

УДК 541.515; 542.943.8 : 542.978

БИОАНТИОКСИДАНТЫ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ РАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Е. Б. Бурлакова

Приведены данные о физико-химических характеристиках биоантиоксидантов и влияние на их уровень в липидах органов и тканей введенных животным синтетических ингибиторов радикальных процессов. Рассмотрены разнообразные патологические состояния, которые протекают на фоне изменения количества биоантиоксидантов, и обсуждены возможности их лечения с помощью синтетических ингибиторов. Эффективность применения антиоксидантов связана с важной ролью окислительных свободнорадикальных реакций в липидах клеточных мембран.

Библиография — 155 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1871
II. Физико-химические характеристики биоантиоксидантов	1872
III. Влияние синтетических ингибиторов на патологические процессы, протекающие с изменением уровня антиоксидантов	1876
IV. Роль антиоксидантов в структуре и функции мембран	1879

I. ВВЕДЕНИЕ

В 1957 г. Н. М. Эмануэль с сотр. на основании предположения о большой роли свободнорадикальных механизмов в развитии патологических процессов предложил применять малотоксичные ингибиторы окислительных реакций (антиоксиданты) для защиты от лучевого поражения¹. Ингибиторы рассматривались как потенциальные радиозащитные агенты, способные уменьшать масштаб повреждений, связанных с интенсификацией свободнорадикальных реакций в компонентах клетки при действии облучения². В 1957 г. были получены данные, свидетельствующие о возможности применения ингибиторов как радиопротекторов¹; эти результаты были подтверждены в работах³⁻⁷. Однако позже в ряде исследований не удалось обнаружить высокой радиозащитной эффективности ингибиторов; в некоторых случаях было даже найдено усиливающее облучение действие препаратов из этого класса⁸. Все это потребовало более глубокого изучения закономерностей влияния синтетических ингибиторов на клеточной метаболизм. Принципиальными вопросами, связанными с использованием ингибиторов — антиоксидантов в медицине, на наш взгляд, являются следующие:

1. Можно ли считать, что в организме ингибиторы радикальных процессов будут проявлять те же свойства, что и в модельных системах свободнорадикальных реакций, и связано ли фармакологическое действие с физико-химическими константами ингибиторов.

2. Возможны ли взаимодействие и взаимозаменяемость синтетических ингибиторов и природных антиоксидантов, имеющихся в компонентах клетки.

3. Каков молекулярно-биологический механизм влияния ингибиторов на клеточный метаболизм.

В настоящем обзоре мы остановимся на этих вопросах на примере свободнорадикальных процессов в липидных компонентах клетки.

II. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БИОАНТИОКСИДАНТОВ

В опытах *in vitro* у липидных фракций, выделенных из органов и тканей животных, обнаруживают способность тормозить окислительные свободнорадикальные реакции⁹. Общая антиокислительная активность (АОА) липидной фракции зависит от количества, физико-химических свойств и взаимного влияния отдельных антиоксидантов, содержащихся в ней, а также от наличия веществ, которые сами не обладают антиокислительными свойствами, но способны усиливать или ослаблять действие антиоксидантов¹⁰.

В настоящее время показано, что ряд веществ, содержащихся в липидах органов и тканей животных, обладает свойствами ингибиторов окислительных радикальных процессов. К этим веществам относят токоферолы, убихиноны, стероидные гормоны, тиреоидные гормоны, холестерин, фосфолипиды и некоторые другие. Механизм антиокислительного действия этих веществ не во всех случаях установлен.

