

УДК 542.943 : 577.1

ФЕНОЛЫ КАК ИСТОЧНИКИ РАДИКАЛОВ В БИОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Л. С. Вартанян

Рассмотрены основные радикальные продукты начальных стадий автоокисления фенолов в полярных средах. Особое внимание уделено характеристике супероксидных радикалов в связи с их токсическими свойствами и важной ролью в некоторых биохимических процессах. Обсужден возможный вклад радикальных продуктов автоокисления фенолов в механизм их противоопухолевого действия.

Библиография 209 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1851
II. Радикальные продукты автоокисления фенолов в полярных средах	1852
III. Окислительная инаktivация SH-содержащих ферментов	1858
IV. Биохимические изменения под влиянием супероксидных радикалов и возможная роль этих радикалов в противоопухолевом действии фенолов (на ферментных системах и на клеточном уровне)	1862

I. ВВЕДЕНИЕ

В 1956—1957 гг. Н. М. Эмануэлем впервые была высказана гипотеза о принципиальной возможности применения ингибиторов радикальных реакций для лечения некоторых заболеваний, возникновение и развитие которых можно связать либо с появлением свободных радикалов, не свойственных организму в норме, либо с нарушением регуляции радикальных реакций, протекающих в организме в условиях нормального обмена¹⁻⁴. Ограничения, связанные с токсичностью, выделили из большого числа соединений, известных в химии в качестве ингибиторов, малотоксичные алкилзамещенные фенолы, некоторые полифенолы и оксипиридины. Под руководством Н. М. Эмануэля проведены всесторонние исследования канцеролитической и противолучевой активности этих веществ.

Современная биохимия накопила большой опыт по исследованию метаболизма и физиологической активности природных и синтетических фенолов в животном организме. Результаты исследований объединены, в частности, в ряде сборников и монографий⁵⁻⁸. Среди фармакологических препаратов, применяемых в настоящее время, фенольные соединения представлены очень широко. Однако далеко не во всех случаях можно выявить какую-либо связь между фармакологическим действием препарата и наличием в его молекуле фенольного гидроксила.

Существенную долю радикалов, возникающих в организме в норме, составляют, по-видимому, радикальные промежуточные продукты, образующиеся из кофакторов окислительно-восстановительных ферментов в процессе их функционирования. Для большинства ферментов такие

радикалы прочно связаны с активными центрами, в результате чего не способны к участию в неспецифических свободнорадикальных реакциях. Однако в ряде ферментных систем показано образование супероксидных радикалов — продуктов одноэлектронного восстановления кислорода, способных инициировать цепные химические реакции в растворе⁹. Такие системы, по-видимому, представляют интерес с точки зрения возможности торможения их действия с помощью ингибиторов свободнорадикальных реакций.

Как известно, способность фенолов и других соединений ингибировать свободнорадикальные реакции связана с наличием в их молекуле относительно слабой связи (60—70 ккал/моль), поэтому ингибитор может легко вступать в обменные реакции с радикалами системы, образуя неактивный радикал^{10, 11}. В работе Н. М. Эмануэля с сотр.¹² показано, что радикалы, возникающие в белках под действием облучения, могут аналогичным образом реагировать непосредственно с молекулой ингибитора с образованием радикала ингибитора.

С другой стороны, из-за наличия слабой связи ингибитор легко подвергается автоокислению. В этом случае в системе возникают свободные радикалы, которые могут реагировать с компонентами клеток, вызывая их поражение, и включаться в обменные процессы. Этому аспекту действия фенолов — ингибиторов свободнорадикальных реакций посвящен данный обзор.

II. РАДИКАЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ АУТООКИСЛЕНИЯ ФЕНОЛОВ В ПОЛЯРНЫХ СРЕДАХ

Для окисления фенолов в полярных средах характерно образование относительно устойчивых анион-радикалов семихинонов. Так же, как в других радикальных реакциях фенолов, в процессе автоокисления происходит перегруппировка ароматической системы связей в хинолидную с образованием циклогексациенонов (фенол-диеновые), и наоборот — диенон-фенольные перегруппировки. Молекулярные промежуточные продукты автоокисления — хиноны — ускоряют процесс окисления, который на глубоких стадиях определяется закономерностями процесса восстановления хинонов¹³⁻¹⁵. Основными радикалами, образующимися на начальных стадиях автоокисления фенолов, являются фенокисильные PhO^\cdot , супероксидные O_2^\cdot и семихиноны SQ^\cdot .

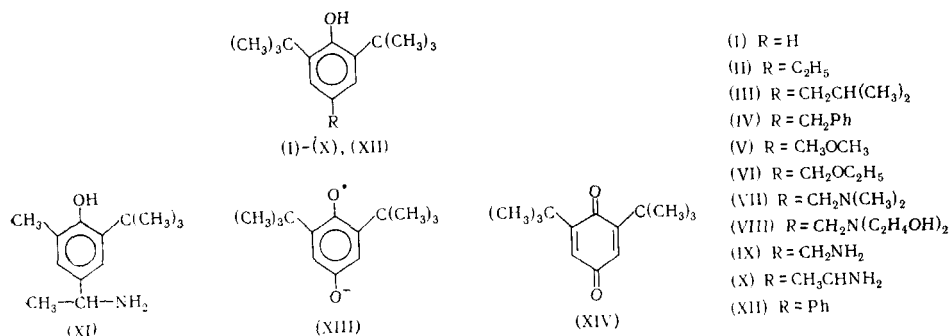
1. Феноксилы и семихиноны в процессах автоокисления

Автоокисление фенолов в щелочных средах начинается, по-видимому, с элементарной реакции:



Ввиду малого времени жизни фенокисильных радикалов в полярных средах^{16, 17} эти радикалы не удается наблюдать в помощью метода ЭПР в статических условиях.

Кинетические закономерности автоокисления пространственно-затрудненных фенолов, имеющих электронодонорные заместители в *p*-положении изучены на примере фенолов (I) — (XI).



При окислении этих фенолов молекулярным кислородом в статических условиях в водно-спиртовом щелочном растворе был обнаружен радикал, имеющий спектр ЭПР в виде триплета с расщеплением 1,2—1,4 э и соотношением интенсивностей 1:2:1. Структура спектра в отсутствие кислорода сохранялась длительное время (десятки минут). На примере фенолов (VIII)—(XI) изучены кинетические закономерности накопления радикала, имеющего триплетный спектр¹⁸. Кинетическая кривая накопления проходит через максимум, большую часть ее формально можно описать уравнением первого порядка. Часть кривой после максимума можно рассматривать как кинетическую кривую распада радикалов. Получены температурные зависимости константы скорости исчезновения радикалов. Для всех четырех фенолов энергия активации, полученная из этой зависимости, оказалась равной $23,0 \pm \pm 0,5$ ккал/моль.

Общность спектра ЭПР и кинетических закономерностей распада радикалов позволяет утверждать, что при окислении всех одиннадцати изученных фенолов возникает один и тот же радикал — 2,6-ди-*трет*-бутил-1,4-бензосемихинон (XIII). Образование такого радикала характерно для окисления пространственно-затрудненных фенолов, имеющих электронодонорный заместитель в *p*-положении, и сопровождается отрывом *p*-заместителя¹⁹. Семихинон (XIII) является вторичным радикальным продуктом и образуется на начальных стадиях окисления, по-видимому, в результате распада промежуточной гидроперекиси *p*-хинолидной структуры — продукта окислительных превращений феноксила. Подробная схема начальных стадий процесса автоокисления фенолов дана в обзоре¹⁴.

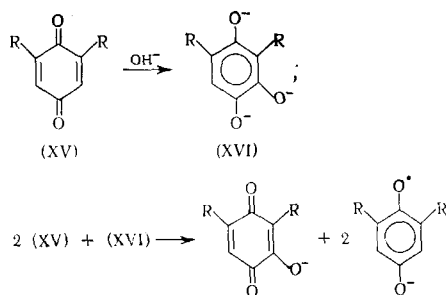
С увеличением цепи сопряжения и размера заместителя в *p*-положении стабильность феноксила возрастает. В случае 2,6-ди-*трет*-бутил-4-фенил- и 4-нафталинофенолов в водно-спиртовом щелочном растворе удалось зарегистрировать образование феноксильных радикалов методом ЭПР²⁰.

Непосредственные доказательства образования феноксильных радикалов в процессе автоокисления фенолов в водно-спиртовом щелочном растворе получены на примере фенолов (VIII) и (XII)²¹ с помощью метода остановленной струи²². Спектры реакционной смеси снимали через 2 сек после начала окисления. При этом для (XII) в видимой области спектра наблюдали полосы поглощения с максимумами при 428—430, 460, 480, 504 и 540 нм. Сопоставление спектра реакционной смеси окисления (XII) со спектром (VIII) и спектрами различных феноксильных радикалов в полярных средах (данные получены методами импульсного фотолиза и импульсного радиоллиза^{17, 23—25}) позволяет заключить, что полоса 428—430 нм соответствует поглощению феноксила.

Спектр реакционной смеси (VIII) имеет более сложный характер. В области 430—450 нм наблюдается довольно широкий несимметричный пик, который, по-видимому, представляет собой наложение характерных полос феноксила и семихинона (XIII), так как из литературы известно, что различные замещенные семихиноны имеют основное поглощение при 430—440 нм и более слабое — при 400—415 нм²⁵⁻²⁸. Однако в определенных условиях ($5 \cdot 10^{-3}$ М, 50°С) и для этого фенола удалось получить спектр реакционной смеси с узким симметричным пиком при 430 нм²⁴.

