдалось при изомеризации замещенных этиленов и β -ионона в присутствии аминов и ароматических углеводов, катион-радикалов — при изомеризации замещенных этиленов и каротиноидов, нейтральных радикалов и бирадикалов — при изомеризации β -ионона в присутствии хинонов.

1. *цис*–*транс*-Изомеризация олефинов в триплетном возбужденном состоянии

Триплетные состояния олефинов образуются в результате их облучения УФ-светом (прямая изомеризация) или в результате переноса энергии (сенсibilизированная изомеризация).¹²³ Существует и третий механизм изомеризации олефинов в триплетном состоянии, установленный впервые с помощью методов спиновой химии.^{121, 122} Согласно этому механизму, триплетные молекулы образуются в результате обратного переноса электрона в триплетной ИРП, полученной при облучении замещенных этиленов в присутствии доноров или акцепторов электрона в полярных средах.

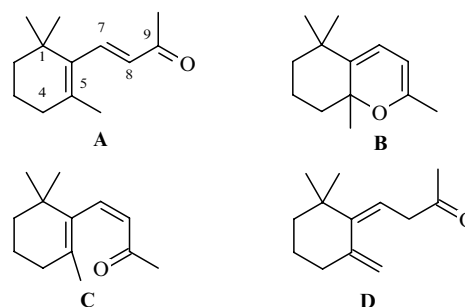
В отличие от замещенных этиленов полиены представлены большим числом изомеров, которые нередко отличаются значениями энергии триплетных состояний, потенциалов окисления и восстановления, а также реакционной способностью по отношению к донорам и акцепторам электрона.

Первыми терпеновыми полиенами, для которых методом ХПЯ был установлен ион-радикальный механизм фотоизомеризации в присутствии доноров или акцепторов электрона, были ретиналь (4) и β -ионон (5).^{115, 124, 125}



Рассмотрим, как протекает фотоизомеризация β -ионона в присутствии доноров электрона — пирена или трифенил-

амина.¹¹⁵ Известны четыре изомера β -ионона: (*E*)- β -ионон (A), α -пиран (B), (*Z*)- β -ионон (C), (*Z*)-*ретро*- γ -ионон (D).¹²⁶



Методом ЯМР показано, что кинетика накопления и соотношение изомеров, образовавшихся при облучении β -ионона в присутствии пирена и трифениламина, существенно отличаются от тех же параметров, полученных при прямом фотолизе.¹¹⁵ При проведении фотолиза β -ионона в датчике ЯМР-спектрометра были зарегистрированы эффекты ХПЯ основных изомеров. На рис. 4 представлен спектр ХПЯ, зарегистрированный при фотолизе смеси изомеров β -ионона в присутствии трифениламина. На основании анализа этого спектра были предложены механизмы превращений изомеров β -ионона.

В спектре ХПЯ, наблюдаемом при облучении фотостационарной смеси изомеров A–D в присутствии трифениламина, были зарегистрированы только сигналы от триплетных состояний изомеров A и C. На этом основании был сделан вывод о том, что *цис*-изомер C является продуктом превращения возбужденного триплетного состояния *транс*-изомера A и наоборот. Триплетные состояния образуются при рекомбинации соответствующих ион-радикальных пар (схема 4).¹¹⁵ В свою очередь показано, что изомеры B и D — α -пиран и *ретро*- γ -ионон — в присутствии трифениламина через ИРП не образуются.^{114, 115} Однако при использовании пирена было зарегистрировано образование ИРП, в котором α -пиран является катион-радикалом, а пирен — анион-радикалом.

Знаки ХПЯ и интенсивности поляризованных линий соответствуют знакам и распределению констант СТВ (*a*) в анион-радикале β -ионона ($a_4 = 1.2$; $a_5 = 0.65$; $a_7 = -1.0$ и

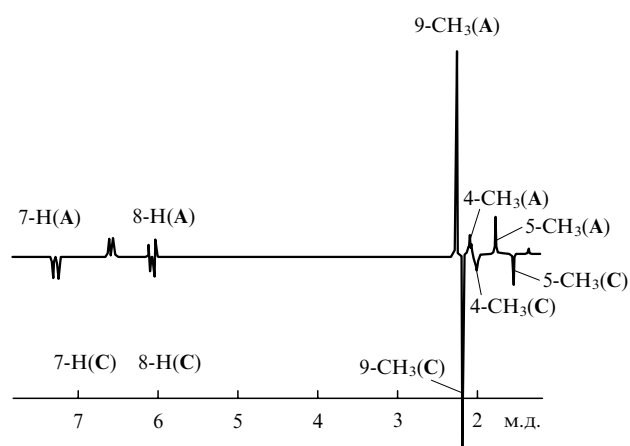
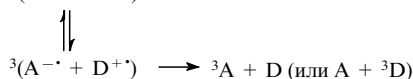
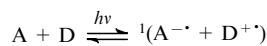


Рис. 4. Спектр ХПЯ, зарегистрированный при фотолизе фотостационарной смеси изомеров β -ионона в присутствии трифениламина в ацетонитриле.¹¹⁵ Для исключения равновесных сигналов применялась методика преднасыщения спектра ЯМР.



A — акцептор электрона, D — донор электрона.

$a_9 = 0.65$ мТл).¹²⁷ Следует подчеркнуть, что схема 4 является универсальной, т.е. она пригодна для описания реакций β -иона как с акцепторами (например, с хинонами),¹²⁵ так и с донорами электрона (например, с пиреном и трифенил-амином).¹¹⁵ В первом случае β -ион играет роль донора электрона, а во втором — акцептора.

Приведенный пример показал, что метод ХПЯ действительно является эффективным инструментом изучения геометрической изомеризации полиенов, проходящей через радикальные стадии.

2. *цис*–*транс*-Изомеризация связей C=C в ион-радикалах полиенов

цис–*транс*-Изомеризация ион-радикалов также впервые была описана на примере замещенных этиленов.^{122, 128, 129} Нам не удалось обнаружить с помощью метода ХПЯ изомеризацию ион-радикалов коротких полиенов — β -иона (5) и ретиналя (4) — в доступном для проявления ХПЯ микросекундном временном диапазоне.^{124, 125} Это означает, что ион-радикалы этих полиенов если и изомеризуются, то за времена более длинные, чем микросекундный диапазон существования короткоживущих ИРП. Действительно, квантово-химические расчеты показывают, что активационный барьер для *цис*–*транс*-изомеризации ион-радикалов β -иона составляет 10–20 ккал·моль^{–1}, что соответствует скорости изомеризации $\sim 10^4$ с^{–1}. Однако нам удалось зарегистрировать *цис*–*транс*-изомеризацию катион-радикалов β -каротина, кантаксантина и 8'-апо- β -каротиналя, образовавшихся в условиях химической и электрохимической генерации.^{65, 68, 130, 131} Такие наблюдения стали возможными благодаря долгим временам жизни этих катион-радикалов по сравнению с таковыми для катион-радикалов β -иона и ретиналя. Так, времена жизни катион-радикалов β -каротина и кантаксантина в растворе дихлорметана составляют несколько минут.^{59, 132} Анализ методом ВЭЖХ продуктов электролиза раствора β -каротина указывает на образование пяти изомеров — *транс*, 15-*цис*, 13-*цис*, 9-*цис* и 9,13-ди-*цис* — в соотношении 50:4:21:21:4 (см.^{59, 132}). Такое соотношение изомеров наблюдалось как при электрохимическом способе генерации катион-радикалов, так и при химическом окислении каротиноидов в присутствии FeCl₃ или хинонов.

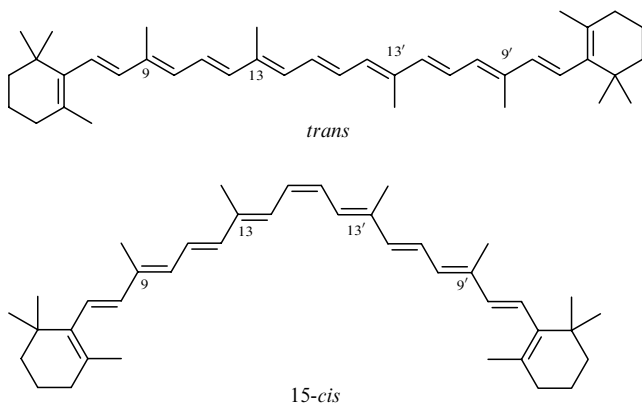
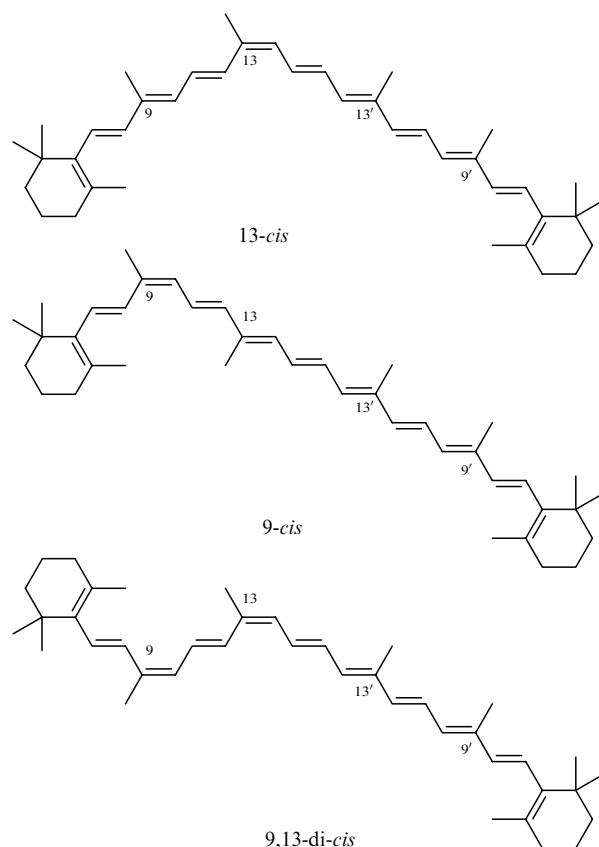


