

УДК 547.943.7/541.127/128.24/577.161.6±615.272.014.425:547.665].015.4.07  
©Коллектив авторов

## МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДИПЕПТИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ И ПРИРОДНЫХ ХИНОНОВ С $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛОМ

*Н.М.Сторожок<sup>1</sup>, И.Н.Цымбал<sup>1</sup>, Н.И.Петренко<sup>2</sup>, Э.Э.Шульц<sup>2</sup>,  
Н.Г.Храпова<sup>1</sup>, Г.А.Толстиков<sup>2</sup>, Е.Б.Бурлакова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Тюменская государственная медицинская академия, 625023, г. Тюмень,  
ул. Одесская, 54; факс (3452)22-62-00.

<sup>2</sup> Институт органической химии СО РАН, 630090, г. Новосибирск.

<sup>3</sup> Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119991, Москва.

В модельной системе инициированного окисления метилолеата изучена антиоксидантная активность ряда дипептидных производных бетулоновой и глицирретовой кислот, природных хинонов (убихинона, филлохинона, менадиона) и кинетические эффекты их совместного действия с  $\alpha$ -токоферолом. Установлен однотипный экстремальный характер ингибирующего действия от концентрации всех изучаемых веществ. Впервые показано проявление антагонизма в совместном действии тритерпеноидов и хинонов с  $\alpha$ -токоферолом. Предложен механизм межмолекулярных взаимодействий  $\alpha$ -токоферола с хинонами и тритерпеноидами. Обсуждается биологическое значение обнаруженных эффектов.

Ключевые слова: дипептид бетулоновой кислоты, дипептид глицирретовой кислоты,  $\alpha$ -токоферол, менадион, убихинон, филлохинон.

**ВВЕДЕНИЕ.** Согласно существующей гипотезе механизм размножения вирусов или деления клеток опухоли может быть связан с интенсивностью свободно радикальных процессов окисления липидов мембран, регулируемых биоантиоксидантами (АО) (в частности,  $\alpha$ -токоферолом (ТФ)) [1-3]. Известен эффект онкотропии ТФ, заключающийся в повышенном содержании АО в клетках опухоли [4], что является причиной высокой антиоксидантной активности (АОА) липидов и гомогенатов опухолевых клеток.

Известно, что препараты, увеличивающие АОА липидов мембран, способствуют усилению деления клеток [5], а вещества, существенно снижающие величину этого показателя, обладают антибластической активностью [5,6]. К группе последних относятся природные и синтетические хиноны [7].

В литературе имеются многочисленные сведения о проявлении тритерпеноидами противоопухолевой, противовоспалительной, гепатопротекторной, гиполипидемической, противовирусной активности. Наибольший интерес представляют производные глицирретовой (ГК), бетулоновой (БК), бетулиновой кислот, поскольку они обладают широким спектром биологического действия, в том числе способностью ингибировать репродукцию вируса иммунодефицита человека [8-11]. Тритерпеновые соединения структурно родственны с кортикостероидными гормонами и вызывают эффекты, подобные их действию. Показано, что псевдогормональная активность тритерпеноидов может быть

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ С ТОКОФЕРОЛОМ

нейтрализована при введении их в смеси с аминокислотами и дипептидами [12]. Особый интерес представляют тритерпеновые структуры, содержащие фрагменты длинноцепочечных  $\omega$ -аминокислот, которые являются активными антиВИЧ агентами [13,14].

Сведения об АО действии тритерпеноидов немногочисленны. Имеются данные о способности ГК тушить люминесценцию синглетного кислорода, причем в сравнении с агликоном эффективность соответствующего гликозида значительно выше [15]. Производные БК ингибируют процесс накопления продуктов окисления в гомогенатах печени крыс [16].

В настоящей работе было изучено ингибирующее действие дипептидных производных бетулоновой и глицирретовой кислот, ряда природных хинонов (убихинона Q10, филлохинона, менадиона), а также эффекты их совместного действия с  $\alpha$ -ТФ.