В пользу образования феноксильного радикала говорят также обнаруженные в реакционной смеси окисление фенолов (V) и (VII) продукты диспропорционирования феноксильных радикалов — соответствующие метиленхиноны (α , N, N-диметиламино- и α -метоксиметил-2,6-ди-*трет*-бутилметиленхиноны), устойчивые в водно-спиртовом щелочном растворе. Под действием кислоты эти метиленхиноны превращаются в 4-окси-3,5-ди-*трет*-бутилбензальдегид, который найден в продуктах окисления (VIII) при добавлении к реакционной смеси концентрированной соляной кислоты. В реакционной смеси обнаружен также 2,6-ди-*трет*-бутил-1,4-бензохинон (XIV) — продукт диспропорционирования семихинона (XIII)⁴⁹.

При рассмотрении кинетических закономерностей расходования семихинона из фенола (VIII), полученных методом ЭПР, было обнаружено, что на глубоких стадиях процесса начинается заметный рост концентрации радикала. Если в систему после достижения максимальной его концентрации подать кислород, сначала происходит практически мгновенная гибель радикалов, а затем резкое увеличение их концентрации. Такой характер кинетической кривой можно объяснить тем, что накапливающийся на глубоких стадиях окисления хинон (XIV) восстанавливается, и одним из продуктов восстановления является семихинон (XIII)⁴⁹. При реакции хинонов с OH^- по механизму нуклеофильного замещения хинон восстанавливается до семихинона и при этом в системе должен накапливаться *о*-оксихинон^{29, 30}. Основные стадии реакции на примере алкилзамещенного *p*-бензохинона можно записать следующим образом:



Образование 2,6-ди-*трет*-бутил-3-окси-1,4-бензохинона показано при окислении 4-(β -оксиэтил)-аминометил-2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Структура *о*-оксихинона доказана данными ИК-, ЭПР- и ЯМР-спектроскопии. Образование такого *о*-оксихинона показано также при непосредственном взаимодействии соответствующего хинона со щелочью⁴⁹.

Согласно представлениям авторов работ^{31, 32}, первичным актом в восстановлении хинона является прямой перенос электрона от OH^- к хинону:



затем следуют взаимодействие ОН-радикалов с исходным хиноном с образованием оксихинона.

Физико-химические свойства и реакции фенокисильных радикалов и семихинонов подробно освещены в обзорах и монографиях (см. обзор²⁵ и библиографию к нему).

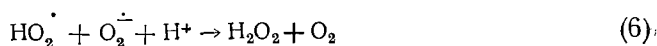
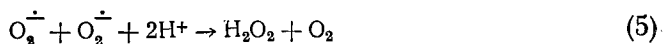
2. Супероксидные радикалы и ферментный метод исследования их роли в процессах автоокисления

Образование феноксила в результате переноса одного электрона на молекулу кислорода приводит к возникновению супероксидного ион-радикала $O_2^{\cdot-}$, обладающего высокой реакционной способностью. Спектр поглощения супероксидного радикала в водных растворах, полученный методом импульсного радиолиза, имеет максимум при 240—250 нм, величины коэффициентов экстинкции по данным разных авторов значительно колеблются^{33, 34}; как наиболее вероятная приводится величина $\epsilon_{O_2^{\cdot-}} = 1950 \pm 50 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{см}^{-1}$ ³⁴. Применение «техники быстрого замораживания»³⁵ позволило получить спектр ЭПР радикалов $O_2^{\cdot-}$ в замороженных водных растворах; для образования радикалов использовали различные химические и ферментные системы восстановления молекулярного кислорода. Величины g_{\perp} и g_{\parallel} составляют 2,00 и 2,08—2,09 соответственно^{35, 36}. Спектр ЭПР $O_2^{\cdot-}$ в безводном ацетонитриле близок к спектру в замороженном водном растворе и существенно отличается от спектра в безводном диметилформамиде³⁷.

В водном растворе радикал $O_2^{\cdot-}$ находится в равновесии с радикалом HO_2^{\cdot} :



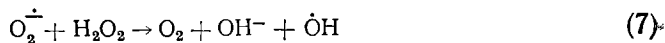
причем $pK = 4,88 \pm 0,1$ ^{38, 39}. Константы скорости рекомбинации радикалов HO_2^{\cdot} , $O_2^{\cdot-}$ и их перекрестной рекомбинации составляют $7,6 \cdot 10^5$, $< 10^2$ и $8,5 \cdot 10^7 \text{ М}^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$ соответственно³⁹.



Радикал $O_2^{\cdot-}$, являясь промежуточным продуктом восстановления кислорода, в зависимости от состава реакционной смеси может выступать как окислитель и как восстановитель. Величина окислительно-восстановительного потенциала $E_0(O_2/O_2^{\cdot-})$ по последним данным составляет $(-0,33 \pm 0,01) \text{ в}$, для системы $O_2^{\cdot-}/H_2O_2$ получили значение $E_0' = (+0,94 \pm 0,02) \text{ в}$ (при pH 7)^{40, 41}.

Имеются данные, что при спонтанной дисмутации $O_2^{\cdot-}$ образуется синглетный кислород $^1\Delta g$ ^{42, 43}.

Образование перекиси водорода характерно для окисления фенолов⁴⁴. В присутствии H_2O_2 возможна реакция⁴⁵



(по аналогии с реакцией, предложенной для реактива Фентона⁴⁶). В таком случае наряду с супероксидным радикалом в системе автоокисляющегося фенола генерируется также гидроксильный радикал.

Наряду с реакцией (2) хинона с OH^- с образованием семихинона, рассмотренной в разделе 1, может иметь место также восстановление хинонов радикалами $\text{O}_2^{\cdot-}$ с образованием семихинона:



Величины констант скорости прямой реакции (8), полученные методом импульсного радиолитического анализа для ряда хинонов, приведены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

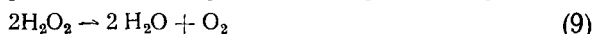
Константы скорости реакции $\text{X} + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{SQ}^{\cdot-} + \text{O}_2$ для различных хинонов в водном растворе, содержащем изопропиловый спирт (5 М) и ацетон (1 М) ²⁷

Хинон	$k_8 \cdot 10^{-9}, \text{ моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{сек}^{-1}$
<i>p</i> -Бензохинон	1,0
2-Метилбензохинон	$0,76 \pm 0,1$
2,3-Диметилбензохинон	$0,45 \pm 0,1$
2,5-Диметилбензохинон	$0,36 \pm 0,1$
2,6-Диметилбензохинон	$0,58 \pm 0,1$
Дурохинон	0,005
Витамин К	$< 0,0002$
2,3-Диметилнафтохинон	0,004
Цитохром С	0,0001

Константы равновесия K_e для дурухинона витамина К и 2,3-диметилнафтохинона составляют $(2,3 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$, $< 10^{-3}$ и $2 \cdot 10^{-2}$ соответственно ²⁷.

Использование ферментов каталазы и супероксиддисмутазы для исследования автоокисления в водных растворах позволило установить важную роль радикалов $\text{O}_2^{\cdot-}$ в процессах автоокисления самых разнообразных органических соединений: катехоламинов ⁴⁷⁻⁴⁹, 6,7-диокситриптамина и диалуровой кислоты ⁴⁹, пирогаллола ⁵⁰, восстановленных флавинов ⁵¹, тетрагидроптеридинов ⁵², восстановленного феназинметасульфата ⁵³, тиолов ⁵⁴, неорганического сульфита ⁵⁵.

Каталаза катализирует разложение перекиси водорода по реакции



Супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию радикалов $\text{O}_2^{\cdot-}$ по реакции (5) ⁵⁶.

Выводы относительно роли H_2O_2 в процессах окисления катехоламинов, сделанные на основании влияния каталазы на этот процесс, крайне противоречивы ^{47-49, 57}. Расхождение данных связано, по-видимому, с недостаточной чистотой использованных препаратов каталазы, которая может содержать примесь супероксиддисмутазы ⁵⁸. В связи с этим вопрос о вкладе реакции (7) и о роли радикалов OH^{\cdot} в процессах автоокисления остается открытым.

Ведущую роль радикалов $\text{O}_2^{\cdot-}$ в процессах автоокисления можно продемонстрировать следующими примерами. При добавке супероксиддисмутазы в систему автоокисляющегося 6-оксидопамин при pH 7,4—9,0 скорость образования хинона и поглощения кислорода уменьшается на 83 и на 73% соответственно ⁴⁸. При окислении эpineфрина до адренохрома при pH 10,2 ингибирование достигает ~80% ⁴⁷, при автоокислении пирогаллола при pH 7,9—9,1 — от 99 до 90% ⁵⁰.

Ингибирование автоокисления в присутствии супероксиддисмутазы, по-видимому, можно объяснить подавлением реакций (8), (10) и (11):



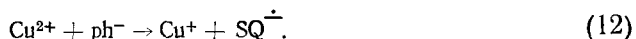
Следует отметить зависимость степени ингибирования от pH среды, не связанную с устойчивостью супероксиддисмутазы. В случае пирогаллола ингибирование выше при $\text{pH} < 10$, а в случае эpineфрина или тетрагидроптеридинов, наоборот, при $\text{pH} > 8,5$, и падает с уменьшением pH среды. По-видимому, это указывает на наличие двух механизмов окисления, из которых только в одном существенная роль принадлежит радикалам $\text{O}_2^{\cdot-}$. Преобладание одного из этих механизмов зависит от конкретных условий.