Схема 4



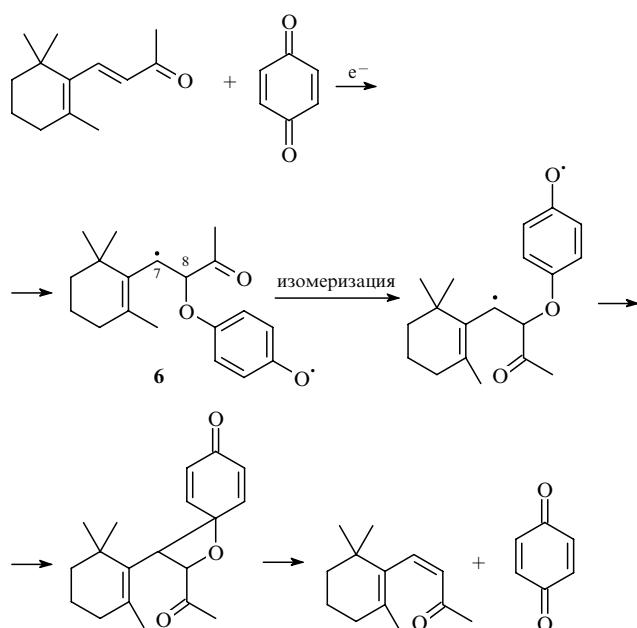
Необходимо подчеркнуть, что это соотношение существенно отличается от полученного Хашимото и Каямой¹³³ для триплет-сенсibilизированной изомеризации β -каротина, которые при фотостационарных условиях наблюдали только четыре изомера — *транс*, 15-*цис*, 13-*цис* и 9-*цис* — в соотношении 84:1.5:4:10.5.

Расчеты методом AM1 показали,¹³⁴ что энергетический барьер изомеризации связей в катион-радикале β -каротина (~ 20 ккал·моль^{–1}) и дикатионе (~ 0 ккал·моль^{–1}) существенно ниже, чем в нейтральной молекуле (~ 55 ккал·моль^{–1}). Рассчитанные в работе¹³⁴ длины связей C=C для центральной части сопряженной цепи нейтральной молекулы, катион-радикала и дикатиона существенно различаются; они изменяются от 1.35 Å в нейтральной молекуле до 1.40 Å в катион-радикале и до 1.45 Å в дикатионе. Последняя величина соответствует длине одинарной C–C-связи в молекуле каротиноида.

3. *цис*–*транс*-Изомеризация связей C=C в бирадикалах и нейтральных радикалах

Каротиноиды, благодаря наличию большого количества двойных связей, являются потенциальными реагентами для процессов присоединения кетонов или альдегидов к олефинам (реакция Паттерно–Бюхи), протекающих с образованием бирадикалов. Так, заключение об образовании бирадикала в фотореакции β -иона с хинонами было сделано на основании данных метода ХПЯ.¹²⁵ Образование поляризованного *цис*-изомера β -иона в реакции с хлоранилом в условиях недостатка энергии для триплетной рекомбинации ИРП свидетельствует в пользу «бирадикального» пути изомеризации (см. схему 2).

Изомеризация β -иона может происходить в результате вращения вокруг связи C(7)–C(8) в бирадикале 6.



Подобный механизм *цис*–*транс*-фотоизомеризации олефинов был описан ранее.^{63,64} Как уже отмечалось, β -ион при фотовозбуждении способен проявлять не только электронодонорные, но и электроноакцепторные свойства.^{115,125} Изомеризация β -иона при фотолизе в присутствии доноров электрона может протекать через образование либо триплетного β -иона, либо нейтрального радикала — продукта протонирования анион-радикала β -иона. (Известно, что анион-радикал β -иона подвергается быстрому протонированию в присутствии доноров водорода.¹¹⁶) Данные метода ХПЯ показывают, что продуктом изомеризации *транс*-формы нейтрального радикала является только соответствующий *цис*-изомер.¹¹⁵

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что важнейший для химии каротиноидов процесс *цис*–*транс*-изомеризации протекает в присутствии акцепторов или доноров электрона через стадию одноэлектронного переноса.

VI. Комплексы включения каротиноидов с циклодекстринами

Выше отмечалось, что высокие реакционная способность, гидрофобность и светочувствительность каротиноидов осложняют их практическое использование, поэтому на практике (в пищевой промышленности, косметологии и медицине) обычно применяют их комплексы с природными соединениями. Среди последних наиболее изучены комплексы включения каротиноидов с циклодекстринами. Циклодекстрины легко взаимодействуют с органическими молекулами с образованием комплексов включения, что объясняется особенностями их строения (внутренняя сфера молекулы циклодекстрина является гидрофобной, а внешняя — гидрофильной). Гидрофобные молекулы каротиноидов легко взаимодействуют с гидрофобной полостью, при этом сами комплексы будут гидрофильными из-за внешней гидрофильной сферы молекулы циклодекстрина. Способам получения таких комплексов, их изучению и свойствам посвящено большое число работ. В прикладных исследованиях основное внимание уделяется улучшению растворимости и повышению стабильности каротиноидов в водных растворах,^{20–22,25,28,134} а в фундаментальных — изучению структуры комплексов,^{23,24,29} биодоступности каротиноидов на клеточном уровне, проникновению каротиноидов через кле-

точные мембраны,^{26,27} антиоксидантным свойствам комплексов,²⁹ а также использованию циклодекстринов в качестве модели природного фермента, отвечающего за расщепление β -каротина.^{37,135}

В пищевой промышленности каротиноиды наиболее широко используются в качестве красителей для пищевых продуктов. Применение для этих целей вместо свободных каротиноидов их комплексов с циклодекстринами позволяет не только получить более стойкую окраску продуктов питания, но и увеличить сроки хранения самих красителей. В частности, добавление в рацион питания лососевых рыб комплекса астаксантина с циклодекстрином вместо чистого астаксантина значительно повышает стойкость окраски мяса лосося при хранении.¹³⁴

В последние годы все острее становится проблема обеспечения человека оптимальным количеством витаминов. Сейчас уже очевидно, что за счет потребления обычных продуктов добиться этого нереально. Возникла необходимость создания продуктов, обогащенных витаминными и биологически активными добавками. К наиболее перспективным пищевым добавкам относятся каротиноиды, в частности β -каротин. Комплекс β -каротина с β -циклодекстрином (в России он выпускается под названием «Циклокар») широко применяется в качестве такой биологически активной добавки. В последнее время было показано, что использование других циклодекстринов, а именно α -циклодекстрина и в особенности метилированных β -циклодекстринов, дает существенно больший эффект,²⁸ однако применение на практике именно β -циклодекстрина, а не его производных, связано, по-видимому, с доступностью и относительно низкой стоимостью β -циклодекстрина.

В косметологии каротиноиды применяются главным образом в качестве антиоксидантной добавки при производстве защитных кремов. Наиболее часто используется β -каротин. Однако при его добавлении в косметические средства последние окрашиваются в насыщенный кирпичный цвет, поэтому косметологи предложили добавлять не сам каротин, а его комплексы, например комплекс циклодекстрина с β -каротином. Такой комплекс обладает значительно менее насыщенной окраской,⁸ чем раствор β -каротина в органических растворителях, и полученные с его добавлением кремы имеют приятный розовый цвет.²²

Следует отметить, что в работах прикладного характера не рассматривался вопрос сохранения полезных свойств каротиноидов при комплексообразовании, в частности их антиоксидантной активности. Поскольку антиоксидантная активность каротиноидов связана с их способностью улавливать свободные радикалы, то можно предположить, что комплексообразование будет оказывать влияние на эти процессы. Действительно, в работе¹³⁶ продемонстрирована способность циклодекстрина удерживать в полости молекулы бензильный радикал, образованный в процессе фотолитолиза комплекса включения циклодекстрина с дибензилкетонам.

В работе²⁹ изучено взаимодействие растворимого в воде циклодекстринового комплекса 8'-апо- β -каротин-8'-аля со свободными пероксидными радикалами. Методом ЭПР со спиновыми ловушками показано, что комплексообразование 8'-апо- β -каротин-8'-аля с β -циклодекстрином практически полностью блокирует способность этого каротиноида к захвату пероксидных радикалов. Причиной такого влияния циклодекстрина на реакционную способность каротиноидов, по-видимому, является блокирование за счет комплексообразования доступа этих радикалов к циклогексеновому

⁸ Японские авторы использовали даже термин «бесцветный» для характеристики этого комплекса.²¹

кольцу[¶] каротиноида.¹³⁷ Однако увеличение стабильности каротиноидов в комплексах не должно служить препятствием для их применения *in vivo*, например для доставки каротиноидов непосредственно в клетку. Поскольку комплексы каротиноидов с циклодекстринами не являются жесткими ковалентно-связанными структурами, а находятся в равновесии с исходными компонентами комплекса, можно предположить, что на поверхности клеточной мембраны будет происходить диссоциация комплекса с высвобождением каротиноида и его последующим проникновением внутрь мембраны.

Роль циклодекстринов как переносчиков лекарственных средств, в частности каротиноидов, была исследована *in vitro* в целом ряде работ (см., например, работы^{26, 27, 138}). Во всех случаях отмечалась положительная роль циклодекстринов при осуществлении доставки каротиноидов в клетку. Так, при сравнении таких свойств комплексов β -каротина с метил- β -циклодекстрином, как биодоступность, токсичность и стабильность, с аналогичными свойствами гомогенных растворов β -каротина в смеси растворителей ТГФ–ДМСО было показано, что комплексы β -каротина с циклодекстрином, во-первых, нетоксичны, а во-вторых, характеризуются большей биодоступностью. Так, при их применении уровень содержания β -каротина в клетке после нескольких дней инкубации был значительно выше, чем после применения гомогенных растворов β -каротина.²⁷

В заключение рассмотрим еще одну интересную область применения циклодекстринов — создание искусственных ферментов, в частности фермента, отвечающего за расщепление β -каротина в организме. Так, была предпринята попытка смоделировать действие фермента — 15,15'-диоксигеназы, — осуществляющего разрыв центральной связи C(15)—C(15') β -каротина с образованием двух молекул витамина А.^{37, 135} Идея авторов состояла в получении нестабильного промежуточного производного β -каротина — продукта присоединения молекулы H_2O_2 к центральной двойной связи каротиноида, — которое легко распадалось бы под действием искусственного фермента на две молекулы ретиналя.