**МЕТОДИКА.** В работе использовали менадион (I), полученный из викасола по методике [17], убихинон (II), филлохинон (III),  $\alpha$ -токоферол (V) ("Serva", Германия). Дипептидные производные ГК (VII) и БК (VIII) синтезировали по методике [18]. Структурные формулы приведены на рис.1. В качестве субстрата окисления использовали 0,12 М метилолеат (МО), очищенный методом перегонки под вакуумом. Ингибирующее действие изучаемых веществ и их совместное действие с  $\alpha$ -ТФ тестировали в модельной системе инициированного окисления МО. Процесс инициировали за счет термического (при  $t=60^\circ\text{C}$ ) разложения 3 мМ азобисизобутиронитрила (АИБН). Кинетику поглощения кислорода фиксировали манометрическим методом на установке типа Варбурга. Эффективность антиоксидантного действия оценивали по разности периодов индукции ( $\Delta t$ ) исследуемых соединений ( $\tau_i$ ) и МО ( $\tau_{\text{МО}}$ ): ( $\Delta t = \tau_i - \tau_{\text{МО}}$ ), а также по величине АОА, количественно определяемой по формуле  $\text{АОА} = \Delta t / \tau_{\text{МО}}$ . Периодом индукции считали отрезок, отсекаемый перпендикуляром, опущенным из точки пересечения касательных к кинетической кривой, проведенных в точке перегиба. Эффективность совместного ингибирующего действия дипептидных производных тритерпеноидов или хинонов с  $\alpha$ -ТФ оценивали по абсолютному значению разности ( $\Delta t$ ) периодов индукции окисления смеси исследуемых соединений ( $\tau_{\Sigma}$ ) и простой суммы индивидуальных компонентов ( $\Sigma \tau_i$ ):  $\Delta t = \tau_{\Sigma} - \Sigma \tau_i$ , либо выражали в относительных единицах  $(\Delta t / \Sigma \tau_i) \times 100\%$ .

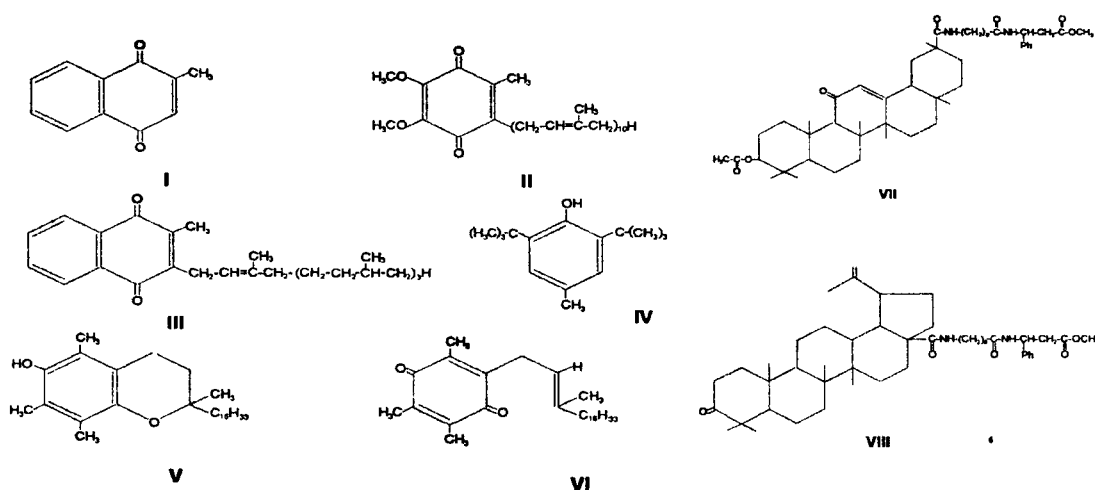


Рисунок 1  
Структурные формулы соединений

Антирадикальную активность соединений исследовали методом термохемилуминесценции в системе инициированного окисления этилбензола [19].

Возможность образования межмолекулярных водородных связей изучали методом ИК-спектроскопии, в качестве растворителя использовали четыреххлористый углерод. Спектры исследуемых соединений в области 3000-3900  $\text{см}^{-1}$  получали на двухлучевом спектрометре Specord 75-IR. Для записи спектров использовались разборные кюветы с окнами из  $\text{CaF}_2$  и толщиной поглощающего слоя 0,993 см. Исследования проводили при разных температурах в интервале от 20 до 60°C. Температура смеси измерялась при помощи термпары, точность определения составляла  $\pm 0,2^\circ\text{C}$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Из сравнения приведенных выше структур видно, что несмотря на существенные различия структуры хинонов и тритерпеноидов, их объединяет наличие оксо-группы либо двойной связи. Указанные фрагменты, как известно, могут служить ловушками алкильных, алкоксильных и пероксильных радикалов [20-22].