Обычно с появлением нового метода исследования начинается период его интенсивного применения, при котором не всегда учитываются границы использования метода. В связи с этим ниже приведены некоторые данные об особенностях протекания автоокисления в присутствии супероксиддисмутазы.

Реакции автоокисления чрезвычайно чувствительны к следам металлов переменной валентности, которые существенно влияют на скорость и механизм процесса. В присутствии ионов Cu^{2+} , Mn^{2+} и Fe^{2+} супероксиддисмутаза не тормозит окисления пирогаллола. Влияние ионов металлов снимается в присутствии диэтиленetriаминтетрауксусной кислоты: этилендиаминтетрауксусная кислота (10^{-3} M) не снимает действия Fe^{2+} в микромолярных концентрациях. По-видимому, радикалы $\text{O}_2^{\cdot-}$ образуют с ионами металлов промежуточные комплексы, которые не реагируют с супероксиддисмутазой⁵⁰.

С аналогичным явлением, вероятно, связано отсутствие (при определенных условиях) ингибирования супероксиддисмутазой окисления низкомолекулярных тиолов в присутствии тяжелых металлов, на основании чего авторы⁵⁴, по-видимому, ошибочно исключают из механизма окисления тиолов стадию взаимодействия тиола с радикалом $\text{O}_2^{\cdot-}$.

Как показали недавно полученные данные⁵⁹, фенолы в частности катехины, могут обратимо связываться с супероксиддисмутазой и взаимодействовать с металлом, входящим в активный центр фермента, по реакции типа



(Супероксиддисмутаза содержит Cu, Zn, Mn или Fe в зависимости от биологического источника фермента⁹).

Как можно видеть на примере *p*-бензосемихинона, Cu^{2+} легко образует комплексы с семихинонами, причем время жизни комплексов существенно выше времени жизни самих семихинонов (за счет делокализации неспаренного электрона по электронной оболочке меди и электростатического отталкивания комплексов между собой²⁸). По-видимому, вследствие исключения в присутствии супероксиддисмутазы реакции (11) и стабилизации семихинона за счет комплексообразования стационарная концентрация семихинонов возрастает и в ряде случаев, например, в случае автоокисления 1,2-диоксибензол-3,5-сульфоновой кислоты (тирона), может на 2 порядка превышать стационарную концентрацию без супероксиддисмутазы. При этом в спектре ЭПР системы автоокисляющийся тирон — супероксиддисмутаза появляется новый сигнал, приписываемый комплексу ферментативно связанной меди с пирокатехином, и наблюдается уменьшение интенсивности исходного сигнала меди⁵⁹. Кроме комплексообразования с металлом, стабилизация семи-

хинонов может быть также следствием их неспецифической сорбции на белковой молекуле⁶⁰⁻⁶³.

Таким образом, в наблюдаемое в присутствии супероксиддисмутазы ингибирование процесса автоокисления фенолов может вносить свой вклад не только удаление из системы радикалов $O_2^{\cdot-}$, но и стабилизация семихинонов. В связи с этим при выяснении роли супероксидных радикалов в процессах автоокисления с помощью супероксиддисмутазы необходимо учитывать как расходование окисляемого вещества, так и накопление в системе семихинонов.

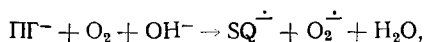
Изучение влияния различных органических растворителей на супероксиддисмутазную активность показало, что наивысшая активность ($\sim 90\%$ от активности в водном растворе) наблюдается в *N*-метилформамиде. Полученные данные⁶⁴ расширяют возможности применения супероксиддисмутазы для исследования механизма окисления органических соединений.

III. ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ИНАКТИВАЦИЯ SH-СОДЕРЖАЩИХ ФЕРМЕНТОВ

Показано, что ингибитор свободно-радикальных реакций из класса полифенолов — пропилгаллат (ПГ) — не вызывает торможения реакции, катализируемой лактатдегидрогеназой (ЛДГ), ($\sim 10^{-4}$ М) при непосредственном добавлении в реакционную систему. Инактивации фермента не наблюдается и в результате длительной предварительной инкубации фермента с ПГ в условиях, исключающих автоокисление фенола, а также при инкубации со стабильными продуктами автоокисления фенола. Потеря ферментативной активности происходит лишь при инкубации ЛДГ с ПГ в условиях его автоокисления. На основании этих данных был сделан вывод о том, что инактивацию вызывают свободные радикалы, образующиеся из ПГ в процессе его автоокисления^{65, 66}.

Подтверждение этого вывода было получено⁶⁷ при исследовании влияния ПГ на другие ферменты различного механизма действия: дегидрогеназу 3-фосфоглицеринового альдегида (ФГАД) (также окислительно-восстановительный фермент гликолиза)⁶⁸, альдолазу-гликолитическую лиазу⁶⁹, и РНК аполимеразу — фермент синтеза РНК на ДНК-матрице⁷⁰.

Вывод относительно инактивирующего действия радикальных продуктов автоокисления ингибитора подтверждается кинетическими данными. Энергия активации процесса инактивации ЛДГ составляет $8,300 \pm 500$ кал/моль и равна энергии активации автоокисления ПГ в тех же условиях⁷¹. Совпадение энергий активации окисления ПГ и инактивации белка показывает, что лимитирующей стадией в процессе инактивации фермента ингибитором является стадия образования семихинона и радикала $O_2^{\cdot-}$ по суммарной реакции:



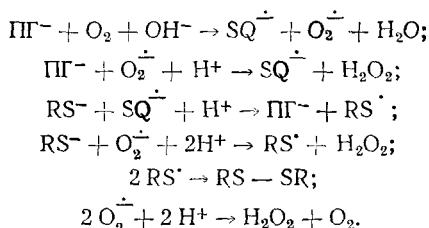
где $ПГ^-$ — анион пропилгаллата.

Наиболее реакционноспособными группами белков являются группы SH. Большой фактический материал по реакционной способности и роли тиоловых групп в структуре и функции белков содержится в монографии⁷².

Исходя из того, что все перечисленные выше ферменты содержат SH-группы, входящие в активный центр или важные для поддержания нативной структуры, естественно было предположить, что инактивация этих белков является следствием взаимодействия SH-групп ферментов с радикалами, образующимися при автоокислении ингибитора. Действи-

тельно, прямыми опытами было показано^{68, 69, 73}, что радикальные продукты автоокисления ПГ окисляют SH-группы белков с образованием групп S—S. В течение всего процесса совместного окисления ПГ и белка суммарное количество SH и S—S-групп остается постоянным. Это означает, что к белковой молекуле по атомам серы не присоединяются ни радикальные, ни молекулярные промежуточные продукты окисления ПГ. Неспособность *o*-оксихинона, образующегося при окислении ПГ^{74–76}, присоединяться к меркаптогруппе, обусловлена, по-видимому, наличием в соседнем положении с незамещенным водородом в кольце сильного электронодонорного заместителя (ОН-группы)⁷⁷. Нельзя исключить возможность того, что ингибиторы радикальных процессов, при окислении которых образуются хиноны, способные присоединяться к меркаптогруппам, будут инактивировать SH-содержащие ферменты не только в результате окисления SH-групп, но и путем присоединения хинона по SH-группам.

Известно, что SH-содержащие соединения, в том числе и SH-содержащие белки, способны восстанавливать радикалы антиоксидантов. Именно с этим связано их синергическое действие по отношению к ингибиторам. Повышенная скорость расходования SH-групп в присутствии окисляющегося ингибитора и появление периода индукции на кинетической кривой окисления ингибитора в присутствии белка (без белка ПГ окисляется в тех же условиях с постоянной скоростью) позволяют предположить, что в течение периода индукции окисления ПГ протекают следующие реакции⁷³:



Как было показано на примере ЛДГ⁷⁸, в результате окисления SH-групп меняются кинетические характеристики фермента: существенно падает прочность комплекса ЛДГ с коферментом — восстановленным никотинамидадениндинуклеотидом (НАДН) (константа диссоциации возрастает в 4–5 раз).

Таким образом, уменьшение активности ферментов в результате взаимодействия с радикалами происходит не только за счет уменьшения количества активных центров, но и за счет изменения сродства кофермента к ферменту. Последнее может быть вызвано структурными изменениями в результате окисления SH-групп до S—S-групп, не свойственных ферменту в интактном состоянии.

Влияние радикальных продуктов автоокисления на структуру SH-содержащих белков показано в опытах на ФГАД и альдолазе по изменению величины удельного вращения. Для обоих ферментов характерно существенное уменьшение левовращения и при длительной инкубации, соответствующей падению активности ферментов ~на 80% и окислению SH-групп на 50–80% — появление правовращения (табл. 2).

Инактивацию фермента радикалами можно предотвратить, проводя взаимодействие ингибитора с ферментом в присутствии восстановителя: в случае ЛДГ — НАДН⁷¹ или в случае РНК-полимеразы⁷⁰ — β-меркаптоэтанола. При этом защита белка от инактивации сопровождается окислением НАДН до НАД⁺. Из литературных данных известно,

что НАДН образует с SH-группами ЛДГ прочный комплекс. Наличие этого комплекса стабилизирует белок и защищает его от тепловой денатурации, денатурации мочевиной и от действия различных реагентов на тиоловые группы⁷⁹⁻⁸³. Так как в системе автоокисляющегося ПГ защитное действие НАДН сопровождается его окислением, стабилизация ЛДГ носит временный характер, и ее продолжительность зависит от концентрации НАДН. Закономерности окисления ЛДГ и НАДН при

ТАБЛИЦА 2

Изменение удельного вращения α_{541}^{25} (град) альдолазы и ФГАД при окислении^{83, 89}

Система	Время окисления, мин				
	0	15	30	45	60
Альдолаза *	-63,0	-58,8	-48,0	—	-19,5
Альдолаза *— ПГ (10^{-3} М)	-63,0	-26,0	—	—	+2,2
ФГАД **	-37,6	-23,6	-23,6	-23,6	-23,6
ФГАД **— ПГ (10^{-3} М)	-37,6	-17,6	-8,8	+3,1	—

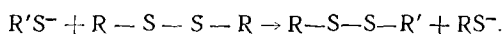
* В универсальном буфере, pH 9,7.