Для реализации этой идеи авторы использовали реакцию Фентона (7), только вместо ионов Fe^{2+} они взяли молекулу металлопорфирина. Для конструирования модели фермента две молекулы β -циклодекстрина «пришили» к молекуле металлопорфирина. Авторы полагали, что оба циклогексеновых кольца β -каротина будут захватываться молекулами циклодекстрина, а ион металла металлопорфиринового фрагмента расположится вблизи центральной двойной связи каротиноида. В этом случае реакция H_2O_2 с ионом металла должна была бы происходить в непосредственной близости от центральной двойной связи каротиноида. Авторы предположили, что именно эта двойная связь станет объектом атаки активного гидроксильного радикала, образующегося в реакции Фентона. Однако оказалось, что использование модельного фермента, содержащего железопорфирин, приводит к образованию не только ретиналя, но и широкого набора других продуктов, что свидетельствует о присоединении кислорода по разным двойным связям.¹³⁵ В то же время искусственный фермент, содержащий рутенийпорфирин, действительно катализирует разрыв центральной двойной связи β -каротина.³⁷

[¶] Считается, что атака пероксидных радикалов происходит по концевой двойной связи, расположенной в циклогексеновом фрагменте каротиноида.²⁹

VII. Супрамолекулярные комплексы каротиноидов с глицирризином

Обнаруженное влияние комплексообразования на физические свойства и реакционную способность включенных соединений подтолкнуло исследователей к поиску новых природных комплексообразователей, обладающих определенными преимуществами перед циклодекстринами и, в первую очередь, не имеющих ограничений на размеры молекулы «гостя». Такие соединения должны образовывать более стабильные комплексы, понижать токсическое действие лекарственных препаратов на организм и в то же время повышать их терапевтическую активность. Несмотря на сложность поставленной задачи, одно из таких соединений было найдено. Им оказалась глицирризиновая кислота (другое распространенное название — глицирризин) — природное соединение, получаемое из корня солодки (например, солодки уральской *Glycyrrhiza uralensis* Fish).³⁸ Это соединение с давних времен применяют в медицине как противовоспалительное и отхаркивающее средство. Именно присутствие глицирризина обеспечивает приторно-сладкий вкус солодкового корня.

Молекула глицирризина в отличие от циклодекстрина имеет открыто-цепное строение и содержит как гидрофильную (глюкуроновую кислоту), так и гидрофобную (глицирретиновую кислоту) части. Глицирризин обладает рядом важных преимуществ перед циклодекстринами. Во-первых, он принадлежит к лигандам открытого типа, а следовательно, для его комплексов не существует жестких ограничений на размер молекулы «гостя». Во-вторых, образуемые им комплексы включения необычайно стабильны,^{39–41} их константа стабильности на два порядка превышает среднюю константу стабильности комплексов циклодекстринов.³⁰

Глицирризин входит в состав многих лекарственных препаратов. В литературе уже высказывались предположения, что усиление терапевтической активности лекарственных препаратов в его присутствии обусловлено именно их комплексообразованием с глицирризином^{30, 39} и влиянием последнего на реакционную способность включенных соединений.^{42, 139}

Комплексообразование глицирризина и влияние данного процесса на реакционную способность включенных соединений изучали современными физико-химическими методами на примере комплексов каротиноидов,^{19, 140} а также двух лекарственных препаратов антиаритмического действия — нифедипина и лаппаконитина.^{42, 139} Об образовании комплексов включения каротиноидов с глицирризином судили по изменениям в спектрах поглощения и флуоресценции каротиноидов, наблюдаемым при добавлении глицирризина, а также по изменению реакционной способности каротиноидов.

1. Измерение стабильности и стехиометрии комплексов каротиноидов с глицирризином

Определение стехиометрии и измерение констант стабильности комплексов включения, образующихся при смешении каротиноидов с глицирризиновой кислотой, осуществляли с использованием стандартных процедур (см., например, работы^{31, 141, 142}), а именно с помощью построения диаграмм Джоба, которые дают представление о стехиометрическом соотношении ассоциированных партнеров, а также с помощью спектральных методов, позволяющих из зависимости изменения оптической плотности раствора от концентрации ГК определять константы стабильности комплексов.

В работе¹⁴⁰ изучены структура, стабильность и реакционная способность комплексов включения ряда каротиноидов с β -глицирризиновой кислотой. Авторы зарегистрировали

изменения в спектрах поглощения каротиноидов в зависимости от концентрации ГК. Изменения наблюдались только в водных растворах, и их масштаб не превышал 10%. Следует отметить, что метод ЯМР, часто применяемый для анализа комплексов каротиноидов с циклодекстринами,¹⁴³ оказался малоинформативным при изучении комплексов каротиноидов с глицирризином. Это связано прежде всего с низкой растворимостью каротиноидов и ГК в водных растворах, а также с недостаточной чувствительностью метода ЯМР при работе с малыми концентрациями реагентов (10^{-4} – 10^{-5} моль·л⁻¹).¹⁴³

Между тем спектры флуоресценции каротиноидов продемонстрировали высокую чувствительность к комплексообразованию каротиноидов с глицирризином (рис. 5,а). Так, измерение изменения интенсивности флуоресценции кантаксантина от концентрации глицирризина показало существенное различие в стабильности комплекса при концентрации глицирризина менее 1 ммоль·л⁻¹ ($K = (0.3\text{--}1.0) \cdot 10^4$ л·моль⁻¹, кривая 1 на рис. 5,б) и более 1 ммоль·л⁻¹ ($K < 10^2$ л·моль⁻¹, кривая 2 на рис. 5,б). Ранее Романко и Муринов¹⁴⁴ уже наблюдали резкое изменение динамической вязкости водно-этанольного раствора (5–10% этанола) глицирризина при концентрации глицирризина ~ 1 ммоль·л⁻¹. Авторы предположили, что

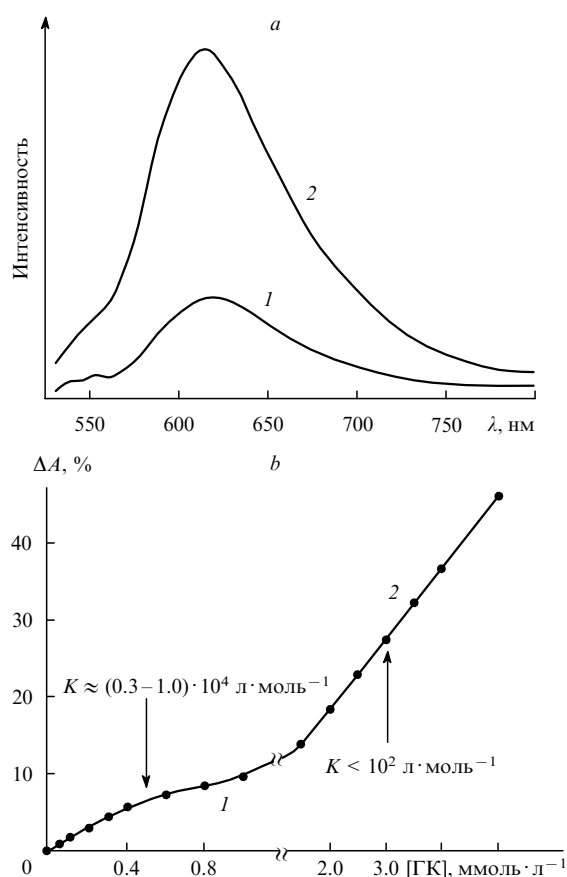


Рис. 5. Спектры флуоресценции раствора кантаксантина (концентрация 0.02 ммоль·л⁻¹) в отсутствие (кривая 1) и в присутствии (кривая 2) глицирризиновой кислоты (концентрация 5 ммоль·л⁻¹) в ДМСО, содержащем 5% воды (а); зависимость изменения интенсивности флуоресценции (ΔA) кантаксантина от концентрации ГК в растворе (б).¹⁴⁰ Длина волны возбуждения — 470 нм, длина волны регистрации — 620 нм.

$\Delta D = \Delta \varepsilon [\text{Car}]$, отн. ед.

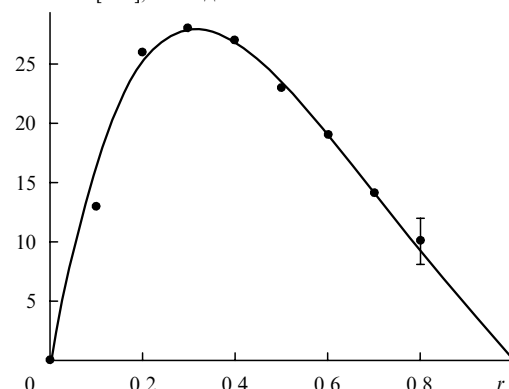


Рис. 6. Диаграмма Джоба, измеренная по изменению оптической плотности раствора при длине волны 433 нм в зависимости от мольной доли каротиноида (r) в 20%-ном этаноле.¹⁴⁰ ε — коэффициент экстинкции.