Сравнительное тестирование антиоксидантной активности (АОА) природных хинонов и тритерпеноидов позволило выявить ингибирующие свойства этих классов соединений. Было показано, что брутто-эффекты ингибирования в присутствии равных концентраций убихинона (II), дипептидного производного ГК (VII) сопоставимы между собой (табл. 1). Несколько более высокую активность проявляет дипептид БК (VIII), его действие по сравнению с соединениями II и VII выше в 1,5 - 3 раза (табл.1). Вместе с тем изучаемые вещества по величине АОА уступают известным синтетическим и природным фенолам. Так, в сравнении с дибунолом (IV) и  $\alpha$ -ТФ (V) действие хинонов и производных БК (VIII) и ГК (VII) ниже в 4-13 раз.

Таблица 1 Кинетические параметры действия антиоксидантов различной природы [АИБН] =  $3 \times 10^{-3}\text{M}$ ; [МО] = 0,12M; [АО] = const =  $2,5 \times 10^{-4}\text{M}$ ; t = 60°C.

Название антиоксиданта	$\tau$ , мин	$\Delta\tau = \tau - \tau_{\text{МО}}$ , мин	АОА = $\Delta\tau/\tau_{\text{МО}}$	$K_7 \times 10^4$ , $\text{M}^{-1} \times \text{с}^{-1}$
$\alpha$ -токоферол (V)	164	137	5,1	330 [25]
дибунол (IV)	156	129	4,8	2,0 [25]
убихинон (коэнзим Q <sub>10</sub> ) (II)	48	21	0,8	0,15 [21]
филлохинон (III)	42	15	0,6	0,58 [23]
дипептид глицирретовой кислоты (VII)	37	10	0,4	0
дипептид бетулоновой кислоты (VIII)	60	33	1,2	0

Известно, что действие фенолов как АО обусловлено высокой эффективностью в реакции с пероксильными радикалами, ведущими цепной процесс окисления (реакция 7 согласно общепринятой схемы [23]). Хиноны, как известно, проявляют низкую антирадикальную активность, количественно более чем в 1000 раз уступающую активности фенолов [21] (табл.1). Изучение тритерпеновых соединений хемилуминесцентным методом показало отсутствие активности в реакции с пероксильными радикалами.

С учетом приведенных данных и представлений об особенностях химической структуры изучаемых соединений можно полагать, что ингибирующее действие хинонов и исследуемых тритерпеноидов осуществляется по сходному механизму и обусловлено реакцией присоединения алкильных радикалов. Важно в дальнейшем прямыми методами изучить возможность присоединения тритерпеноидами свободных радикалов.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ С ТОКОФЕРОЛОМ

Для хинонов и производных тритерпеноидов была исследована взаимосвязь между величиной периодов индукции и их концентрацией. Для хинонов в области изучаемых концентраций указанная зависимость была прямо пропорциональной (рис.2а). Концентрационные кривые для соединений VII, VIII имели однотипный характер. В области низких концентраций выполнялась прямо пропорциональная зависимость, далее с ростом концентрации периоды индукции достигали определенных значений и практически не менялись при дальнейшем увеличении количества веществ (рис.2б). Точки перегиба кривых на рис.2б соответствовали максимальному эффекту; для VIII и VII положение точек экстремума находились в близком диапазоне концентраций, составляя 0,5 и 0,8 мМ соответственно.