** В универсальном буфере, pH 9,7.

их совместном присутствии в среде окисляющегося ПГ подчиняются общим закономерностям поведения смеси двух различных по силе ингибиторов в реакциях автоокисления⁸⁴.

Выводы об окисляющем действии радикалов автоокисления ПГ на комплекс ЛДГ—НАДН находят подтверждение в данных по окислению НАДН в комплексе ЛДГ—НАДН радикалами $O_2^{\cdot-}$, полученными методом импульсного радиолиза⁸⁵. Показано, что окисление НАДН представляет собой цепной процесс. Длина цепи является функцией отношения $[НАДН]:[ЛДГ]$, концентрации $[O_2]$, мощности дозы и pH среды. Максимальное значение длины цепи составляет 9,6.

Инкубация ЛДГ, инактивированной радикалами автоокисления с глутатионом не приводит к реактивации фермента⁷³; цистеин реактивирует ФГАД только в определенных условиях⁶⁸. Глубокие изменения в структуре белка, вызванные окислением SH-групп, объясняются реакцией тиол-дисульфидного обмена^{68, 73}. Эту реакцию по аналогии с восстановлением простых дисульфидов меркаптанами можно представить как результат нуклеофильной атаки дисульфидной связи анионом меркаптида:



По данным некоторых авторов, эта реакция может протекать по цепному механизму и приводить к агрегации и денатурации белков^{86, 87}.

Об изменениях в четвертичной структуре белков в результате окисления SH-групп говорят данные по увеличению прочности связей между субъединицами ФГАД и альдолазы после инкубации этих ферментов в среде окисляющегося ПГ⁸⁸⁻⁹⁰. Определенный вклад в изменение структуры ферментов может вносить сорбция семихинонов⁶⁰⁻⁶³ и самих фенолов на балластных центрах белков. Этим, вероятно, можно объяснить влияние ПГ на состояние равновесия олигомера с субъединицами в случае ЛДГ и ФГАД⁹⁰.

Реакция радикалов автоокисления с SH-группами белков в достаточной степени селективна. Так, РНК-за и трипсин, белки, не содержащие SH-группы, в среде автоокисляющегося ПГ не инактивируются⁶⁸. По данным⁹¹, ингибирование перехода пепсиногена в пепсин в присутст-

вии природного фенола госсипола усиливается при щелочных значениях pH среды и повышении температуры, что должно способствовать окислению госсипола. При этом показано ковалентное присоединение госсипола к ϵ -аминогруппам лизина.

Фенолы как доноры электронов легко образуют комплексы с различными акцепторами, в стабилизацию которых существенный вклад вносят силы переноса заряда. В этом смысле взаимодействие с молекулярным кислородом можно рассматривать как частный случай — полный перенос заряда по реакции (1) с образованием двух свободных радикалов. В качестве критерия окисляемости фенолов используют величину энергии высшей заполненной молекулярной орбиты $E_{\text{ВЗМО}}$ ¹⁴. В случае комплексов с переносом заряда (КПЗ) значения $E_{\text{ВЗМО}}$ для различных доноров должны коррелировать с величинами констант стабильности комплексов этих доноров с одним и тем же акцептором.

Хорошо известны биохимически важные комплексы фенолов, катехинов и нафталиндиолов с флавинами и флавопротеинами^{92–101, 102}. В случае 2,3-нафталиндиола и лумифлавина КПЗ выделен в кристаллическом состоянии. Методом рентгеноструктурного анализа показано, что комплекс имеет структуру «сэндвича», где молекула флавина располагается между двумя молекулами нафталиндиола¹⁰¹.

В работе⁹⁸ получены значения констант стабильности $K_{\text{ст}}$ комплексов ПГ с флавиномононуклеотидом (ФМН) разной степени восстановления. Как видно из табл. 3, при pH 6,3 (когда все компоненты находятся в неионизованном состоянии) наиболее стабильный комплекс образуется с полувосстановленной формой флавина. Зависимость констант стабильности комплексов от состояния ионизации компонентов и степени восстановления акцептора, а также линейная зависимость величин $\lg K_{\text{ст}}$ от $E_{\text{ВЗМО}}$ для ФМН и разных доноров (см. табл. 4) указывает на

ТАБЛИЦА 3
Константы стабильности комплексов
ПГ — ФМН

Флавин	$K_{\text{ст}}, M^{-1}$	
	pH 6,3	pH 8,1
Окисленный	119	70
Восстановленный	≤ 17	—
Полувосстановленный	1550	≤ 20

ТАБЛИЦА 4
Стабильность комплексов, образуемых ФМН с различными донорами и $E_{\text{ВЗМО}}$ доноров (фосфатный буфер, pH ~ 6)¹⁰⁰

Соединение	$K_{\text{ст}}, M^{-1}$	$E_{\text{ВЗМО}}$ (в единицах β)	Ссылки на литературу
ФМН·Н	3,352	—0,105	103
ФМН	2,000 (1,778)	0,496	103 (98)
2,3-Нафталиндиол	2,384	0,338	96
β -Нафтол	2	0,436	93
Фенол	1,494	0,515	94
n-Пропилгаллат	2,076	0,255	98

существенный вклад сил переноса заряда в стабилизацию таких комплексов. Образование комплексов фенолов с флавиновыми ферментами может приводить, как было показано на примере ксантиноксидазы^{99, 104}, к существенному ингибированию ферментативной реакции.

Различные аспекты механизма действия фенолов на ферменты рассмотрены в работе¹⁰⁵. Большое число фенолов (в основном имеющих

электроноакцепторные заместители) испытано в качестве разобщителей окислительного фосфорилирования и дыхания. Однако корреляций между какими-либо физико-химическими свойствами фенолов и их разобщающей способностью найти не удалось. Для сопоставления с ингибирующей активностью фенолов в отношении ЛДГ и тексокиназы авторы использовали, например, константу гидрофобного связывания π и константу Гаммета σ . Из 17 исследованных фенолов 10 укладываются в корреляционное уравнение, содержащее π и σ в первой степени, однако эффект ингибирования оказался не связанным с действием фенолов как разобщителей. Предполагается, что разобщители действуют непосредственно на АТФ-азу, образуя комплекс по месту присоединения к ферменту адениновой части субстрата¹⁰⁶.

Показано, что ПГ также ингибирует дыхание и разобщает окислительное фосфорилирование и дыхание¹⁰⁷. Для фенолов как ингибиторов малатдегидрогеназы (SH-содержащий фермент) корреляционное уравнение учитывает те же характеристики фенолов (π и σ), но эти константы входят в него и в первой и во второй степени¹⁰⁸.

Ингибирующее действие дикумарола на дыхание и фосфорилирование и их разобщение в¹⁰⁹ связывается с непосредственным ингибированием сукцинатдегидрогеназы. Пирогаллол, галлат натрия и другие замещенные фенолы ингибируют катехол-О-метилтрансферазу¹¹⁰⁻¹¹³. Ингибирование фермента возрастает в результате его предварительной инкубации с пирогаллолом¹¹². Предполагается⁵⁰, что в эффект ингибирования вносят вклад радикалы $O_2^{\cdot-}$, а возможно и $\dot{O}H$, образующиеся по реакции (7), особенно если учесть, что катехол-О-трансфераза содержит «существенные» SH-группы.

IV. БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ СУПЕРОКСИДНЫХ РАДИКАЛОВ И ИХ ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ДЕЙСТВИИ ФЕНОЛОВ (НА ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМАХ И НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ)

Еще несколько лет назад биологическая роль радикалов $O_2^{\cdot-}$ рассматривалась главным образом в связи с действием излучения. После открытия супероксиддисмутазы⁵⁶ начались интенсивные исследования роли $O_2^{\cdot-}$ в метаболизме живых организмов. Как оказалось, продукты одноэлектронного восстановления кислорода, радикалы $O_2^{\cdot-}$, являются неизменными метаболитами всех до сих пор исследованных растительных, животных и микроорганизмов, использующих молекулярный кислород в процессах обмена. Все эти организмы (исключений пока не обнаружено) содержат также ферменты из семейства супероксиддисмутаз, селективно катализирующие реакцию дисмутации радикалов $O_2^{\cdot-}$. Предположение, что синглетный кислород $^1\Delta g$ также является субстратом супероксиддисмутазы, неоднократно обсуждалось в литературе^{43, 114-116}. Однако последние данные¹¹⁷⁻¹²⁰ свидетельствуют о том, что $^1\Delta g$ образуется только при спонтанной дисмутации $O_2^{\cdot-}$, а дисмутация $O_2^{\cdot-}$ в присутствии супероксиддисмутазы предупреждает образование синглетного кислорода.

Супероксиддисмутаза принадлежит к числу наиболее «быстрых» ферментов. Величины константы скорости суммарной реакции второго порядка, полученные разными авторами с помощью различных методов, хорошо согласуются¹²¹⁻¹²³. По последним уточненным данным $k = (2,37 \pm 0,18) \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$ при 25° ¹²³, что близко к величинам констант скоростей реакций, контролируемых диффузией.