при этой концентрации глицирризин образует в водных растворах ассоциаты типа мицелл.[†]

Стехиометрические соотношения партнеров в ассоциатах вычислялись из зависимости изменения оптической плотности раствора каротиноида и глицирризина (ΔD) от мольной доли каротиноида $r = [\text{Car}]/([\text{Car}] + [\text{ГК}])$ при постоянной суммарной концентрации реагентов (диаграмма Джоба, рис. 6).¹⁴⁰ Например, положение максимума на кривой $\Delta D = f(r)$ при $r = 0.33$ отвечает соотношению молекул каротиноида и глицирризина в ассоциате, равному 1 : 2.

Ранее высказывались предположения, что молекулы ГК образуют в водных растворах циклические димеры типа тора⁴⁰ или поданда.⁴¹ Можно также предположить, что гидрофобное взаимодействие каротиноидов с глицирризином будет способствовать проникновению молекулы каротиноида внутрь образовавшегося цикла. Для проверки этой гипотезы в работе¹⁴⁰ были измерены термодинамические параметры (ΔG, ΔH и ΔS) комплексообразования каротиноидов с глицирризином. С использованием стандартных соотношений

$$-\Delta G = RT \ln K,$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

и

$$\ln \frac{K_2}{K_1} = -\frac{\Delta H}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)$$

(K_1 и K_2 — значения констант стабильности комплекса при температурах T_1 и T_2 соответственно), были получены следующие значения параметров при $T = 293$ К: $\Delta H = 42.9$ кДж·моль⁻¹, $\Delta G = -19.9$ кДж·моль⁻¹ и $\Delta S = 211$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹. Положительные значения энтальпийной и энтропийной составляющих указывают на преимущественный вклад гидрофобного взаимодействия между молекулами каротиноида и глицирризина в стабильность образуемого ими комплекса и на существенную десольватацию молекулы глицирризина, что характерно для комплексов включения.

[†] Гипотеза о мицеллообразовании получила дальнейшее подтверждение в работе японских авторов,¹⁴⁵ исследовавших процессы мицеллообразования водорастворимых производных глицирризина, в частности Na-соли сульфата ГК. Данных о мицеллообразовании в других растворителях нами в литературе не обнаружено.

Комплексы включения каротиноидов с ГК состава 1:2 образуются в водных растворах и в растворах полярных растворителей, таких как ДМСО, ацетонитрил, спирты. Предполагается, что комплекс представляет собой молекулу каротиноида, помещенную внутрь тора, который образован димером глицирризиновой кислоты.

Константы стабильности комплексов оценивали по изменению оптической плотности раствора при условии фиксированной концентрации каротиноида и переменной концентрации глицирризина (рис. 7). Если концентрация каротиноида много меньше концентрации глицирризина, то для вычисления константы стабильности комплекса можно использовать метод Бенеша – Гильдебранда.¹⁴²

$$\frac{D}{\Delta D} - 1 = \frac{1}{K} \frac{1}{[\text{ГК}]^n},$$

где $\Delta D = \Delta \varepsilon [\text{Car}]$, K — константа стабильности комплекса

$$K = \frac{[\text{Car} - \text{ГК}_n]}{[\text{Car}][\text{ГК}]^n}. \quad (8)$$

Это позволило авторам работы¹⁴⁰ в рамках одного эксперимента не только оценить константу стабильности комплекса (K), но и определить порядок (n) реакции комплексообразования

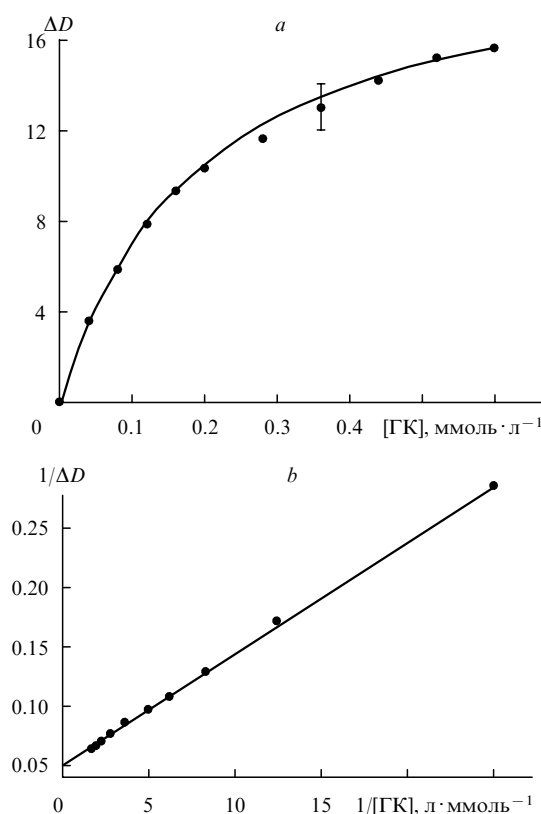
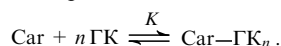
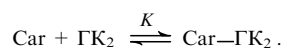


Рис. 7. Зависимость изменения оптической плотности раствора β -каротина ($2.5 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) при 440 нм от концентрации глицирризиновой кислоты в 20%-ном этаноле (a) и диаграмма Бенеша – Гильдебранда (b).¹⁴⁰

Точки — экспериментальные данные, сплошные линии — расчет для комплекса β -каротин–ГК с константой устойчивости $K = 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1}$.

Было найдено, что для комплексов состава 1:2 наблюдается линейная зависимость изменения поглощения от концентрации ГК в координатах $1/\Delta D - 1/[\text{ГК}]$. Из анализа диаграммы Джоба (см. рис. 6) следует, что реакция комплексообразования каротиноида с глицирризином имеет второй порядок. Отсюда был сделан вывод, что в комплексообразовании участвует одна молекула каротиноида и один димер глицирризиновой кислоты.



2. Взаимодействие каротиноидов и их комплексов с FeCl_3 в полярных средах

Несомненный интерес представляют данные о влиянии глицирризина на реакционную способность каротиноидов. Выше уже отмечалось, что в химии каротиноидов первостепенную роль играют реакции переноса электрона. В работе¹⁴⁰ было зарегистрировано уменьшение скоростей переноса электрона в реакции солей Fe(III) (акцепторов электрона) с комплексами каротиноидов с глицирризином, по сравнению с реакциями этих солей со свободными каротиноидами, а также увеличение времени жизни катион-радикалов каротиноидов в комплексах с глицирризином в полярных средах, приводящее к изменению соотношения продуктов реакции. Для изучения реакционной способности комплексов включения каротиноидов использовали оптические методы.¹⁴⁰ Вывод об уменьшении скорости прямого переноса электрона от каротиноидов (β -каротин и $8'$ -апо- β -каротин- $8'$ -аля), находящихся в составе комплекса с ГК, на Fe^{3+} был сделан на основании значительного (в десятки раз) уменьшения сигнала поглощения катион-радикалов каротиноидов в присутствии ГК по сравнению с сигналом, наблюдавшимся в гомогенном растворе (рис. 8), а также на

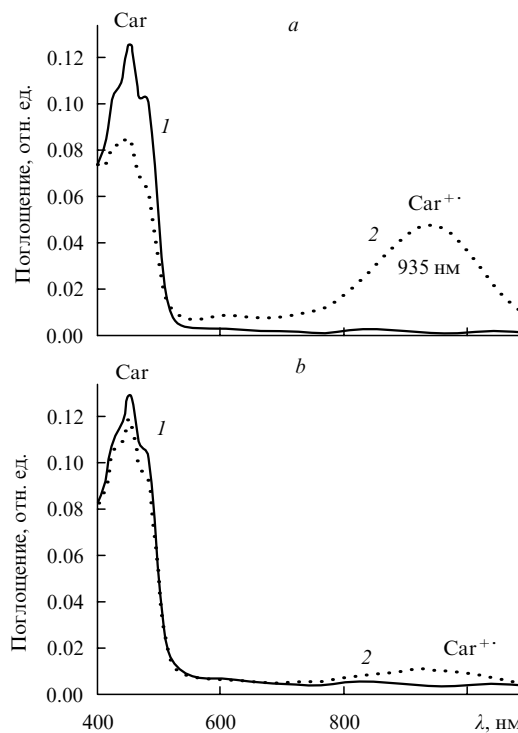


Рис. 8. Спектры поглощения β -каротина, зарегистрированные до (кривая 1) и после (кривая 2) смешения с эквивалентным количеством FeCl_3 в ацетонитриле при комнатной температуре.¹⁴⁰

a — в отсутствие глицирризина; b — в присутствии $0.1 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ глицирризина. $[\text{Car}] = [\text{FeCl}_3] = 1.3 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$.

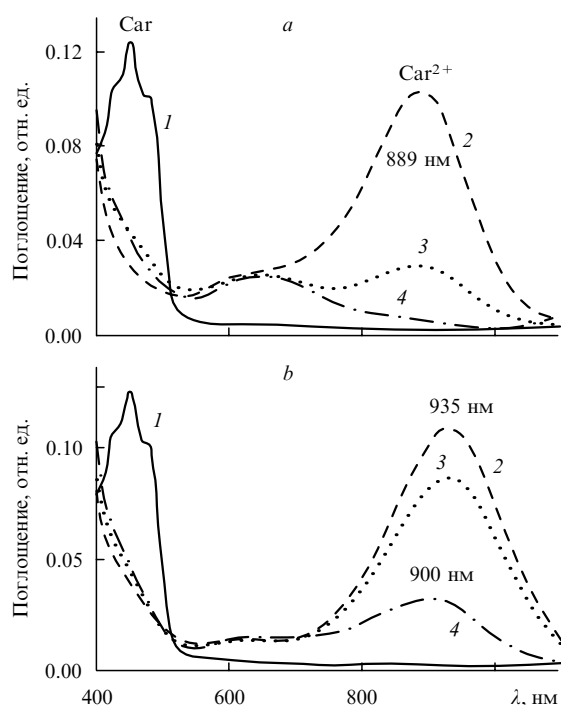


Рис. 9. Спектры поглощения β -каротина, зарегистрированные до (кривая 1) и после (кривые 2–4) смешения с избытком FeCl_3 в ацетонитриле при комнатной температуре.¹⁴⁰

a — в отсутствие глицирризина; *b* — в присутствии $0.1 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ глицирризина. $[\text{Car}] = 1.3 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $[\text{FeCl}_3] = 7 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$, 1 — спектр раствора β -каротина, 2 — спектр раствора β -каротина и FeCl_3 сразу после их смешения, 3 и 4 — спектры через 6 и 20 мин после добавления FeCl_3 соответственно.