Наиболее изученными антиоксидантами являются токоферолы, обладающие сильными антирадикальными свойствами¹¹⁻²⁸. Константа скорости реакции α -токоферола со свободными радикалами k_t , измеренная хемилюминесцентным методом в модельной реакции инициированного окисления этилбензола (37°C), оказалась равной $2,6 \cdot 10^6 \text{ л/моль} \cdot \text{сек}$, для γ -токоферола $1,3 \cdot 10^6 \text{ л/моль} \cdot \text{сек}$, для δ -токоферола — $0,5 \cdot 10^6 \text{ л/моль} \cdot \text{сек}$ ^{29, 30}. Эти значения на 1—2 порядка превышают константы скорости реакций с радикалами для ряда известных синтетических ингибиторов, изученных на этих же моделях³¹. Одной из интересных особенностей токоферолов как антиоксидантов является высокий стехиометрический коэффициент ингибирования, равный для α -токоферола 4,5, для γ -токоферола 3,5^{10, 32}. Такое высокое значение числа цепей, обрывающихся на одной молекуле ингибитора, по мнению авторов, объясняется ингибирующими активностью продуктов, образующихся из токоферола при его взаимодействии со свободными радикалами. По схеме Таппеля феноксильный радикал токоферола превращается в бензильный радикал, восстанавливая при этом одновременно OH-группу³³. Благодаря таким перестройкам одна молекула α -токоферола может прореагировать с шестью перекисными радикалами, одна молекула γ -токоферола — с четырьмя³². Несмотря на высокую антирадикальную активность, токоферолы — слабые антиоксиданты. Так, α -токоферол тормозит окисление метилолеата в 6 раз, а окисление арахидена в 3 раза слабее, чем известный ингибитор 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенол (ионол)^{34, 35}. Предполагается, что это связано с высокой активностью образующихся из токоферола радикалов, которые могут вступать в реакцию продолжения цепи и тем самым ослаблять действие токоферола как ингибитора³⁶⁻³⁸.

Вклад токоферола в общую антиокислительную активность липидов печени мышей не превышает 15—20%, в антирадикальную — 40—60%³⁴.

Ряд исследователей приписывают высокую антирадикальную активность и убихинонам, среди которых наиболее активен коэнзим Q₁₀^{39, 40}. Механизм их антирадикального действия неясен. Предполагается, что активной формой может являться убихроменольная⁴¹. Так же, как и токоферолы, убихиноны — слабые антиоксиданты⁴²⁻⁴⁶. Их относитель-

ная антиокислительная эффективность на порядок меньше, чем для ионола, и в 2—3 раз ниже, чем для токоферола⁴⁰. Сравнимы с α -токоферолом по антиокислительным свойствам восстановленные енольные формы убихинонов^{44, 45}. Это связано с тем, что енольные формы убихинонов имеют более высокое значение константы k_t . В нашей лаборатории Храповой с сотр. проводится сравнительное изучение антирадикальной эффективности енольных и хинонных форм природных антиоксидантов. Самое большое различие в константах k_t для этих форм имеет токоферол, присутствующий в организме в основном в виде фенола (табл. 1).

Для витамина К, который находится в липидах главным образом в виде хиона, отношение констант также достаточно велико. Для убихиона различие несколько меньше, что доказывает легкость перехода убихиона из окисленной в восстановленную форму и обратно (см. табл. 1). Вклад убихиона в антиокислительные свойства липидов печени не превышает 5—10%⁴⁰.

Большое внимание уделено изучению гормонов как антиоксидантов. Обнаружено антиокислительное действие тиреоидных гормонов в модельной реакции окисления метилового эфира олеиновой кислоты⁴⁶.

Среди стероидных гормонов, антирадикальная эффективность которых изучалась по тушению хемилюминесценции⁴⁷, наиболее активными оказались эстрогены. Диэтилстильбестрол, например, в модельной реакции индуцированного окисления липидов в митохондриях имеет константу k_t того же порядка, что и токоферол⁴⁷. Слабыми антирадикальными свойствами обладает адреналин^{38, 48}. Антирадикальное действие гормонов, по-видимому, связано с наличием в их молекулах фенольных групп.