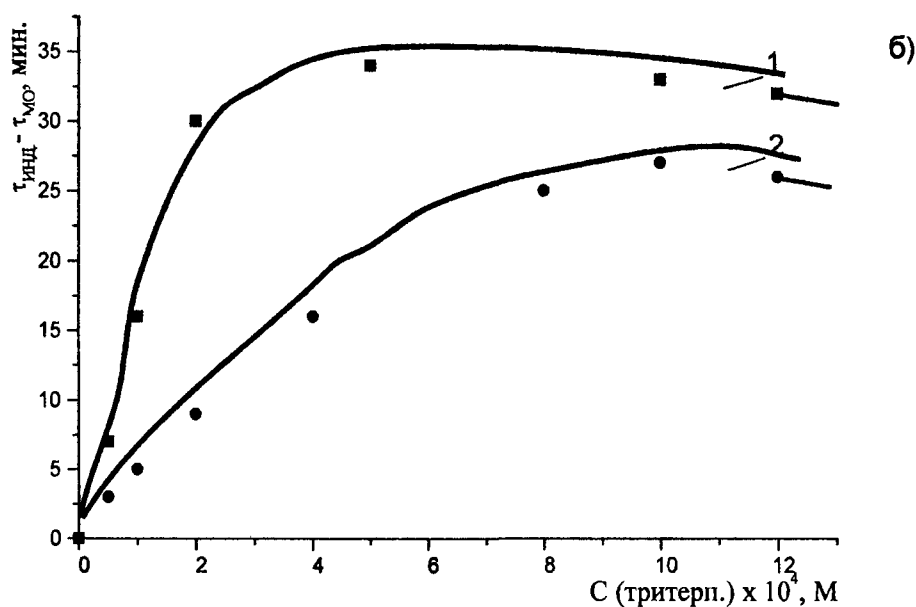
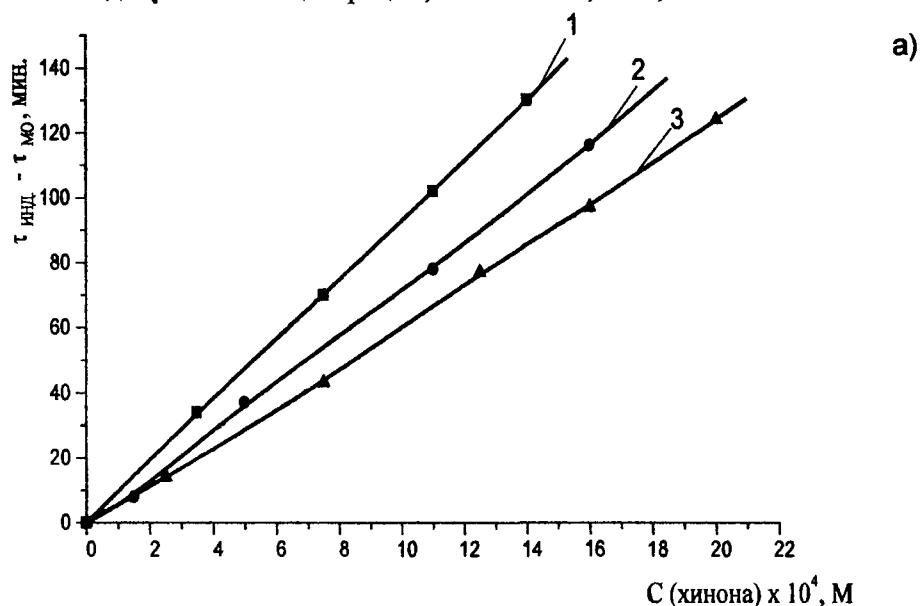


Рисунок 2

- 2а) Зависимость величины периодов индукции окисления МО от концентрации ингибиторов:  
 1-α-токоτριенолхинона; 2-убихинона (Q10); 3-филлохинона; t=60°C, САИБН=3×10<sup>-3</sup>М  
 2б) Зависимость величины периодов индукции окисления МО от концентрации тритерпеноидов:  
 1-дипептид БК, 2-дипептид ГК, t=60°C; САИБН=3×10<sup>-3</sup>М.

Представлялось привлекательным усилить антиоксидантное действие хинонов или производных тритерпеноидов за счет дополнительного введения в систему окисления природного фенола ( $\alpha$ -ТФ), чрезвычайно эффективно уничтожающего пероксильные радикалы [23]. Компоненты такой смеси могли бы прерывать цепи окисления как за счет реакции с алкильными, так и пероксильными радикалами.

В связи с этим было изучено действие смесей дипептидных производных тритерпеноидов (VII, VIII) с  $\alpha$ -ТФ (V). При этом концентрация  $\alpha$ -ТФ (V) оставалась постоянной (0,25 мМ), а добавки хинонов или производных тритерпеноидов изменялись в широком диапазоне концентраций. Сравнивали ингибирующий эффект композиции веществ ( $\tau\Sigma$ ) с простой суммой периодов индукции, проявляемых порознь каждым из компонентов ( $\Sigma\tau_i$ ).

Было установлено, что действие смеси ( $\tau\Sigma$ ) значительно уступает простой сумме эффектов индивидуальных составляющих ( $\Sigma\tau_i$ ) (аддитивное действие). Эти данные свидетельствовали о проявлении эффекта антагонизма в сочетанном действии фенола и хинонов или дипептидных производных тритерпеноидов.

Как можно заметить, при исследовании композиций с  $\alpha$ -ТФ (V) вновь проявилась общность кинетических эффектов действия указанных выше веществ.

Важно было исследовать характер изменения кинетических параметров от концентрации каждого из компонентов смеси. Установлен сложный характер закономерности окисления, однотипный для смесей  $\alpha$ -ТФ (V) с убихиноном (II) и производными тритерпеноидов (VII, VIII) (рис.3). Величина антагонизма ( $\Delta\tau$ ) линейно увеличивается с ростом концентрации от 0 до 0,2 мМ, свыше которой эффект плавно достигает постоянных пороговых значений, индивидуальных для каждого соединения (рис. 3, табл.2).