основании скорости расходования самих каротиноидов во время реакции.

Известно, что второй окислительный потенциал β -каротина совпадает с первым,¹⁴⁶ поэтому его реакция с FeCl_3 протекает по-разному при $[\text{Car}] \geq [\text{Fe}^{3+}]$ и $[\text{Car}] \ll [\text{Fe}^{3+}]$. В первом случае продуктом окисления β -каротина является катион-радикал (рис. 8, *a*), а во втором — дикатион (рис. 9, *a*). (Сигнал в области 935 нм соответствует поглощению катион-радикала β -каротина, а в области 889 нм — поглощению дикатиона.) При взаимодействии β -каротина с избытком Fe^{3+} в присутствии ГК наблюдается стабилизация катион-радикала β -каротина (рис. 9, *b*).

Таким образом, обнаруженные в работе¹⁴⁰ различия в протекании реакций солей Fe^{3+} с каротиноидами, находящимися в составе комплекса с глицирризином и в свободном состоянии, свидетельствуют о том, что причиной изменения реакционной способности каротиноидов при добавлении глицирризина является комплексообразование. Наблюдающееся при этом увеличение времен жизни заряженных форм каротиноидов (катионов и дикатионов) в десятки раз означает, что данные частицы не покидают комплекс после реакции, а стабилизируются внутри него.

3. Взаимодействие каротиноидов и их комплексов с хинонами в полярных средах

В качестве еще одного примера, свидетельствующего о влиянии комплексообразования на реакционную способность каротиноидов, можно привести реакцию каротиноидов с хинонами. Хиноны выбраны потому, что они являются важными природными акцепторами электрона.

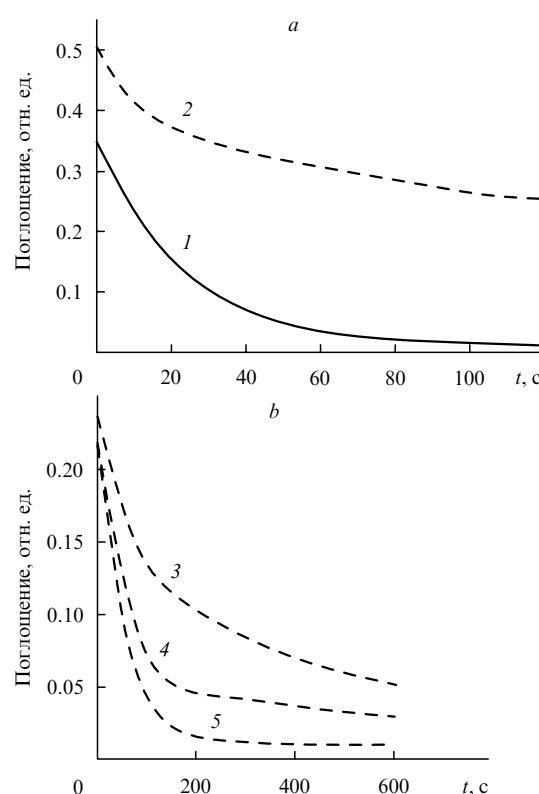


Рис. 10. Кинетика спада сигнала поглощения катион-радикала β -каротина, образовавшегося при добавлении ДДХ к β -каротину, в отсутствие (кривая 1) и в присутствии различных количеств глицирризина (кривые 2–5).¹⁴⁰

a — $[\text{Car}] = [\text{ДДХ}] = 4 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$, *b* — $[\text{Car}] = 2 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $[\text{ДДХ}] = 5 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$; концентрация ГК, ммоль $\cdot \text{л}^{-1}$: 0.3 (2), 0.1 (3), 0.06 (4), 0.03 (5).

В качестве модельной системы для изучения реакционной способности соединений включения была взята система β -каротин–2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (ДДХ) (последний выбран потому, что он за счет низкого потенциала восстановления реагирует с каротиноидами без дополнительной активации светом или температурой).¹⁴⁰ Об образовании катион-радикалов при добавлении хинона в раствор β -каротина судили по изменению спектра поглощения последнего.

Особенностью данной реакции является различие в форме кинетических кривых, описывающих гибель катион-радикалов β -каротина в составе комплекса с глицирином и в растворе (рис. 10). В случае свободного каротиноида спад сигнала катион-радикала происходит экспоненциально (время жизни радикала $\sim 20 \text{ с}$), а в присутствии глицирризина на кривой спада сигнала отчетливо видны два участка, что свидетельствует о вкладах от двух процессов: быстрого экспоненциального и медленного (рис. 10, *b*).

$$I = \frac{a}{1 + t/\tau}.$$

Такая двухкомпонентная кинетика спада сигнала катион-радикала каротиноида позволила предположить, что в присутствии глицирризина в растворе присутствуют как катион-радикалы свободного каротиноида ($\tau \approx 20 \text{ с}$), так и катион-радикалы в составе комплекса ($\tau \approx 1000 \text{ с}$). (Отметим, что раздельное наблюдение вкладов от этих двух состояний возможно только при отсутствии быстрого обмена между ними.) При этом различие в форме кинетических кривых

спада сигнала при 935 нм при разных концентрациях глицирризина (рис. 10, б) свидетельствует об увеличении вклада медленной составляющей при увеличении концентрации ГК, причем этот вклад растет пропорционально квадрату концентрации ГК.¹⁴⁰ Такая квадратичная зависимость может быть следствием того, что структура комплекса катион-радикала каротиноида с ГК в ацетонитриле соответствует стехиометрии 1 : 2. Принимая во внимание, что вклад медленной компоненты при концентрации глицирризина, равной $0.1 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, составляет около 50%, можно сделать вывод, что при этой концентрации соотношение свободных катион-радикалов и их комплексов равно $\sim 1 : 1$. С использованием выражения (8) была вычислена константа стабильности комплекса катион-радикала каротиноида с ГК в ацетонитриле, которая имеет порядок $10^8 \text{ л}^2 \cdot \text{моль}^{-2}$.

Из сказанного выше следует, что стабилизация катион-радикала каротиноида за счет комплексообразования с глицирризином должна существенно менять выход продуктов реакции каротиноидов с хинонами. Так, если образующийся на первой стадии реакции КПЗ находится внутри комплекса, то происходит увеличение выхода «клеточного» продукта реакции — аддукта каротиноида с хиноном. В противном случае увеличение времени жизни свободного катион-радикала приведет к увеличению выхода *цис*-изомеров каротиноидов. Для выяснения этого вопроса с помощью ВЭЖХ был проанализирован состав продуктов реакции некоторых каротиноидов (β -каротина, кантаксантина и 7'-апо-7',7'-дициано- β -каротина) с ДДХ в присутствии и в отсутствие глицирризина.¹⁴⁰ Во всех случаях был получен одинаковый результат — значительное увеличение выхода аддуктов каротиноидов с хинонами при проведении реакции в присутствии глицирризина.

Данный эксперимент позволил сделать важный вывод, что глицирризин способен образовывать стабильные ассоциаты не только с индивидуальными соединениями и их ионами, но и с комплексами с переносом заряда, причем комплексообразование может привести к кардинальному изменению направления реакции и соотношения продуктов.

4. Взаимодействие каротиноидов и их комплексов со свободными радикалами

Наконец рассмотрим, как влияет комплексообразование каротиноидов с глицирризином на антиоксидантную активность каротиноидов. Этот вопрос был детально изучен в работе¹⁹. Используя метод спектроскопии ЭПР со спиновыми ловушками, авторы измеряли скорости реакций каротиноидов со свободными радикалами. В качестве спиновой ловушки использовали *N*-трет-бутил- α -фенилнитрон.

Следует отметить, что при работе с ловушками очень важно правильно идентифицировать наблюдаемые спиновые аддукты.^{19, 147, 148} Для доказательства правильности отнесения наблюдаемого в диметилсульфоксиде сигнала ЭПР к аддукту PBN—ООН авторами работ^{14, 19} было проведено несколько тестовых экспериментов. Во-первых, было найдено, что вид спектра ЭПР меняется в зависимости от концентрации пероксида водорода в растворе.¹⁴ При низких концентрациях H_2O_2 ($[\text{H}_2\text{O}_2] = [\text{FeCl}_2] = 1 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) образуется только аддукт PBN— CH_3 ($\cdot\text{CH}_3$ — из ДМСО), а при больших ($[\text{H}_2\text{O}_2] = 500 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) — аддукт PBN—ООН, при этом аддукт PBN— CH_3 исчезает в результате взаимодействия радикала $\cdot\text{CH}_3$ с H_2O_2 .¹⁴

Известно, что аддукты PBN с $\cdot\text{OOR}$ -радикалами нестабильны, особенно в присутствии переходных металлов, которые способны восстанавливать их до $\cdot\text{OR}$.^{147, 148} Однако экспериментальные факты, подтверждающие данное утверждение, относятся преимущественно к алкилпероксидным радикалам, а аддукты PBN—ООН неоднократно наблюдали

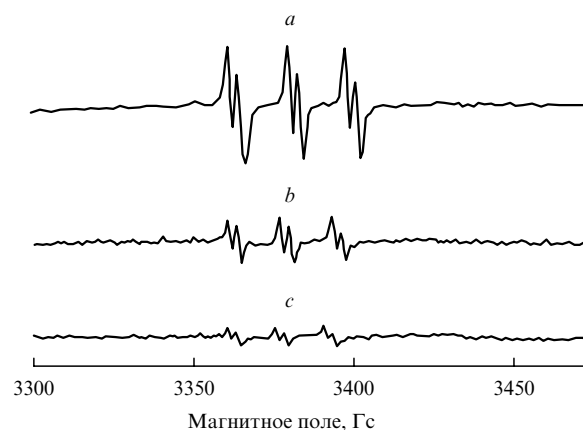


Рис. 11. Спектры ЭПР аддукта PBN—ООН в отсутствие (а) и в присутствии кантаксантина (b) и его комплекса с глицирризином (c) в ДМСО.¹⁹ $[\text{PBN}] = 5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $[\text{FeCl}_2] = 1 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0.5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$; $[\text{Car}] = [\text{ГК}] = 1 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$.