Химической моделью действия супероксиддисмутазы может служить система каталитической дисмутации радикалов HO_2^\cdot и $\text{O}_2^{\cdot-}$ в присутствии Cu^{2+} в кислых средах. Константы скорости равны $\sim 10^8$ и $8 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$ соответственно¹²⁴, т. е. имеет место уникальный случай, когда в модельной химической системе реакция протекает в 3—4 раза быстрее, чем в присутствии фермента.

Скорость реакции, катализируемой супероксиддисмутазой, в широких пределах (5,3—9,5) не зависит от pH среды⁹. Фермент восстанавливается и инактивируется конечным продуктом реакции — H_2O_2 ^{125—128}. Инактивация представляет собой реакцию второго порядка с константой скорости $3,1 \text{ M}^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$ при 20—25° и связана, вероятно, с разрушением перекисью одного существенного для активности гистидинового остатка на каждую из двух полипептидных цепей фермента¹²⁸.

Очевидно, что супероксиддисмутаза вместе с каталазой и пероксидазой образуют систему защиты организмов от токсического действия кислорода и продуктов его восстановления. Систему биоантиоксидантов можно рассматривать как вторую линию защиты, срабатывающую в условиях, когда не справляются ферментные системы⁹.

До настоящего времени выявлено несколько биологических источников радикалов $\text{O}_2^{\cdot-}$. Кроме реакций автоокисления и реокисления низкомолекулярных метаболитов, о чем упоминалось в разделе II, $\text{O}_2^{\cdot-}$ возникают при автоокислении кислородных аддуктов гемсодержащих белков: гемоглобина, миоглобина, цитохрома P-450^{120, 129, 130}. (Для образования продукта автоокисления гемоглобина — метгемоглобина — предполагается также альтернативный механизм переноса электронов с использованием внешних доноров, в частности фенолов, и промежуточным образованием из них семихинонов¹³¹). Источниками радикалов $\text{O}_2^{\cdot-}$ являются также цепи переноса электронов в хлоропластах растений^{123, 133}, в митохондриях^{110, 134, 135} и в микросомах^{136—142} животных организмов. Образование супероксидных радикалов в цепях переноса электронов связывается в первую очередь с функционированием флавиновых дегидрогеназ^{143, 144}.

Наиболее изученным ферментативным источником радикалов $\text{O}_2^{\cdot-}$ является система окисления ксантина в мочевую кислоту, катализируемая ксантиноксидазой^{35, 36, 145}. В процессе этой реакции происходит двухступенчатое восстановление кислорода до перекиси водорода. Как показали опыты по тушению хемолюминесценции в ксантиноксидазной системе в присутствии люминола, ингибиторы свободно-радикальных реакций из класса пространственно-затрудненных фенолов и оксипиридинов могут выступать в качестве эффективных тушителей¹⁰⁰, по-видимому, за счет перехвата радикалов $\text{O}_2^{\cdot-}$. Реакция связывания $\text{O}_2^{\cdot-}$ может, по-видимому, вносить важный вклад в механизм противолучевой активности ингибиторов свободно-радикальных реакций.

Радикалы $\text{O}_2^{\cdot-}$, образующиеся в цепи переноса электронов, включаются в процессы перекисного окисления липидов и гидроксирования попадающих в организм чужеродных веществ (в том числе лекарственных)^{146—148}, называемых ксенобиотиками. Ферментная система гидроксирования ксенобиотиков локализована в микросомах.

Детоксикация ксенобиотиков связывается, в частности, с их гидроксированием, что приводит к уменьшению растворимости ксенобиотиков в липидной фазе, затрудняет их прохождение через мембраны и, наоборот, облегчает выведение из организма. Механизм функционирования гидроксилирующей системы рассмотрен в ряде обзоров^{149—153}.

Показано ингибирование метаболизма ксенобиотиков ПГ и другими антиоксидантами¹⁵⁴, которое авторы объясняют связыванием ингибито-

ров с флавопротеином. Однако не исключено, что ингибирование вызвано перехватом радикалов, участвующих в процессах гидроксирования. Этими радикалами могут быть и $O_2^{\cdot-}$ и OH^{\cdot} ^{140, 155, 156}. Образование обоих типов радикалов имеет место и в модельных реакциях гидроксирования ¹⁵⁷⁻¹⁵⁸. Показана связь ксантиноксидазной системы с системой гидроксирования ксенобиотиков, включающей цитохром Р-450, никотинамидадениндинуклеотидфосфат цитохром С-редуктазу и липидный компонент фосфатидилхолин ¹⁵⁹. Ксантиноксидаза исключительно широко представлена в живых организмах. В последнее время высказываются предположения, что одной из важных, а может быть и основных, функций этого фермента является образование им в клетке H_2O_2 и $O_2^{\cdot-}$ ¹⁶⁰.

Исследования ряда авторов показали существование прямой связи ферментативных систем перекисного окисления липидов и гидроксирования ксенобиотиков. По-видимому, эти две системы используют одну и ту же электронтранспортную цепь, в результате чего индуцирование перекисного окисления приводит к уменьшению скорости гидроксирования и наоборот ¹⁶¹⁻¹⁶⁴. Есть данные о существовании фактора, регулирующего уровень активности этих ферментных систем ¹⁴².

Радикалы, образующиеся в микросомальной цепи переноса электронов, вызывают гемолиз эритроцитов ^{136, 137, 165}, который предупреждается, например, при повышении у животных — доноров эритроцитов уровня природного антиоксиданта (токоферола) и в присутствии супероксиддисмутазы и каталазы. Аналогичный эффект проявляют оба фермента, защищая митохондриальные мембраны от лизиса, связанного с перекисным окислением липидов ¹³⁵.

В ряде работ отмечается участие радикалов $O_2^{\cdot-}$ в механизме действия пероксидаз ^{166, 167}; с этими радикалами связывается бактерицидное действие ферментов, которое повышается в присутствии фенолов и эпинефрина ^{168, 169} (возможно, вследствие их способности к автоокислению с образованием радикалов $O_2^{\cdot-}$).

При развитии опухолевого процесса происходят существенные изменения в ферментативных системах защиты организма от токсического действия продуктов перекисного окисления липидов (с помощью глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы — ферментов утилизации перекисей липидов, и супероксиддисмутазы). По мере роста опухоли в органах животного — опухоленосителя активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы меняется экстремально, превышая на некоторые сроки в 2,5 и в 6 раз соответственно уровень активности этих ферментов в норме, активность супероксиддисмутазы при этом практически не меняется ¹⁷⁰. Одновременно наблюдаются резкие изменения в активности ферментативной системы перекисного окисления липидов ¹⁷¹, и происходит накопление перекисей ¹⁷². Полученные данные свидетельствуют о нарушении баланса в процессах образования и утилизации перекисей липидов как характерного звена в патогенезе злокачественного роста ¹⁷⁰. В самой опухоли активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в пересчете на арахидонат (один из основных источников перекисей) в 2,5 и в 12 раз выше, чем в печени интактных животных. Таким образом в опухолевой ткани, вероятно, происходит уменьшение скорости образования перекисей вследствие перехвата $O_2^{\cdot-}$ супероксиддисмутазой и ускоренная их утилизация за счет повышения активности глутатионпероксидазы. Это приводит к чрезвычайно низкой стационарной концентрации перекисей, не поддающейся определению ¹⁷⁰. Система гидроксирования ксенобиотиков при химическом канцерогенезе и зло-

качественном росте меняется антибатно по отношению к системе перекисного окисления липидов¹⁷³.

Вопросы, связанные с действием ингибиторов как возможных регуляторов процессов, протекающих при участии свободных радикалов, выходят за рамки настоящего обзора и рассматриваются отдельно¹⁷⁴.

Радикалы $O_2^{\cdot -}$ играют существенную роль в процессах фагоцитоза. Показано, что фагоцитоз сопровождается повышением скорости образования $O_2^{\cdot -}$ ¹⁷⁵. Бактерии *E. coli*, выращенные на среде, бедной железом, и имеющие дефицит Fe-содержащей супероксиддисмутазы, значительно более чувствительны к бактерицидному действию форменных элементов крови¹⁷⁶. При лимфогрануломатозе (злокачественной опухоли лимфоидной ткани) не наблюдается повышения окислительного метаболизма лейкоцитов людей при фагоцитозе¹⁷⁵.

Радикалы $O_2^{\cdot -}$ могут вызывать деградацию синовиальной (межуставной) жидкости и деполимеризацию содержащегося в ней высокополимерного кислого мукополисахарида — гиалуровой кислоты¹⁷⁷. Ингибирование обоих процессов супероксиддисмутазой, каталазой и веществами, связывающими радикалы $\dot{O}H$, показывает, что радикалы $\dot{O}H$ также, очевидно, принимают участие в процессах деполимеризации и деградации. При воспалительных процессах типа артритов наблюдается отчетливая корреляция между числом лейкоцитов и степенью деградации синовиальной жидкости. Эти данные согласуются с тем, что синовиальная жидкость содержит супероксиддисмутазу и каталазу в количествах на 2—3 порядка меньше, чем внутриклеточные концентрации этих ферментов.