В вопросе о механизме и наличии антиокислительного действия у фосфолипидов существует много неясного. В одних работах обнаружена антирадикальная активность у некоторых фосфолипидов, например у фосфатидилхолина⁴⁸. В других работах утверждается, что антиокислительное действие фосфолипидов может проявляться только в тех случаях, когда они находятся в смеси с антиоксидантами, поскольку фосфолипиды проявляют свойства синергистов для антиоксидантов^{49, 50}. В работах Олкотта с сотр.⁵¹ выдвигается предположение, что антиокислительным действием обладают только те фосфолипиды, которые в условиях эксперимента способны окисляться с образованием нитроксильного радикала, проявляющего антирадикальные свойства.

В литературе широко обсуждается вопрос и об антиокислительном действии холестерина. Обнаружено слабое влияние холестерина на хемилюминесцентное свечение в модельных системах^{48, 52}. Однако не установлено, имеет ли тушение свечения холестерином химическую природу или это физическое тушение. Концентрации холестерина, при которых обнаруживается эффект, достаточно велики (10^{-2} моль/л), что дает основание относиться к выводам об антирадикальных свойствах холестерина с большой осторожностью. Поведение холестерина в модельных системах окисления липидов достаточно сложно. Результат эксперимента зависит от концентрации холестерина, скорости окисления модельного липида, времени окисления. Так, в работе⁵³ показано, что при окислении метилолеата холестерин проявляет антиокислительные свойства в диа-

ТАБЛИЦА 1
Константы скорости взаимодействия со свободными радикалами для енольной и хинонной форм антиоксидантов (л/моль·сек)

Антиоксидант	Енольная форма	Хинонная форма
Токоферол	$2,6 \cdot 10^6$	$1,7 \cdot 10^3$
Убихинон	$2,1 \cdot 10^5$	$5 \cdot 10^3$
Витамин К	$3,9 \cdot 10^6$	$5 \cdot 10^3$

пазоне средних концентраций; более низкие и более высокие из изученных концентраций, напротив, ускоряют окисление. Антиокислительное действие нарастает во времени. Эти закономерности можно объяснить, если холестерин рассматривать как субстрат соокисления с метилолеатом, а также принимать во внимание, что продукты окисления холестерина могут быть антиоксидантами. Действительно, показано, что холестерин окисляется по свободнорадикальному механизму⁵⁴ и процесс его окисления можно затормозить ингибиторами радикальных реакций⁵⁵.

Таким образом, основные липидные компоненты мембран — фосфолипиды и холестерин — могут играть определенную роль в изменении общей антиокислительной активности липидов, однако механизм этого влияния сложен и в настоящее время окончательно не выяснен.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить:

1. У многих веществ, содержащихся в липидной фазе клеток, обнаружены антиокислительные и антирадикальные свойства. Характерными признаками большинства из них является сравнительно низкая антиокислительная эффективность.

2. Общая антиокислительная активность липидной фракции определяется взаимодействием ее компонентов. Вклад отдельных антиоксидантов в антиокислительную активность липидов сопоставим друг с другом.

3. Хотя антирадикальные свойства природных антиоксидантов меняются в широких пределах, это не оказывает существенного влияния на их антиокислительные свойства. По-видимому, это связано с высокой активностью радикалов из ингибитора, которые вступают в реакцию продолжения цепи, что ослабляет антиокислительные свойства ингибитора.

В настоящее время показано, что эндогенные антиоксиданты тормозят развитие окислительных процессов в липидах *in vivo* и что антиокислительную функцию эти вещества выполняют наряду с другими специфическими для них функциями. Для установления роли природных антиоксидантов в клеточном метаболизме весьма важно выяснить вопрос об их взаимодействии и взаимозаменяемости. Известно, что при ряде заболеваний происходит одновременное уменьшение количества различных антиоксидантов. Так, например, при Е-авитаминозе в липидах обнаружено уменьшение концентраций не только токоферола, но и убихинонов⁵⁶.