при нормальных условиях.^{149–151} Стандартным тестом на аддукт PBN—ООН является его реакция с супероксиддисмутазой. Проведенные в работе¹⁹ измерения продемонстрировали полное исчезновение сигнала аддукта PBN—ООН в присутствии данного реагента, при этом спектр аддукта PBN— CH_3 не изменялся.

В присутствии комплексов каротиноидов также наблюдалось значительное снижение выхода спинового аддукта PBN—ООН, регистрируемое по спектру ЭПР (рис. 11).¹⁹ Из экспериментальной зависимости выхода спинового аддукта от концентрации каротиноида по формуле (4) была рассчитана величина относительной константы скорости захвата ($k_{\text{Car}}/k_{\text{ST}}$) радикала $\cdot\text{OON}$ каротиноидом. Отметим, что одним из результатов работы¹⁹ явилось обнаружение антиоксидантной активности самого глицирризина, поэтому значения $k_{\text{Car}}/k_{\text{ST}}$ для разных каротиноидов получали вычитанием вклада глицирризина в суммарную константу скорости захвата радикала $\cdot\text{OON}$ конкретным каротиноидом (табл. 1).

Учитывая различную структуру комплексов каротиноидов с глицирризином при концентрациях последнего больше и меньше $1 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, сравнение скоростей захвата пероксидных радикалов свободными каротиноидами и их комплексами в среде ДМСО проводили при разных концентрациях глицирризина. Из приведенных в табл. 1 данных можно видеть, что существует синергетический эффект, проявляющийся в многократном увеличении скоро-

Таблица 1. Относительные константы скорости (k/k_{ST}) захвата $\cdot\text{OON}$ -радикалов глицирризиновой кислотой (ГК) и комплексами ГК с зеаксантином (ЗК), кантаксантином (КК) и 7'-апо-7',7'-дициано- β -каротином (ДЦК).¹⁹

[ГК], $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$	k/k_{ST} а			
	ГК	КК + ГК	ДЦК + ГК	ЗК + ГК
0	—	2	7	4
0.5	12	59	133	4
1	12	46	116	4
2	12	6	38	4

^а Экспериментальная погрешность определения k/k_{ST} составляет $\sim 10\%$.

сти захвата радикалов каротиноидами (кантаксантином (КК) и 7'-апо-7',7'-дициано-β-каротином (ДЦК)) в комплексе с ГК. Неожиданным явилось отсутствие эффекта для зеаксантина (ЗК). Причина различия в поведении этих трех каротиноидов состоит в различии величин полярографического полувольтного потенциала окисления $E_{1/2}$ этих каротиноидов. Представленная на рис. 2 зависимость $k_{\text{Car}}/k_{\text{ST}}$ от $E_{1/2}$ имеет вид гиперболы. Участок резкого изменения эффективных скоростей захвата пероксидных радикалов каротиноидами находится вблизи значения $E_{1/2} = 0.7$ В. Потенциалы кантаксантина ($E_{1/2} = 0.68$ В) и 7'-апо-7',7'-дициано-β-каротина (0.72 В) находятся как раз в области «резких изменений» скоростей захвата, тогда как потенциал зеаксантина ($E_{1/2} = 0.56$ В) лежит достаточно далеко в области плато. Принимая во внимание этот факт, различия в скоростях захвата радикалов комплексами этих каротиноидов можно объяснить изменениями $E_{1/2}$ при комплексообразовании. Действительно, даже небольшие изменения в величинах $E_{1/2}$ КК и ДЦК могут привести к заметному росту $k_{\text{Car}}/k_{\text{ST}}$.

Для проверки этой гипотезы в работе¹⁹ было изучено влияние комплексообразования на потенциалы окисления двух каротиноидов: зеаксантина и кантаксантина. Измерения полярографических полувольтных потенциалов проводились в 0.1 ммоль·л⁻¹ растворе каротиноидов в ацетонитриле в присутствии 0.2 ммоль·л⁻¹ ГК при комнатной температуре. В обоих случаях наблюдалось увеличение величины E : на 0.05 В для КК и на 0.03 В для ЗК. Такое изменение потенциала окисления для зеаксантина не должно привести к изменению его антиоксидантной активности, в то же время для кантаксантина будет наблюдаться значительный рост $k_{\text{Car}}/k_{\text{ST}}$. Полученный результат важен еще и потому, что подтверждает правильность предложенной ранее гипотезы о роли электронного переноса в процессе захвата радикальных частиц каротиноидами.¹⁴

Рассмотренные данные позволяют заключить, что комплексообразование с глицирризином оказывает заметное влияние на реакционную способность каротиноидов: зарегистрировано уменьшение скорости переноса электрона в реакции с акцепторами, а также увеличение времени жизни катион-радикалов каротиноидов в комплексах, приводящее к изменению соотношения продуктов реакции каротиноидов с акцепторами электронов. Экспериментальные данные по скоростям захвата пероксидных радикалов различными каротиноидами указывают на то, что одним из ключевых факторов влияния глицирризина на реакционную способность каротиноидов является изменение их окислительных потенциалов в комплексе.

VIII. Заключение

В настоящем обзоре рассмотрены гомолитические реакции каротиноидов: взаимодействие со свободными радикалами и комплексообразование. Выбор именно этих процессов обусловлен большим интересом исследователей к антиоксидантным свойствам каротиноидов. Выше мы отмечали, что антиоксидантная активность каротиноидов широко изучается. Уже имеются несколько обзоров^{14–17}, посвященных этому вопросу, однако ни в одном из них не проводился анализ физико-химических факторов, ответственных за такую активность. Именно этот пробел был призван устранить настоящий обзор.

Мы показали, что перенос электрона характерен для каротиноидов не только при их превращениях в фотосинтетических центрах или в присутствии доноров и акцепторов электрона, но и при взаимодействии каротиноидов со свободными радикалами, а также при их *цис-транс*-изомеризации. Можно констатировать, что именно склонность к

одноэлектронному переносу объединяет наиболее важные биологические процессы с участием каротиноидов, начиная от фотосинтеза и фотоизомеризации ретиналя в составе зрительного пигмента родопсина и заканчивая их антиоксидантной активностью.

Рассмотрение в настоящем обзоре процессов комплексообразования каротиноидов также связано с изучением их антиоксидантных свойств. Создание эффективных лекарственных препаратов на основе комплексов включения с природными соединениями сегодня является одной из наиболее бурно развивающихся областей медицинской химии, при этом фундаментальным исследованиям природы комплексообразования и физико-химическим свойствам комплексов включения уделяется недостаточно внимания.

В частности, комплексообразование каротиноидов с различными молекулами «хозяев» — область, которая только начинает развиваться. Приведенные в настоящем обзоре сведения о влиянии комплексообразования на реакционную способность молекул «гостей» наглядно демонстрируют перспективность этого направления. В фундаментальных исследованиях эти данные позволяют лучше понять роль слабых взаимодействий при комплексообразовании, а также природу влияния организованной среды на реакционную способность включенных соединений, а в области прикладных исследований появляется возможность направленного подбора комплексообразователей для усиления (или ослабления) тех или иных свойств каротиноидов.

Литература

1. *Carotenoids — Handbook*. (Eds G.Britton, S.Liaaen-Jensen, H.Pfander). Birkhauser, Basel, 2004
2. *Carotenoids and Retinoids: Molecular Aspects and Health Issues*. (Eds L.Packer, U.Obermueller-Jevic, K.Kraemer, H.Sies). AOCS Press, Champaign, IL, 2005
3. *Carotenoids in Health and Disease*. (Eds N.I.Krinsky, S.T.Mayne, H.Sies). Marcel Dekker, New York, 2004
4. T.G.Truscott. *J. Photochem. Photobiol. B*, **6**, 359 (1990)
5. C.E.Cross, B.Halliwell, E.T.Borish. *Ann. Intern. Med.*, **107**, 526 (1987)
6. G.W.Burton, K.U.Ingold. *Science*, **224**, 569 (1984)
7. T.J.Hill, E.J.Land, D.J.McGarvey, W.Schalch, J.H.Tinkler, T.G.Truscott. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8322 (1995)
8. S.A.Everett, M.F.Dennis, K.B.Patel, S.Maddix, S.C.Kundu, R.L.Willson. *J. Biol. Chem.*, **271**, 3988 (1996)
9. A.Mortensen, L.H.Skibsted. *Free Rad. Res.*, **25**, 515 (1996)
10. P.F.Conn, W.Schalch, T.G.Truscott. *J. Photochem. Photobiol., B*, **11**, 41 (1991)
11. P.DiMascio, S.Kaiser, H.Sies. *Arch. Biochem. Biophys.*, **274**, 532 (1989)
12. K.H.Helzlsouer, A.J.Alberg, E.P.Norkus, J.S.Morris, S.C.Hoffman, G.W.Comstock. *J. Natl. Cancer Inst.*, **88**, 7 (1996)
13. K.Jergensen, L.H.Skibsted. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, **196**, 423 (1993)
14. N.E.Polyakov, A.I.Kruppa, T.V.Leshina, T.A.Kononova, L.D.Kispert. *Free Rad. Biol. Med.*, **31**, 43 (2001)
15. S.A.R.Paiva, R.M.Russell. *J. Am. College Nutr.*, **18**, 426 (1999)
16. H.D.Martin, C.Ruck, M.Schmidt, S.Sell, S.Beutner, B.Mayer, R.Walsh. *Pure Appl. Chem.*, **71**, 2253 (1999)
17. A.El-Agamey, G.M.Lowe, D.J.McGarvey, A.Mortensen, D.M.Phillip, T.G.Truscott, A.J.Young. *Arch. Biochem. Biophys.*, **430**, 37 (2004)
18. T.A.Kononova, L.D.Kispert, N.E.Polyakov, T.V.Leshina. *Free Rad. Biol. Med.*, **28**, 1030 (2000)
19. N.E.Polyakov, T.V.Leshina, N.F.Salakhutdinov, T.A.Kononova, L.D.Kispert. *Free Rad. Biol. Med.*, **40**, 1804 (2006)
20. Пат. 62267261 Япония; *Chem. Abstr.*, **109**, 110847 (1987)
21. Пат. 04244059 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 7320 (1992)
22. PCT WO 9513047; *Chem. Abstr.*, **123**, 122762 (1995)