Так как время жизни супероксидных радикалов относительно велико (по сравнению, например, с радикалами $\dot{O}H$), они могут в принципе диффундировать внутрь бактериальной клетки и оказывать летальное действие на ДНК. Обнаружена деградация под действием $O_2^{\cdot -}$ биомакромолекул (РНК-азы и лизин-РНК-лигазы)¹⁷⁸. Опыты по влиянию окисляющегося пропилагаллата на ДНК показывают, что наблюдаемое в процессе инкубации уменьшение вязкости растворов ДНК и появление одиночных и двойных разрывов обусловлено действием радикальных и молекулярных продуктов окисления ингибитора¹⁷⁹. Аналогичное действие на ДНК оказывает антибиотик *p*-хиноидной структуры стрептонигрин при восстановлении в присутствии ДНК¹⁸⁰, при этом установлено образование радикалов $O_2^{\cdot -}$ ¹⁸¹. Радиационно-химический выход продуктов дезаминирования (*G*) при радиолизе водных растворов ДНК за счет радикалов $O_2^{\cdot -}$ близок к величине *G* за счет радикалов $\dot{O}H$ ¹⁸².

О возможном вкладе радикальных продуктов автоокисления ингибиторов в механизм противоопухолевого действия этих соединений на клеточном уровне можно судить по некоторым косвенным биохимическим и цитологическим данным, приведенным ниже. В опытах *in vivo* и *in vitro* показано, что ингибиторы радикальных реакций тормозят синтез белка и нуклеиновых кислот в опухолевых клетках^{183–187}, возможно, в результате взаимодействия радикалов автоокисления ингибиторов с SH-группами ферментов⁷⁰. Степень подавления биосинтеза растет с ростом pH в инкубационной среде¹⁸⁸ и уменьшается при недостаточной аэрации⁸⁷.

ПГ вызывает подавление гликолиза в опухолевых клетках¹⁸⁸, связанное, по данным¹⁸⁹, с денатурирующим действием ингибитора на белки. Для ряда ингибиторов (*нор*-дигидрогваяретовой кислоты, бутилокситолуола, аскорбилпальмитата и октилгаллата) обнаружено блокиро-

вание дегидрогеназных процессов в печени, которое авторы объясняют окислительными превращениями антиоксидантов¹⁹⁰.

Согласно¹⁹¹, ингибиторы вызывают подавление активности окислительно-восстановительных ферментов в опухолевых клетках. В цепи сукциноксидазной системы подавляются сукциноксидаза и цитохром-оксидаза, причем последняя более чувствительна к действию ингибиторов. Степень подавления ферментативной активности падает с ростом общей концентрации белка в системе (в том числе балластного), что говорит о неспецифическом связывании ингибиторов с белками. Уменьшение степени ингибирования на порядок в условиях недостатка кислорода¹⁹² показывает, что сорбируются, по всей вероятности, не сами ингибиторы, а радикальные или молекулярные продукты, возникающие из них в процессе автоокисления.

Обработка ингибиторами приводит к подавлению процесса размножения опухолевых клеток в условиях их роста, значительно увеличивает количество хромосомных aberrаций, обнаруживая эффект, аналогичный эффекту действия радиомиметических веществ и свободных радикалов^{193, 194}. Это обстоятельство позволило¹⁹³ предположить, что наблюдаемые эффекты связаны с действием радикалов, образующихся из ингибиторов в процессе их окисления в клеточном субстрате.

Замещенные фенолы, природные фенольные соединения, стабильные радикалы в определенных концентрациях сенсibiliзируют опухолевые клетки к облучению¹⁹⁵⁻²⁰⁰.

Специальное изучение влияния ингибиторов на жизненный цикл клеток показало блокирование фаз жизненного цикла и, как следствие этого, нарушение динамики клеточной популяции и изменение распределения в популяции по фазам жизненного цикла^{201, 202}. Согласно данным^{203, 204}, некоторые стадии клеточного цикла (вторая половина фазы синтеза ДНК и конец премитотической фазы) характеризуются повышенным содержанием SH-групп. Цитотоксическое действие ряда катехоламинов и их полиоксианалогов связывается со способностью этих соединений генерировать радикалы $O_2^{\cdot-}$ и $\dot{O}H$ при автоокислении. В результате обработки опухолевых клеток ПГ они теряют свою способность к перевивке и эксплантации²⁰⁵⁻²⁰⁹.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. М. Эмануэль, Л. П. Липчина, ДАН, 121, 141 (1958).
2. Н. М. Эмануэль, Тр. общества испытат. прир., т. VII, Изд-во АН СССР, М., 1963, стр. 73.
3. Е. Б. Бурлакова, Б. Г. Дзантиев, Г. Б. Сергеев, Н. М. Эмануэль, Биохимические и физико-химические основы биологического действия радиации, Тезисы конференции, Изд-во МГУ, М., 1957.
4. Е. Б. Бурлакова, Н. М. Эмануэль, ДАН, 135, 599 (1960).
5. Биохимия фенольных соединений, сб. под ред. Д. Хасборна, М., 1968.
6. Фенольные соединения и их биологические функции, «Наука», М., 1968.
7. Фенольные соединения и их физиологические свойства, «Наука», Алма-Ата, 1973.
8. Е. Б. Бурлакова, А. В. Алесенко, Е. М. Молочкина, Н. П. Пальмина, Н. Г. Храпова, Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте, «Наука», М., 1975.
9. J. Fridovich, *Advances Enzymol.*, 41, 35 (1974).
10. Е. Т. Денисов, Н. М. Эмануэль, Усп. химии, 27, 365 (1958).
11. Н. М. Эмануэль, Ю. Н. Лясковская, Торможение процессов окисления жиров, Пищепромиздат, М., 1961.
12. И. И. Сапезинский, М. С. Постникова, Н. М. Эмануэль, ДАН, 148, 1207 (1963).
13. В. В. Ершов, А. А. Володькин, Усп. химии, 39, 154 (1963).
14. Л. М. Стригун, Л. С. Вартамян, Н. М. Эмануэль, там же, 37, 969 (1968).
15. В. В. Ершов, А. А. Володькин, А. И. Прокофьев, С. П. Солодовников, там же, 42, 1622 (1973).

16. E. Land, G. Porter, Trans. Faraday Soc., 59, 2016 (1963).
17. И. В. Худяков, В. А. Кузьмин, Н. М. Эмануэль, ДАН, 217, 880 (1974).
18. Л. М. Стригун, А. И. Прокофьев, Ф. Н. Пирназарова, Н. М. Эмануэль, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 59.
19. Л. М. Стригун, Л. С. Вартанян, А. А. Володькин, А. И. Прокофьев, Н. М. Эмануэль, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 2242.
20. Л. М. Стригун, Л. С. Вартанян, Н. М. Эмануэль, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 1462.
21. Л. М. Стригун, Л. С. Вартанян, Н. М. Эмануэль, в сб. Фенольные соединения и их физиологические свойства, «Наука», Алма-Ата, 1973, стр. 121.
22. А. С. Шаломеев, Т. И. Смолянинова, Э. М. Гоникберг, Е. М. Бражников, Е. К. Руссиян, В. М. Андреев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 1935.
23. L. J. Grossweiner, E. F. Lwigner, J. Chem. Phys., 32, 305 (1960).
24. P. Ashworth, W. T. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1130 (1972).
25. И. В. Худяков, В. А. Кузьмин, Усп. химии, 44, 1748 (1975).
26. G. E. Adams, B. D. Michael, Trans. Faraday Soc., 63, 1171 (1967).
27. K. B. Patel, R. L. Willson, J. Chem. Soc. Faraday Trans. I, 814 (1973).
28. И. В. Худяков, А. М. Маттуччи, В. А. Кузьмин, Н. М. Эмануэль, ДАН, 215, 388 (1974).
29. T. C. Hollocher, M. M. Weber, Nature, 195, 247 (1967).
30. В. Б. Голубев, Л. Я. Ягузинский, А. В. Волков, Биофизика, 11, 572 (1966).
31. Г. В. Фомин, Л. А. Блюменфельд, Б. И. Сухоруклов, ДАН, 157, 1199 (1964).
32. Л. А. Блюменфельд, Проблемы биологической физики, «Наука», М., 1974.
33. А. К. Пикаев, Сольватированный электрон в радиационной химии, «Наука», М., 1969.
34. G. Czapski, Ann. Rev. Phys. Chem., 22, 171 (1971).
35. P. F. Knowles, J. F. Gibson, F. M. Pick, R. C. Bray, Biochem. J., 111, 53 (1969).
36. R. Nilson, F. M. Pick, R. C. Bray, M. Fielden, Acta Chem. Scand., 23, 2554 (1969).
37. J. A. Fee, P. G. Hildebrand, FEBS Lett., 39, 79 (1974).
38. J. Rabany, S. O. Nielson, J. Phys. Chem., 73, 3736 (1969).
39. D. Behar, G. Czapski, J. Rabany, L. M. Dorfman, H. A. Schwarz, там же, 74, 3209 (1970).
40. В. М. Бердников, О. С. Журавлева, Ж. физ. хим., 46, 2658 (1972).
41. P. M. Wood, FEBS Lett., 44, 22 (1974).
42. A. I. Khan, Science, 168, 476 (1970).
43. E. A. Mayeda, A. J. Bard, J. Amer. Chem. Soc., 96, 4023 (1974).
44. Ч. Уоллинг, Свободные радикалы в растворе, ИЛ, М., 1960.
45. C. Beauchamp, I. Fridovich, J. Biol. Chem., 245, 4641 (1970).
46. F. Haber, J. Weiss, Proc. Roy. Soc. (London), A147, 332 (1934).
47. H. P. Misra, I. Fridovich, J. Biol. Chem., 247, 3170 (1972).
48. R. E. Heikkala, G. Cohen, Science, 181, 456 (1973).
49. G. Cohen, R. E. Heikkala, J. Biol. Chem., 249, 2447 (1974).
50. S. Marklund, G. Marklund, Eur. J. Biochem., 47, 469 (1974).
51. V. Massey, G. Palmer, D. Ballou, в сб. Oxidases and Related Redox Systems, ed T. King, H. S. Mason, M. Morrison, 25, University Park Press, Baltimore, 1973.
52. M. Nishikimi, Arch. Biochem. Biophys., 166, 273 (1975).
53. M. Nishikimi, N. A. Rao, K. Jagi, Biochem. Biophys. Res. Commun., 46, 849 (1972).
54. H. J. Misra, J. Biol. Chem., 249, 2151 (1974).
55. J. M. McCord, I. Fridovich, Там же, 244, 6056 (1969).
56. J. M. McCord, I. Fridovich, Там же, 244, 6049 (1969).
57. S. M. Siegel, B. Z. Siegel, Nature, 181, 1153 (1958).
58. B. Halliwell, Biochem. J. 135, 379 (1973).
59. U. Rapp, W. C. Adams, R. W. Miller, Canad. J. Biochem., 51, 158 (1973).
60. Н. М. Эмануэль, Т. Э. Липатова, ДАН, 130, 221 (1960).
61. А. Э. Калмансон, Л. П. Липчина, А. Г. Четвериков, Биофизика, 6, 410 (1961).
62. Н. Э. Калмансон, Усп. биол. хим., 5, 385 (1963).
63. Э. К. Рууге, Л. А. Блюменфельд, Биофизика, 10, 692 (1965).
64. М. А. Симонян, Канд. дис., Ин-т биохимии Арм АН Ереван, 1972.
65. Л. С. Вартанян, Н. М. Эмануэль, ДАН, 143, 1215 (1962).
66. Н. М. Эмануэль, Тр. V Межд. биохим. конгр., т. IV, Изд-во АН СССР, М., 1962, стр. 81.
67. Н. М. Эмануэль, Вестн. АМН СССР, 1965, № 8, 86.
68. А. И. Агапова, Н. М. Эмануэль, Биохимия, 31, 299 (1966).
69. А. И. Агапова, Н. М. Эмануэль, ДАН, 153, 204 (1963).
70. Л. Ю. Дедерер, Г. В. Кукушкина, Л. Б. Горбачева, Н. М. Эмануэль, Изв. АН СССР, сер. биол., в печати (1975).
71. Л. С. Вартанян, Э. М. Гоникберг, Н. М. Эмануэль, Изв. АН СССР, сер. хим., 1964, 1742.