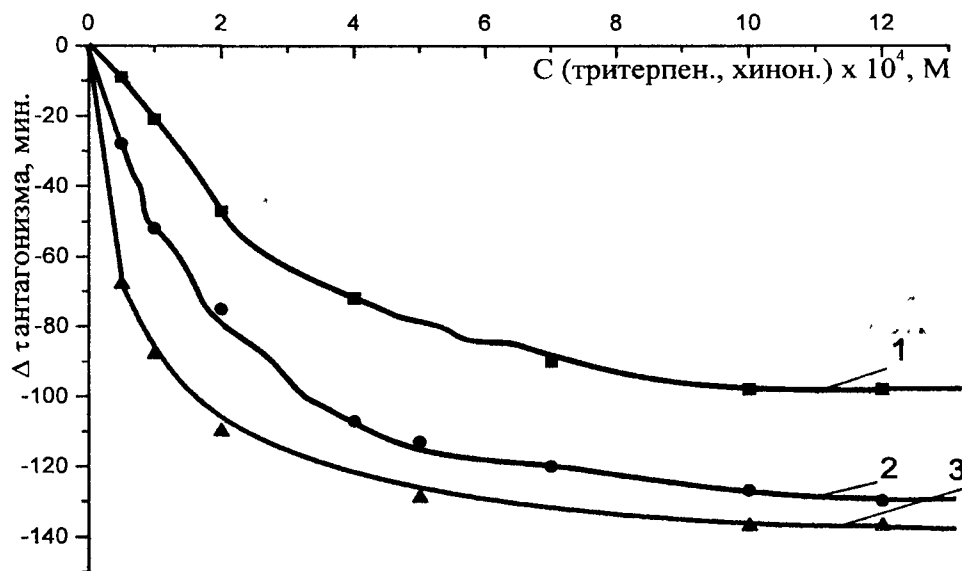


Рисунок 3

Зависимость изменений величины антагонизма от концентрации производных тритерпеноидов, хинонов в смеси с  $\alpha$ -токоферолом: 1-убихинон; 2-дипептид ГК; 3-дипептид БК;  $C_{\alpha\text{-ТФ}}=2,5 \times 10^{-4}$  М. Условия окисления соответствуют рис.2.

Из данных табл. 2, следует, что максимальный эффект антагонизма наблюдается для соединений VII и VIII, для хинонов I, II, III его величина меньше в 1,4- 2,7 раза. Вероятно это связано с тем, что в системе  $\alpha$ -ТФ-хинон кроме предполагаемых процессов комплексообразования протекают реакции окисления-восстановления (например, образование семихинонов [24], последние не будут реагировать с  $\alpha$ -ТФ).

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ С ТОКОФЕРОЛОМ

Таблица 2. Кинетические закономерности эффектов антагонизма в совместном антиоксидантном действии смесей 0,25 мМ  $\alpha$ -ТФ с природными хинонами и тритерпеноидами

Антиоксидант (1мМ)	Периоды индукции, мин			Эффект антагонизма	
	$\tau_i$	$\tau_{\Sigma}$	$\Sigma\tau_i$	$\Delta\tau$ , мин	$\Delta\tau/\Sigma\tau_i, \times 100, \%$
убихинон (II)	102	220	322	102	31,7
филлохинон (III)	90	180	310	130	42,0
менадион (I)	74	206	294	122	41,5
$\alpha$ -токоτριенолхинон (VI)	132	276	352	76	21,6
дипептид глицирретовой кислоты (VII)	52	96	216	120	55,5
дипептид бетулоновой кислоты (VIII)	62	90	226	130	57,7

Характер зависимости изменений величины антагонизма от концентрации  $\alpha$ -ТФ в смеси (рис.4) оказался однотипным с кривыми рис. 3, при этом область "плато" достигается при относительно низких концентрациях (не превышающих 50 мкМ). Показано, что с ростом концентрации хинона величина эффекта антагонизма возрастает (рис. 4).