23. A.Mele, R.Mendichi, A.Selva. *Carbohydr. Res.*, **310**, 261 (1998)
24. A.Mele, R.Mendichi, A.Selva, P.Molnar, G.Toth. *Carbohydr. Res.*, **337**, 1129 (2002)
25. L.Szente, K.Mikuni, H.Hashimoto, J.Szejtli. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **32**, 81 (1998)
26. I.Lancrajan, H.A.Diehl, C.Socaciu, M.Engelke, M.Zorn-Kruppa. *Chem. Phys. Lipids*, **112**, 1 (2001)
27. I.Pfützner, P.I.Franz, H.K.Biesalski. *Biochim. Biophys. Acta—Gen. Subj.*, **1474**, 163 (2000)
28. S.M.O.Lyng, M.Passos, J.D.Fontana. *Proc. Biochem.*, **40**, 865 (2005)
29. N.E.Polyakov, T.V.Leshina, T.A.Konovalova, E.O.Hand, L.D.Kispert. *Free Rad. Biol. Med.*, **36**, 872 (2004)
30. K.A.Connors. *Chem. Rev.*, **97**, 1325 (1997)
31. J.Szejtli, T.Osa. *Comprehensive Supramolecular Chemistry. Vol. 3. (Cyclodextrins)*. Elsevier, Oxford, 1996
32. I.Miyazawa, H.Ueda, H.Nagase, T.Endo, S.Kobayashi, T.Nagai. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **3**, 153 (1995)
33. T.Lofstsson, M.E.Brewster. *J. Pharm. Sci.*, **85**, 1017 (1996)
34. H.-J.Buschmann, E.Schollmayer. *J. Cosmet. Sci.*, **53**, 185 (2002)
35. J.Szejtli. *Cyclodextrin Technology*. Kluwer Academic, Dordrecht, 1988
36. F.Bressolle, M.Audran, T.-N.Pham, J.-J.Vallon. *J. Chromatogr. B*, **687**, 303 (1996)
37. R.R.Franch, P.Holzer, M.Leuenberger, M.C.Nold, W.-D.Woggon. *J. Inorg. Biochem.*, **88**, 295 (2002)
38. Г.А.Толстиков, Л.А.Балтина, Э.Э.Шульц, А.Г.Покровский. *Биорг. химия*, **23**, 691 (1997)
39. В.Н.Майстренко, В.Н.Гусаков, Ю.И.Русаков, Ю.И.Муринов, Г.А.Толстиков. *Докл. АН*, **335**, 329 (1994)
40. Е.Ю.Сангалов. *Журн. общ. химии*, **69**, 667 (1999)
41. В.Н.Гусаков, В.Н.Майстренко, П.П.Сафиуллин. *Журн. общ. химии*, **71**, 1382 (2001)
42. N.E.Polyakov, V.K.Khan, M.B.Taraban, T.V.Leshina, T.G.Tolstikova, N.F.Salakhutdinov, G.A.Tolstikov. In *The 2nd International Conference on Natural Products and Physiologically Active Substances. (Abstracts)*. Novosibirsk, 2004. C. 71
43. L.D.Kispert, T.A.Konovalova, Y.Gao. *Arch. Biochim. Biophys.*, **430**, 49 (2004)
44. C.C.Schenck, B.Diner, P.Mathis, K.Satoh. *Biochim. Biophys. Acta*, **680**, 216 (1982)
45. P.Mathis, A.W.Rutherford. *Biochim. Biophys. Acta*, **767**, 217 (1984)
46. J.De Las Rivas, A.Telfer, J.Barber. *Biochim. Biophys. Acta*, **1142**, 155 (1993)
47. D.Kuciauskas, P.A.Liddell, A.L.Moore, T.A.Moore, D.Gust. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10880 (1998)
48. J.Xiang, F.S.Rondonuwu, Y.Kakitani, R.Fujii, Y.Watanabe, Y.Koyama. *J. Phys. Chem. B*, **109**, 17066 (2005)
49. X.Wang, R.Fujii, S.Ito, Y.Koyama, Y.Yamano, M.Ito, T.Kitamura, S.Yanagida. *Chem. Phys. Lett.*, **416**, 1 (2005)
50. A.Telfer, J.De Las Rivas, J.Barber. *Biochim. Biophys. Acta*, **1060**, 106 (1991)
51. J.Hanley, Y.Deliannakis, A.Paskal, P.Faller, A.W.Rutherford. *Biochemistry*, **38**, 8189 (1999)
52. Y.Deliannakis, J.Hanley, A.W.Rutherford. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 400 (2000)
53. J.R.Harbour, G.Tollin. *Photochem. Photobiol.*, **19**, 163 (1974)
54. G.Feher, M.Y.Okamura, J.D.McElroy. *Biochim. Biophys. Acta*, **267**, 222 (1972)
55. A.van der Est, I.Sieckmann, W.Lubitz, D.Stehlik. *Chem Phys.*, **194**, 349 (1995)
56. D.Kuciauskas, P.A.Liddell, S.-C.Hung, S.Lin, S.Stone, G.R.Seely, A.L.Moore, T.A.Moore, D.Gust. *J. Phys. Chem. B*, **101**, 429 (1997)
57. P.Seta, E.Bienvenue, A.L.Moore, P.Mathis, R.V.Bensasson, P.Liddell, P.J.Pessiki, T.A.Moore, D.Gust. *Nature (London)*, **316**, 653 (1985)
58. P.A.Liddell, D.Kuciauskas, J.P.Simuda, B.Nash, D.Nguyen, A.L.Moore, T.A.Moore, D.Gust. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 1400 (1997)
59. N.E.Polyakov, V.V.Konovalov, T.V.Leshina, O.A.Luzina, N.F.Salakhutdinov, T.A.Konovalova, L.D.Kispert. *J. Photochem. Photobiol., A*, **141**, 117 (2001)
60. J.L.Grant, V.J.Kramer, R.Ding, L.D.Kispert. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2151 (1988)
61. E.Paternò, C.Chieffi. *Gazz. Chim. Ital.*, **39**, 341 (1909)
62. G.Büchi, C.G.Inman, E.S.Lipinsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4327 (1954)
63. G.Eckert, M.Goez. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11999 (1994)
64. M.Goez, G.Eckert. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 140 (1996)
65. Y.L.Gao, L.D.Kispert. *J. Phys. Chem. B*, **107**, 5333 (2003)
66. Y.L.Gao, T.A.Konovalova, T.Xu, L.D.Kispert. *J. Phys. Chem. B*, **106**, 10808 (2002)
67. T.A.Konovalova, Y.L.Gao, L.D.Kispert, J.van Tol, L.-C.Brunel. *J. Phys. Chem. B*, **107**, 1006 (2003)
68. Y.L.Gao, L.D.Kispert, T.A.Konovalova, J.N.Lawrence. *J. Phys. Chem. B*, **108**, 9456 (2004)
69. P.Hapiot, L.D.Kispert, V.V.Konovalov, J.-M.Savéant. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 6669 (2001)
70. Y.L.Gao, T.A.Konovalova, J.N.Lawrence, M.A.Smitha, J.Nunley, R.Schad, L.D.Kispert. *J. Phys. Chem. B*, **107**, 2459 (2003)
71. T.G.Truscott. *J. Photochem. Photobiol., B*, **35**, 233 (1996)
72. H.W.-S.Chan. In *Autoxidation of Unsaturated Lipids*. (Ed. H.W.-S.Chan), Academic Press, London, 1987. P. 293
73. P.Palozza, N.I.Krinsky. *Methods Enzymol.*, **213**, 403 (1992)
74. P.Palozza, N.I.Krinsky. *Arch. Biochem. Biophys.*, **297**, 291 (1992)
75. P.Palozza, N.I.Krinsky. *Free Rad. Biol. Med.*, **11**, 407 (1991)
76. A.A.Woodall, S.W.-M.Lee, R. J.Weessie, M.J.Jackson, G.Britton. *Biochim. Biophys. Acta—Gen. Subj.*, **1336**, 33 (1997)
77. A.A.Woodall, G.Britton, M.J.Jackson. *Biochim. Biophys. Acta—Gen. Subj.*, **1336**, 575 (1997)
78. A.Mortensen, L.H.Skibsted, J.Sampson, C.Rice-Evans, S.A.Everett. *FEBS Lett.*, **418**, 91 (1997)
79. A.J.Young, G.M.Lowe. *Arch. Biochem. Biophys.*, **385**, 20 (2001)
80. A.Mortensen. *J. Photochem. Photobiol., B*, **61**, 62 (2001)
81. A.Mortensen. *Free Rad. Res.*, **36**, 211 (2002)
82. R.C.Mordi, J.C.Walton, G.W.Burton, L.Hughes, K.U.Ingold, D.A.Lindsay, D.J.Moffatt. *Tetrahedron*, **49**, 911 (1993)
83. R.C.Mordi, J.C.Walton, G.W.Burton, L.Hughes, K.U.Ingold, D.A.Lindsay. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4203 (1991)
84. D.C.Liebier, T.D.McClure. *Chem. Res. Toxicol.*, **9**, 8 (1996)
85. D.L.Baker, E.S.Krol, N.Jacobsen, D.C.Liebier. *Chem. Res. Toxicol.*, **12**, 535 (1999)
86. A.Mortensen, L.H.Skibsted. *Free Rad. Res.*, **25**, 355 (1996)
87. A.Mortensen, L.H.Skibsted. *J. Agric. Food Chem.*, **45**, 2970 (1997)
88. A.S.Jeevarajan, L.D.Kispert, X.Wu. *Chem. Phys. Lett.*, **219**, 427 (1994)
89. J.A.Jeevarajan, C.C.Wei, A.S.Jeevarajan, L.D.Kispert. *J. Phys. Chem.*, **100**, 5637 (1996)
90. A.Mortensen, L.H.Skibsted. *Free Rad. Res.*, **26**, 549 (1997)
91. A.El-Agamey, D.J.McGarvey. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3330 (2003)
92. G.Britton. *FASEB J.*, **9**, 1551 (1995)
93. W.Miki. *Pure Appl. Chem.*, **63**, 141 (1991)
94. ATBC (The α -Tocopherol, β -Carotene Cancer Prevention Study Group). *New Engl. J. Med.*, **330**, 1029 (1994)
95. G.S.Omenn, G.E.Goodman, M.D.Thornquist, J.Balmes, M.R.Cullen, A.Glass, J.P.Keogh, F.L.Meyskens, B.Valanis, J.H.Williams, S.Barnhart, S.Hammar. *New Engl. J. Med.*, **334**, 1150 (1996)
96. C.H.Hennekens, J.E.Buring, J.E.Manson, M.Stampfer, B.Rosner, N.R.Cook, C.Belanger, F.La Motte, J.M.Gaziano, P.M.Ridker, W.Willett, R.Peto. *New Engl. J. Med.*, **334**, 1145 (1996)
97. G.Block, B.Patterson, A.Subar. *Nutr. Cancer*, **18**, 1 (1992)
98. E.Giovannucci, A.Ascherio, E.B.Rimm, M.J.Stampfer, G.A.Colditz, W.C.Willett. *J. Natl. Cancer Inst.*, **87**, 1767 (1995)
99. W.Stahl, H.Sies. *Arch. Biochem. Biophys.*, **336**, 1 (1996)
100. G.van Poppel. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **50**, 57 (1996)
101. H.S.Black. *Front Biosci.*, 1044 (2002)
102. P.Palozza. *Nutr. Rev.*, **56**, 257 (1998)
103. P.Palozza, G.Calviello, S.Serini, N.Maggiano, P.Lanza, F.O.Ranelletti, G.M.Bartoli. *Free Rad. Biol. Med.*, **30**, 1000 (2001)