В работах^{57, 58} изучено изменение количества природных антиоксидантов в липидах печени при введении токоферола животным. Наряду с увеличением стационарной концентрации токоферола в липидах происходит существенное накопление и других природных антиоксидантов. По мнению авторов, это является следствием преимущественного расходования в свободнорадикальных окислительных реакциях введенного токоферола, что подтверждается и увеличением концентрации токоферилхинона — одного из конечных продуктов превращения токоферолов в этих процессах^{58, 59}. Аналогичные данные получены и в опытах с введением убихинона⁴⁰. Эти результаты косвенным образом указывают на важность антиокислительных свойств токоферолов и убихинонов, с одной стороны, и на отсутствие специфичности в реакциях ингибирования процесса свободнорадикального окисления липидов — с другой.

В некоторых случаях недостаток природных антиоксидантов может быть восполнен синтетическими ингибиторами. Так, некоторые синтетические антиоксиданты устраняют ряд признаков Е-авитаминоза, однако другие оказываются недейственными^{60–63}. Чтобы установить прин-

цип подбора синтетических ингибиторов для восполнения недостатков собственных антиоксидантов в организме, необходимо сравнение их действия.

В работах^{64, 65} изучалось влияние введения различных ингибиторов на систему природных антиоксидантов. Было установлено, что только ингибиторы, которые имеют антирадикальную активность k_{c} (c — концентрация ингибитора в липидах), сравнимую с антирадикальной активностью природных антиоксидантов, способны заменять их в свободнорадикальном окислении липидов и увеличивать стационарную концентрацию природных антиоксидантов. Так, введение пропилгаллата увеличивает концентрацию токоферола в липидах печени мышей в 1,5 раза, при этом концентрация токоферилхинона уменьшается. Это свидетельствует в пользу предположения об уменьшении скорости утилизации токоферола за счет конкурентного подавления свободнорадикального окисления липидов синтетическим ингибитором. Общая антиокислительная активность липидов при введении синтетических ингибиторов увеличивается как за счет присутствия синтетического ингибитора в липидах, так и в случае введения препарата с высокими значениями k_{c} за счет увеличения концентрации природных антиоксидантов.

Таким образом, закономерности влияния синтетических ингибиторов на количество природных антиоксидантов в липидах могут быть объяснены на основе обычных конкурентных отношений двух или нескольких ингибиторов. Однако в опытах с введением синтетических ингибиторов животным были обнаружены и такие явления, которые не могут быть моделированы в эксперименте. Так, было найдено, что при введении синтетических ингибиторов в больших количествах АОА липидов органов животных вначале увеличивается, достигает максимума, а затем падает существенно ниже значений, характерных для нормы^{66, 67}. Было высказано предположение о том, что синтетические ингибиторы, обладая многими свойствами, общими с природными антиоксидантами, подавляют их синтез или усиливают реакции их расходования⁶⁶. В работе⁶⁵ изучена зависимость степени понижения уровня АОА липидов синтетическими ингибиторами от их способности тормозить реакции окисления. Было обнаружено, что понижение тем сильнее, чем выше относительная антиокислительная эффективность ингибиторов. При введении животным 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенола в дозе 100 мг/кг происходит уменьшение концентрации токоферола в липидах⁶⁵ и одновременное накопление токоферилхинона⁵⁸. Результаты этих работ давали основание предполагать наличие взаимосвязи между способностью синтетических ингибиторов, присутствующих в липидах, тормозить окислительные реакции и скоростью расходования антиоксидантов.

Для того чтобы установить причину изменения расходования антиоксидантов, изучали хемилюминесцентным методом скорость зарождения свободных радикалов в липидах⁵⁸. При изменении АОА липидов, вызванном введением синтетических ингибиторов, наблюдается взаимосвязанное с ним изменение окисляемости липидов. Липиды обладают тем большей способностью образовывать радикалы, чем выше их антиокислительная активность. Иными словами, при увеличении количества антиоксидантов состав липидов изменяется таким образом, что увеличивается скорость зарождения свободных радикалов из липидов и соответственно скорость расходования антиоксидантов⁶⁹. Так, после введения токоферола животным происходит увеличение в 2 раза АОА и в ~10 раз окисляемости их липидов. Аналогичные данные получены при введении пропилового эфира галловой кислоты, 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенола и в других процессах, связанных с изменением

уровня антиокислительной активности липидов. Следует отметить, что связь между АОА липидов и их окисляемостью и соответственно скоростью расходования антиоксидантов удовлетворительно описывается прямолинейной зависимостью⁶⁴.