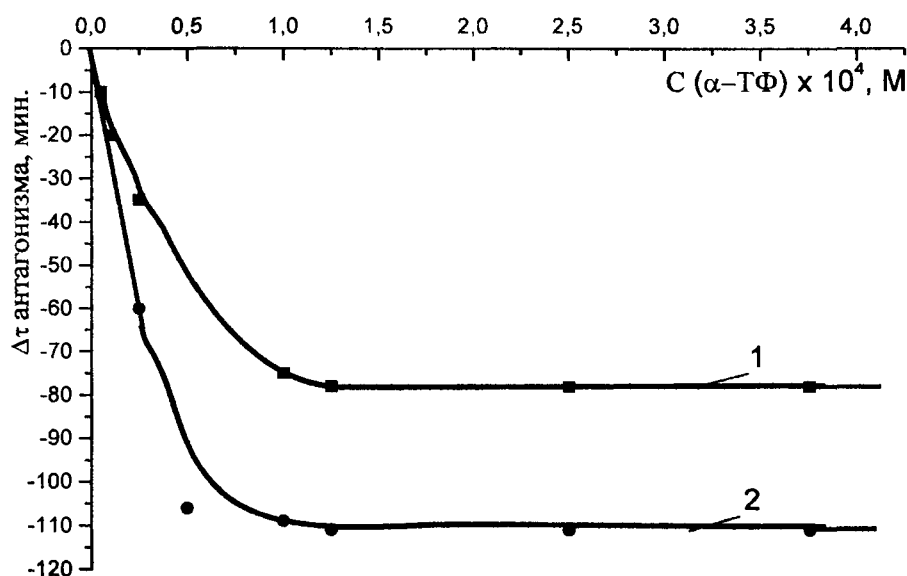


Рисунок 4

Зависимость величины антагонизма смеси убихинон (Q10) +  $\alpha$ -токоферол от его концентрации.  
1-  $C \text{ Q10} = 1 \times 10^{-4} \text{М}$ ; 2 -  $C \text{ Q10} = 11,5 \times 10^{-4} \text{М}$ . Условия окисления соответствуют рис.2.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что эффект антагонизма  $\alpha$ -ТФ закономерно проявляется с АО разного строения (хинонами и производными тритерпеноидов).

Одинаковыми фрагментами в химической структуре указанных веществ, как указывалось выше, являются оксо-группа и  $\pi$ -связь. Можно предполагать, что в процессе окисления именно за счет этих фрагментов происходит взаимодействие молекул  $\alpha$ -ТФ с изучаемыми соединениями. Наличие в структуре  $\alpha$ -ТФ донора, а у хинона (тритерпеноидов) акцептора протонов создает условия для образования межмолекулярной водородной связи.

С целью подтверждения этого предположения была изучена возможность взаимодействия в системе  $\alpha$ -ТФ - хинон методом ИК-спектроскопии. Исследования проводили как на полосе колебаний  $\nu(\text{-ОН})$  группы  $\alpha$ -ТФ, так и на

полосе  $\nu(\text{C}=\text{O})$  хинона. Предварительно была изучена зависимость изменения интенсивности полосы  $\nu(\text{OH})$   $\alpha$ -ТФ ( $3627\text{см}^{-1}$ ) от температуры, с повышением которой от 24 до  $54^\circ\text{C}$  интенсивность полосы фенола остается неизменной. При добавлении к фенолу хинона (в концентрации в 5 раз превышающей концентрацию  $\alpha$ -ТФ) интенсивность полосы ( $3627\text{см}^{-1}$ ) значительно уменьшается, что свидетельствует о снижении концентрации фенольной формы АО, а со стороны низких частот в области ( $3545\text{ см}^{-1}$ ) появляется широкая размытая бесструктурная полоса, которая отнесена к колебаниям  $\nu(\text{OH}\cdots\text{O})$  межмолекулярной водородной связи. Появление новой полосы в указанной области спектра свидетельствует об образовании комплекса между  $\alpha$ -ТФ и хиноном. Известно, что с увеличением температуры комплексы с межмолекулярной водородной связью разрушаются и интенсивность полосы  $\nu(\text{OH})$  должна возрасти. В наших экспериментах повышение температуры раствора привело к уменьшению интенсивности полосы, отнесенной к межмолекулярной водородной связи, однако при этом не произошло увеличения интенсивности полосы  $\nu(\text{OH})$  фенола, напротив, она уменьшилась. Эти данные многократно воспроизводились при разных концентрациях компонентов смеси. Эти факты по всей вероятности связаны с тем, что в системе ( $\alpha$ -ТФ - хинон) наряду с образованием комплексов с межмолекулярной водородной связью протекают другие процессы, по-видимому, окислительно-восстановительные.