72. Ю. М. Торчинский, Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков, «Наука», М., 1971.
73. А. И. Агапова, Л. С. Вартанян, Н. М. Эмануэль, ДАН, 150, 547 (1963).
74. D. E. Hathway, J. Chem. Soc., 1957, 519.
75. D. E. Hathway, J. W. T. Seakins, Nature, 176, 218 (1955).
76. J. Grimshaw, R. D. Haworth, H. K. Pindred, J. Chem. Soc., 1955, 833.
77. E. R. Redfearn, P. A. Wittaker, Biochim. Biophys. Acta, 56, 440 (1962).
78. Л. С. Вартанян, Э. М. Гоникберг, Н. М. Эмануэль, ДАН, 154, 223 (1964).
79. Y. Takenaka, G. W. Schwert, J. Biol. Chem., 223, 157 (1956).
80. A. D. Winer, G. W. Schwert, там же, 231, 1065 (1958).
81. G. Pfeleiderer, D. Jeckel, Th. Wieland, Biochem. Z., 330, 296 (1958).
82. G. Pfeleiderer, E. Hohnholz, там же, 331, 245 (1959).
83. A. D. Winer, G. W. Schwert, D. B. S. Millar, J. Biol. Chem., 234, 1149 (1959).
84. Г. В. Карпухина, Э. К. Майзус, Н. М. Эмануэль, ДАН, 152, 110 (1963).
85. N. H. J. Bielski, P. C. Chan, Arch. Biochem. Biophys., 159, 873 (1973).
86. E. V. Jensen, Science, 130, 1319 (1959).
87. H. K. Frensdorff, M. F. Watson, V. Kanzmann, J. Amer. Chem. Soc., 75, 5157 (1953).
88. А. И. Агапова, Б. И. Курганов, ДАН, 169, 1452 (1966).
89. А. И. Агапова, Биохимия, 32, 1107 (1967).
90. А. И. Агапова, Канд. дис. М., ИХФ АН СССР, 1966.
91. T. C. Tanksley, Jr., H. Neumann, C. M. Lyman, C. N. Pace, J. M. Prescott, J. Biol. Chem., 245, 6456 (1970).
92. H. A. Harbury, K. A. Foley, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 44, 662 (1958).
93. H. A. Harbury, K. F. Lanone, P. A. Loach, R. M. Amick, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 45, 1708 (1959).
94. E. Yagi, T. Ozawa, Biochim. Biophys. Acta, 35, 102 (1959).
95. D. E. Fleischman, G. Tollin, там же, 94, 248 (1965).
96. D. E. Fleischman, G. Tollin, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 53, 38 (1965).
97. J. F. Pereira, G. Tollin, Biochim. Biophys. Acta, 143, 79 (1967).
98. Э. М. Гоникберг, Л. С. Вартанян, О. К. Мамаева, Н. М. Эмануэль, Биофизика, 12, 814 (1967).
99. Л. С. Вартанян, Э. М. Гоникберг, Т. Я. Шпаер, Молек. биол., 2, 45 (1968).
100. Э. М. Гоникберг, Кандид. дисерт., М., ИХФ АН СССР, 1968.
101. B. L. Trus, J. L. Wells, R. M. Johnston, C. J. Fritch, R. E. Marsh, Chem. Commun., 1971, 751.
102. V. Massey, S. Chisla, Ann. N. Y. Acad. Sci., 227, 446 (1974).
103. G. H. Gibson, V. Massey, N. M. Atherton, Biochem. J., 85, 369 (1962).
104. Э. М. Гоникберг, Л. С. Вартанян, В. Н. Доровска, Н. М. Эмануэль, Молек. биол., 1, 373 (1967).
105. А. И. Агапова, Л. С. Вартанян, Э. М. Гоникберг, Н. М. Эмануэль, в сб. Фенольные соединения и их биологические функции, «Наука», М., 1968, стр. 146.
106. M. Stockdale, M. J. Selvin, Eur. J. Biochem., 21, 416 (1971).
107. Л. П. Семенова, Т. А. Никольская, Н. М. Эмануэль, ДАН, 163, 774 (1965).
108. R. T. Wedding, C. Hansch, T. R. Fucuto, Arch. Biochem. Biophys., 121, 9 (1967).
109. D. F. Wilson, R. D. Merz, там же, 129, 79 (1969).
110. В. А. Барабой, В. В. Федоров, ДАН Укр. ССР, сер. В, 33, 69 (1971).
111. B. Nicodejevich, S. Schnoh, J. W. Daly, C. R. Creveling, J. Pharmacol. Exp. Ther., 174, 83 (1970).
112. J. R. Crout, Biochem. Pharmacol., 6, 47 (1961).
113. R. J. Baldessarini, E. Greiner, там же, 22, 247 (1973).
114. A. Finazzi-Agro, C. Ciovagnoli, P. de Sole, L. Calabrese, G. Rotilio, B. Mondovi, FEBS Lett., 21, 183 (1972).
115. U. Weser, W. Paschen, там же, 27, 248 (1972).
116. G. Loschen, A. Azzi, C. Richter, L. Flohe, там же, 42, 68 (1974).
117. E. K. Hodgson, I. Fridovich, Biochemistry, 13, 3811 (1974).
118. A. P. Schaap, A. L. Thayer, G. R. Faler, K. Goda, T. Kimura, J. Amer. Chem. Soc., 96, 4025 (1974).
119. A. M. Michelson, FEBS Lett., 44, 97 (1974).
120. S. G. Sligar, J. D. Lipscomb, P. G. Debrunner, I. C. Gunsalus, Biochem. Biophys. Res. Commun., 61, 290 (1974).
121. D. Klug, J. Rabani, I. Fridovich, J. Biol. Chem., 247, 4839 (1972).
122. H. J. Forman, I. Fridovich, Arch. Biochem. Biophys., 158, 396 (1973).
123. E. M. Fielden, P. B. Roberts, R. C. Bray, D. J. Lowe, G. N. Maunter, G. Rotilio, L. Calabrese, Biochem. J., 139, 49 (1974).
124. J. Rabani, D. Klug-Roth, J. Lilie, J. Phys. Chem., 77, 1169 (1973).
125. M. A. Symonjan, R. M. Naibandyan, FEBS Lett., 28, 22 (1972).
126. G. Rotilio, L. Morpurgo, L. Calabrese, B. Mondovi, Biochim. Biophys. Acta, 302, 229 (1973).