104. P.Palozza, G.Calviello, G.M.Bartoli. *Free Rad. Biol. Med.*, **19**, 887 (1995)
105. N.E.Polyakov, T.V.Leshina, T.A.Konovalova, L.D.Kispert. *Free Rad. Biol. Med.*, **31**, 398 (2001)
106. H.Shi, L.J.Hudson. *Free Rad. Biol. Med.*, **37**, 582 (2004)
107. D.Galaris, A.Evangelou. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **42**, 93 (2002)
108. B.Halliwell, M.C.Gutteridge. *Methods Enzymol.*, **186**, 1 (1990)
109. H.A.Frank, A.J.Young, G.Britton, R.J.Cogdell. *The Photochemistry of Carotenoids*. Kluwer Academic, Dordrecht, 1999
110. H.Cerfontain, J.A.J.Geenevasen. *Tetrahedron*, 1571 (1981)
111. J.Milanowska, W.I.Gruszecski. *J. Photochem. Photobiol., B*, **80**, 178 (2005)
112. M.Kuki, Y.Koyama, H.Nagae. *J. Phys. Chem.*, **95**, 7171 (1991)
113. N.-H.Jensen, R.Wilbrandt, R.V.Bensasson. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7877 (1989)
114. N.E.Polyakov, T.V.Leshina, L.D.Kispert. *RIKEN Rev.*, **44**, 140 (2002)
115. N.E.Polyakov, T.V.Leshina. *Mol. Phys.*, **100**, 1297 (2002)
116. K.Bobrowski, P.K.Das. *J. Phys. Chem.*, **91**, 1210 (1987)
117. K.Nakanishi. *Pure Appl. Chem.*, **63**, 161 (1991)
118. R.R.Rando. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **29**, 461 (1990)
119. Y.Koyama. *J. Photochem. Photobiol., B*, **9**, 265 (1991)
120. K.M.Salikhov, Yu.N.Molin, R.Z.Sagdeev, A.L.Buchachenko. *Spin Polarization and Magnetic Effects in Radical Reactions*. Akademiai Kiadó, Budapest, 1984
121. T.V.Leshina, K.M.Salikhov, R.Z.Sagdeev, S.G.Belyaeva, V.I.Maryasova, P.A.Purtov, Yu.N.Molin. *Chem. Phys. Lett.*, **70**, 228 (1980)
122. H.D.Roth, M.L.M.Schilling. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1898 (1979)
123. H.G.O.Becker. *Introduction to the Photochemistry*. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1976
124. N.E.Polyakov, V.S.Bashurova, P.S.Schastnev, T.V.Leshina. *J. Photochem. Photobiol., A*, **107**, 55 (1997)
125. N.E.Polyakov, A.I.Kruppa, V.S.Bashurova, R.N.Musin, T.V.Leshina, E.Hand, L.D.Kispert. *J. Photochem. Photobiol., A*, **128**, 65 (1999)
126. H.Cerfontain, J.A.J.Geenevasen, P.C.M.van Noort. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1057 (1980)
127. A.I.Kruppa, T.V.Leshina, V.V.Konovalov, L.D.Kispert. *J. Chem. Phys.*, **103**, 1414 (1999)
128. A.I.Kruppa, O.I.Mikhailovskaya, T.V.Leshina. *Chem. Phys. Lett.*, **147**, 65 (1988)
129. F.D.Lewis, J.R.Petisce, J.D.Oxman, M.J.Nepras. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 203 (1985)
130. G.Gao, C.-C.Wei, A.S.Jeevarajan, L.D.Kispert. *J. Phys. Chem.*, **100**, 5362 (1996)
131. C.-C.Wei, G.Gao, L.D.Kispert. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 783 (1997)
132. M.Khaled, A.Hadjipetrou, L.D.Kispert. *J. Phys. Chem.*, **94**, 5164 (1990)
133. H.Hashimoto, Y.Koyama. *J. Phys. Chem.*, **92**, 2101 (1988)
134. PCT WO 2004005353; *Chem. Abstr.*, **140**, 110455 (2004)
135. W.-D.Woggon. *Chimia*, **54**, 564 (2000)
136. S.S.Petrova, A.I.Kruppa, T.V.Leshina. *Chem. Phys. Lett.*, **385**, 40 (2004)
137. N.E.Polyakov, T.V.Leshina, E.O.Hand, A.Petrenko, L.D.Kispert. *J. Photochem. Photobiol., A*, **161**, 261 (2004)
138. S.Arikan, R.G.Rodway. *Animal Repr. Sci.*, **64**, 149 (2000)
139. N.E.Polyakov, V.K.Khan, M.B.Taraban, T.V.Leshina, N.F.Salakhutdinov, G.A.Tolstikov. *J. Phys. Chem. B*, **109**, 24526 (2005)
140. N.E.Polyakov, T.V.Leshina, N.F.Salakhutdinov, L.D.Kispert. *J. Phys. Chem. B*, **110**, 6991 (2006)
141. L.Martín, A.León, A.I.Olives, B.del Castillo, M.A.Martín. *Talanta*, **60**, 493 (2003)
142. E.A.Lopez, J.M.Bosque-Sendra, L.C.Rodriguez, A.M.G.Campana, J.J.Aaron. *Anal. Bioanal. Chem.*, **375**, 414 (2003)
143. L.Fielding. *Tetrahedron*, **56**, 6151 (2000)
144. Т.В.Романко, Ю.И.Муринов. *Журн. физ. химии*, **75**, 1601 (2001)
145. S.Saito, T.Furumoto, M.Ochiai, A.Hosono, H.Hoshino, U.Haraguchi, R.Ikeda, N.Shimada. *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 365 (1996)
146. D.Liu, L.D.Kispert. In *Recent Research Developments in Electrochemistry*. (Ed. S.G.Pandalai). Transworld Research Network, Trivandrum, India, 1999. P. 139
147. G.R.Buettner. In *Handbook of Methods of Oxygen Radical Research*. (Ed. R.A.Greenwald). CRC Press, Boca Raton, FL, 1986. P. 151
148. S.I.Dicalov, R.P.Mason. *Free Rad. Biol. Med.*, **27**, 864 (1999)
149. G.R.Buettner. *Free Rad. Biol. Med.*, **3**, 259 (1987)
150. J.R.Harbour, V.Chow, J.R.Bolton. *Can. J. Chem.*, **52**, 3549 (1974)
151. Y.Yoshimura, T.Inomata, H.Nakazawa. *J. Liquid Chromatogr. Relat. Technol.*, **22**, 419 (1999)

SOME ASPECTS OF THE REACTIVITY OF CAROTENOIDS. REDOX PROCESSES AND COMPLEXATION

N.E.Polyakov, T.V.Leshina

*Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
3, Institutskaya ul., 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383)330–7350*

Published data dealing with redox reactions of carotenoids and their supramolecular inclusion complexes and the composition, properties and practical use of these complexes are generalised. The attention is concentrated on the influence of complexation on the radical processes involving carotenoids and on their antioxidant activity.

Bibliography — 151 references.

Received 10th April 2006