Для подтверждения этого предположения провели исследования на полосе  $\nu(\text{C}=\text{O})$  ( $1675\text{ см}^{-1}$ ) хинона. Изучение температурной зависимости индивидуального хинона показало, что повышение температуры с 24 до  $54^\circ\text{C}$  приводит к уменьшению интенсивности полосы ( $1675\text{ см}^{-1}$ ). При добавлении в растворы хинона  $\alpha$ -ТФ (в концентрации в 5 раз превышающую концентрацию хинона), интенсивность полосы  $\nu(\text{C}=\text{O})$  значительно увеличивалась, что свидетельствует об увеличении количества хинона, что возможно только вследствие окислительно-восстановительных реакций. Повышение температуры раствора приводит к небольшому уменьшению интенсивности полосы  $\nu(\text{C}=\text{O})$ .

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что при взаимодействии  $\alpha$ -ТФ с хиноном протекают два конкурирующих процесса, а именно образование комплексов с межмолекулярной водородной связью и реакции межмолекулярного окисления-восстановления. Вышеизложенное может быть представлено схемой 1.

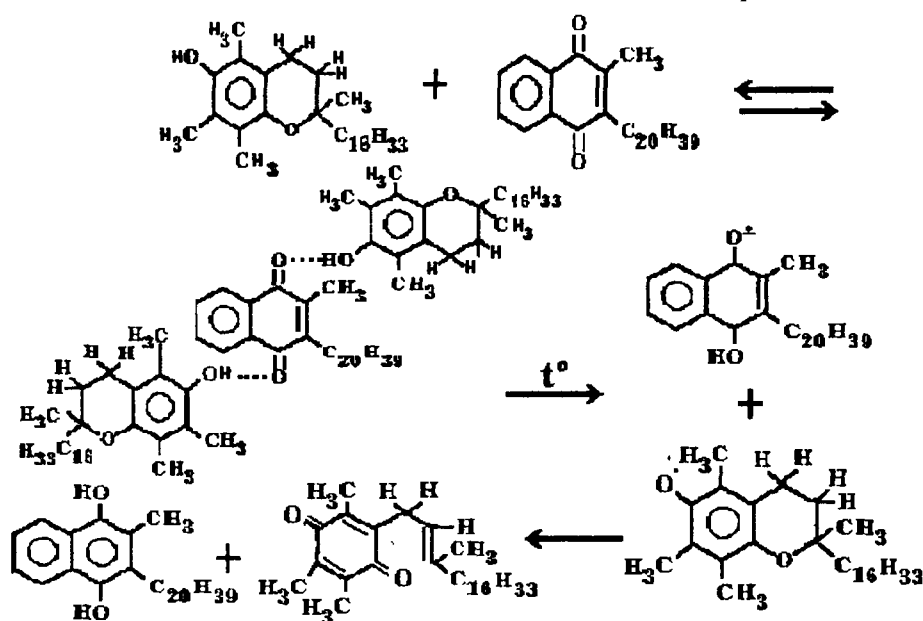


Схема 1

Межмолекулярные взаимодействия в системе  $\alpha$ -токоферол-хинон.

#### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ С ТОКОФЕРОЛОМ**

Благодаря описанным выше реакциям, протекающим в системе  $\alpha$ -ТФ - хинон, часть молекул фенола не может выполнять роль ловушки пероксильных радикалов, поскольку при образовании комплекса происходит связывание гидроксильной группы.

Вероятно, в системах  $\alpha$ -ТФ-тритерпеноиды, а также  $\alpha$ -ТФ-хинон возможно образование водородных связей. Результатом этих взаимодействий является связывание активной фенольной группы наиболее активного ингибитора, что приводит к неаддитивному уменьшению действия смеси природных АО.

Обнаруженный впервые эффект антагонизма в совместном ингибирующем действии хинонов и производных тритерпеноидов с  $\alpha$ -ТФ может иметь важное значение для объяснения механизма противоопухолевого и противовирусного действия тритерпеноидов. Полученные данные показывают, что тритерпеноиды *in vitro* наиболее эффективны в качестве антагонистов  $\alpha$ -ТФ. В процессе окисления они способны связывать основной липидный АО и влиять, таким образом, на интенсивность реакции и, как можно предполагать, на скорость деления клеток, оказывая противоопухолевое и противовирусное действие, констатируемое для этих веществ в литературе [8-11].