127. E. M. Fielden, P. B. Roberts, R. C. Bray, G. Rotilio, *Biochem. Soc. Trans.*, **1**, 52 (1973).
128. R. C. Bray, S. A. Cockle, E. M. Fielden, P. B. Roberts, G. Rotilio, L. Calabrese, *Biochem. J.*, **139**, 43 (1974).
129. R. Wever, B. Oudega, B. F. Van Gelder, *Biochim. Biophys. Acta*, **302**, 475 (1973).
130. W. J. Wallace, J. C. Maxwell, W. S. Caughey, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **57**, 1104 (1974).
131. W. J. Wallace, W. S. Caughey, там же, **62**, 561 (1975).
132. K. Asada, K. Kiso, *Eur. J. Biochem.*, **33**, 253 (1973).
133. E. F. Elstner, R. Kramer, *Biochim. Biophys. Acta*, **314**, 340 (1973).
134. H. J. Forman, J. A. Kennedy, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **60**, 1044 (1974).
135. R. Zimmerman, L. Flohe, H. Weser, H. J. Hartman, *FEBS Lett.*, **29**, 117 (1973).
136. P. M. Pfeifer, P. B. McCay, *J. Biol. Chem.*, **246**, 6401 (1971).
137. P. M. Pfeifer, J. L. Poyer, P. B. McCay, *Fed. Proc.*, **30**, 1145A (1971).
138. J. L. Poyer, P. B. McCay, *J. Biol. Chem.*, **246**, 263 (1971).
139. T. C. Pederson, S. D. Aust, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **48**, 789 (1972).
140. Fong Kio-Lan, P. B. McCay, J. L. Poyer, B. B. Keele, H. Misra, *J. Biol. Chem.*, **248**, 7792 (1973).
141. T. Z. Lin, Shen Jen-Ta, W. F. Ganong, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **146**, 37 (1974).
142. A. N. Kotake, L. B. Delocia, V. S. Abbott, G. J. Mannering, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **63**, 209 (1975).
143. V. Massey, S. Sricland, S. G. Mayhew, L. G. Howell, P. C. Engel, R. G. Matthews, M. Schuman, P. A. Sullivan, там же, **36**, 891 (1969).
144. V. Massey, F. Müller, R. Feldberg, M. Schuman, P. A. Sullivan, L. G. Howell, S. G. Mayhew, R. G. Matthews, G. P. Foust, *J. Biol. Chem.*, **244**, 3999 (1969).
145. W. H. Orme-Johnson, H. Beinert, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **36**, 905 (1969).
146. F. O. Brady, H. J. Forman, P. Feigelson, *J. Biol. Chem.*, **246**, 7119 (1971).
147. S. D. Aust, D. L. Roerig, T. C. Pederson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **47**, 1133 (1972).
148. R. S. Bhatnagar, T. Z. Liu, *FEBS Lett.*, **26**, 32 (1972).
149. Г. М. Маслова, Л. М. Райхман, В. П. Скулачев, *Усп. совр. биол.*, **67**, 400 (1969).
150. А. И. Арчаков, *Усп. совр. биол.*, **71**, 163 (1971).
151. П. В. Сергеев, Н. И. Ведерникова, А. И. Майский, А. И. Арчаков, *Фармакологическая токсикология*, **36**, 365 (1973).
152. J. P. Collman, T. T. Sorrell, B. M. Hoffman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 913 (1975).
153. A. Fulco, *Ann. Rev. Biochem.*, **43**, 215 (1974).
154. T. F. Slater, M. V. Torrielli, *Biochem. J.*, **121**, 40p (1971).
155. K. L. Chen, P. B. McCay, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **48**, 1412 (1972).
156. R. P. Kumar, S. D. Ravindranath, C. S. Vaidyanathan, N. A. Rao, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **49**, 1422 (1972).
157. R. P. Kumar, S. D. Ravindranath, C. S. Vaidyanathan, N. A. Rao, там же, **48**, 1049 (1972).
158. S. A. Goscin, I. Fridovich, *Arch. Biochem. Biophys.*, **153**, 778 (1972).
159. H. W. Strobel, M. J. Coon, *J. Biol. Chem.*, **246**, 7826 (1971).
160. R. Fried, L. W. Fried, D. R. Rabin, *Eur. J. Biochem.*, **33**, 439 (1973).
161. Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*, «Наука», М., 1972.
162. E. D. Wills, *Biochem. J.*, **113**, 331 (1969).
163. W. Levin, A. J. H. Lu, M. Jacobson, R. Kantzman, J. L. Poyer, P. B. McCay, *Arch. Biochem. Biophys.*, **158**, 842 (1973).
164. S. Abu, M. Grasuddin, C. P. J. Caygill, A. T. Diplock, E. H. Jeffery, *Biochem. J.*, **146**, 339 (1975).
165. J. A. Fee, H. D. Teitelbaum, *Biochem. Biophys. Commun.*, **49**, 150 (1972).
166. G. Rotilio, G. Falcioni, E. Fioretti, M. Brunory, *Biochem. J.*, **145**, 405 (1975).
167. B. H. Bielski, J. M. Gebicki, *Biochim. Biophys. Acta*, **364**, 233 (1974).
168. Т. Ф. Данилова, Н. В. Новожилов, *Тр. Вологодского молочного института*, № 60, 112 (1970).
169. K. Takana, P. J. O'Brien, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **62**, 966 (1975).
170. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, ДАН, в печати.
171. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, в сб. *Липиды в организме животных и человека*, М., «Наука», 1974, стр. 72.
172. Е. А. Нейфах, В. Е. Каган, *Биохимия*, **34**, 692, (1969).
173. В. М. Поляков, В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, ДАН, в печати.
174. Е. Б. Бурлакова, *Усп. химии*, **44**, 000 (1975).
175. B. M. Babior, R. S. Kipnes, J. T. Curmette, *J. Clin. Invest.*, **52**, 741 (1973).
176. F. J. Yost, I. Fridovich, *Arch. Biochem. Biophys.*, **161**, 395 (1974).
177. J. M. McCord, *Science*, **185**, 529 (1974).
178. F. Lavelle, A. M. Michelson, L. Dimitrijevic, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **55**, 350 (1973).

179. С. П. Одинцова, К. Е. Круглякова, ДАН, в печати.
180. H. L. White, J. R. White, Biochim. Biophys. Acta, 123, 648 (1966).
181. J. R. White, T. O. Vaughan, W. S. Yen, Fed. Proc., 30, 1145A (1971).
182. Н. В. Закатова, В. А. Шарпатов, ДАН, 200, 1378 (1971).
183. Н. М. Эмануэль, Л. Б. Горбачева, И. С. Соколова, там же, 134, 1475 (1965).
184. Г. В. Кукушкина, Л. Б. Горбачева, Н. М. Эмануэль, там же, 146, 1206 (1962).
185. Г. В. Кукушкина, Л. Б. Горбачева, Н. М. Эмануэль, там же, 147, 1218 (1962).
186. N. M. Emanuel, L. B. Gorbacheva, G. V. Kukushkina, Biochem. Pharmacol., 13, 241 (1964).
187. Г. В. Кукушкина, Л. Б. Горбачева, Н. М. Эмануэль. Вopr. мед. хим., 12, 452 (1962).
188. Н. М. Эмануэль, Е. А. Нейфах, ДАН, 130, 403 (1960).
189. R. Schön, P. Venker, Acta Biol. et Med. German, 5, 97 (1960).
190. Z. Placer, A. Veselkova, R. Petracek, Cesk. Hyg. 10, 260 (1965). (С. А., 64, 1252b (1966)).
191. Н. М. Эмануэль, Л. П. Липчина, И. И. Пелевина, Т. Э. Липатова, ДАН, 124, 1157 (1959).
192. И. И. Пелевина, В. М. Андреев, Л. П. Липчина, Н. М. Эмануэль, ДАН, 148 1408 (1963).
193. Л. П. Липчина, О. К. Шиятая, Г. Г. Афанасьев, Н. М. Эмануэль, ДАН, 131, 667 (1960).
194. Е. Г. Кузьмина, Н. А. Порядкова, Вopr. онкологии, 16, 66 (1970).
195. Г. Г. Афанасьев, Л. П. Липчина, И. И. Пелевина, ДАН, 148, 1199 (1963).
196. Н. М. Эмануэль, И. И. Пелевина, Г. Г. Афанасьев, Л. П. Липчина, Е. Б. Бурлакова, в сб. Вопросы тканевой радиочувствительности, «Наука», Алма-Ата, 1969, стр. 116.
197. С. А. Баишева, С. Б. Балмуханов, Е. К. Аяпбергенов, там же, стр. 136.
198. С. А. Баишева, там же, стр. 148.
199. Е. К. Аяпбергенов, С. А. Баишева, там же, стр. 151.
200. N. M. Emanuel, I. I. Pelevina, Fifthy Intern. Congr. of Radiat. Res., Seattle, Washington, U. S. A., 1974, стр. 70.
201. О. С. Франкфурт, Л. П. Липчина, Н. М. Эмануэль, Тр. Конф. по опосредованному воздействию на опухолевый процесс, Л., 1963, стр. 88.
202. О. С. Франкфурт, Кандид. диссерт., М., 1964.
203. O. Terasinia, Exper. Cell. Biol., 58, 182 (1969).
204. T. Harris, J. Cell. Biol., 81, 96 (1972).
205. Н. М. Эмануэль, Л. П. Липчина, ДАН, 125, 1148 (1959).
206. Н. М. Эмануэль, Л. П. Липчина, И. И. Пелевина, ДАН, 125, 1411 (1959).
207. Э. С. Терентьева, ДАН, 138, 448 (1961).
208. Н. М. Эмануэль, Л. П. Липчина, Тр. VIII Межд. противоракового конгресса, т. VI, Медгиз, М.—Л., 1962, стр. 95.
209. Л. П. Липчина, О. К. Шиятая, Г. Г. Афанасьев, Н. М. Эмануэль, ДАН, 131, 667 (1960).

Ин-т химической физики
АН СССР, Москва