Работа поддержана грантом РФФИ № 02-04-49452.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Алесенко А. В., Бурлакова Е.Б. (1970). Физико-химические механизмы злокачественного роста. Труды МОИП. Изд-во "Наука", Москва. с.5-9.
2. Баглей Е.А., Сидорик Е.П. (1970). Вопросы онкологии. Москва. с.95-107.
3. Бурлакова Е.Б. (1981). Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. Изд-во "Наука", Москва. с.23-34.
4. Нейфах Е.А., Ермачкова Е.В., Стромиллова Л.И. (1986). В сб.: Биоантиоксидант. Черноголовка. с.67-68.
5. Пальмина Н.П., Бурлакова Е.Б. (1973). В кн.: Актуальные вопросы современной онкологии. МГУ. Москва. 3. с.249-259.
6. Бурлакова Е.Б., Пальмина Н.П. (1974). В кн.: Проблемы химиотерапии злокачественных опухолей. Москва-Киев.
7. Обольникова Е.А., Кожухова А.И. (1993). Хим. фарм. журн., № 12. 15-20.
8. Ito M., Nakashima H., Baba M., Pauwels R., De Clercq E., Shigeta S., Yamamoto N. (1987). Antiviral Res. 7, 127-137.
9. Ito M., Sato A., Hirabayashi K., Tanabe F., Shigeta S., Baba M., De Clercq E., Nakashima H., Yamamoto N. (1988). Antiviral Res. 10, 289-298.
10. Ohtsuki K., Yakida N. (1988). Biochem. Biophys. Res. Commun. 157, 597-604.
11. Pompei R., Flore O., Pani A., Marcialis M.A., Marongiu M.E. (1979). Rivista Farmacol. Ter., 10, 355-359.
12. Mori T., Kobaoyashi K., Sakamaki S., Sugiya Y. (1987). Oyo Yakuri., 34, 293-301 (C.A.V. 108. 49307t).
13. Evers M., Poujade C., Soler F., Ribeill Y. et al (1996). J. Med. Chem., 39, 1056-1068.
14. Покровский А.Г., Плясунова О.А., Ильичева Т.И. и др. (2001). Химия в интересах устойчивого развития. 9, 485-491.
15. Денисова С.Б., Кабальнова Н.Н., Шерешовец В.В. и др. (1998). В сб.: Биоантиоксидант. Москва. с.36-37.
16. Зарудий Ф.С., Карачурина Л.Т., Сапожникова Т.А. и др. (1998). В сб.: Биоантиоксидант. Москва. с.133-134.
17. Государственная фармакопея СССР. (1968). Москва.
18. Петренко Н.И., Петухов В.З., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. (2000). Ж. Орг.химия. 36, 1013-1026.



19. Шляпинтох В.Я., Карпунхин О.Н., Постников Л.М. и др. (1972) Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов. Изд-во "Наука", Москва.
20. Друлле А.Я., Логин Я.Я., Дрегерис Я.Я. (1989). Изв. АН Латв. ССР, №3, 358-361.
21. Наумов В.В., Храпова Н.Г. (1985). Биофизика. **30**, 5-9.
22. Рогинский В.А. (1988). Фенольные антиоксиданты. Изд-во "Наука", Москва.
23. Бурлакова Е.Б. (1975)\*. Успехи химии. **44**, 874-886.
24. Прайор У. (1979) Свободные радикалы в биологии. (Пер. с англ). Москва.
25. Кухтина Е.Н., Храпова Н.Г., Бурлакова Е.Б. и др. (1983). Докл. АН СССР. **272**, 729-732.

Поступила 20.05.02

THE INTERMOLECULAR INTERACTIONS OF DIPEPTIDE DERIVATIVES OF TRITERPENOIDS AND NATURAL QUINONES WITH  $\alpha$ -TOCOPHEROL

*N.M.Storozhok<sup>1</sup>, I.N.Tsybal<sup>1</sup>, N.I.Petrenko<sup>2</sup>, E.E.Shulyts<sup>2</sup>, N.G.Khrapova<sup>1</sup>, G.A.Tolstikov<sup>2</sup>, E.B.Burlakova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Tyumen State Medical Academy, 625023, Thymen, Odesskaya st., 54, fax (3452) 22-62-00

<sup>2</sup>Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, 630090, Novosibirsk, tel.:34-47-52;

<sup>3</sup>Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, 119991, Moscow

In modeling system of the initiated oxidation of methyl oleate the antioxidation activity of a series of dipeptide derivatives of betulonic and glycyrrhetic acids, natural quinones (ubiquinone, philloquinone and menadione) and the kinetic effects of their combined action with  $\alpha$ -tocopherol were studied. The same extreme character of the dependence of inhibitory action on the concentration of all investigated substances was found. Combined addition of triterpenoids or quinones together with  $\alpha$ -tocopherol attenuated their effect. The mechanism of intermolecular interactions of tocopherol with quinones and triterpenoids is offered. The biological importance of these effects is discussed.

**Key words:** dipeptide of betulonic acid, dipeptide of glycyrrhetic acid,  $\alpha$ -tocopherol, menadione, ubiquinone, phylloquinone