Существование подобной связи обеспечивает поддержание уровня окислительных реакций в липидах постоянным независимо от того, произошло ли изменение АОА липидов за счет изменения количества и качества природных антиоксидантов или за счет присутствия в них синтетических ингибиторов. Значение произведения k_{1c} определяет, какие антиоксиданты, эндогенные или введенные в организм, будут расходоваться в первую очередь, а следовательно, будет ли понижаться величина АОА липидов ниже нормы.

Таким образом, синтетические ингибиторы радикальных процессов могут быть использованы для направленного изменения антиокислительной активности липидов и, по-видимому, для влияния на течение тех заболеваний, для которых изменение антиокислительной активности липидов является существенным фактором.

III. ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ НА ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ИЗМЕНЕНИЕМ УРОВНЯ АНТИОКСИДАНТОВ

В настоящее время показано, что при развитии разнообразных патологических состояний происходит изменение антиокислительной активности липидов органов и тканей^{10, 70}.

По характеру изменения АОА липидов все исследованные патологические состояния и изменение процессов клеточного метаболизма при действии тех или иных факторов окружающей среды условно можно разделить на три группы. В первую группу к процессам, протекающим на пониженном уровне АОА, можно отнести лучевое поражение, вызванное облучением или введением радиомиметиков^{66, 69, 71–76}, состояния стресса под действием холода^{10, 77, 78}, гипероксии⁷⁹, гипертермии⁸⁰, электрораздражения⁸¹, отравление бензолом⁷⁸; процесс старения^{77, 82}, ишемию⁸³ и др. Важно отметить, что, чем выше скорость развития данного патологического состояния, чем больше затрагивается при этом тот или иной орган, тем сильнее падение АОА.

К второй группе процессов, протекающих в основном на повышенном уровне АОА, относятся изменения АОА липидов органов животных — опухоленосителей^{66, 68, 84–90}, процессы репаративной регенерации органов и тканей⁹¹. Так же, как и в первом случае, имеется связь между скоростью развития процесса, тяжестью заболевания и изменением АОА⁹⁰.

К третьей группе * можно отнести процессы, которые приводят к стадийному изменению АОА, например индукцию злокачественных опухолей — канцерогенез^{92–94}. На первой стадии канцерогенеза в течение времени, равного $\frac{1}{3}$ времени индукции опухоли, происходит понижение АОА. Затем АОА повышается, но достигает значений, равных норме, только через промежуток времени, приблизительно равный $\frac{1}{2}$ времени индукции. Наконец, третий период характеризуется резким увеличением АОА. Изменения АОА, характерные для разных типов канцерогене-

* Хотя и в первой и во второй группе имеются различные стадии изменения АОА, однако они продолжаются весьма незначительный промежуток времени по сравнению со временем развития процесса, так что можно считать, что процессы протекают в основном на повышенном или пониженном уровне АОА.

за, носят общий характер, и кривые, описывающие их, могут быть со-вмешены в одну обобщенную⁹².

Наиболее интересным и важным оказался тот факт, что самые разнообразные фармакологические агенты (витамины, гормоны, адаптогены, алкилирующие препараты, антиметаболиты, цитостатики, эфиры жирных кислот, индолилалкиламины, супермутагены и др.) в тех дозах, в которых они оказывают явно выраженный фармакологический эффект, влияют на АОА. При этом имеются препараты, только увеличивающие АОА (например, оксициридины), только уменьшающие (алкилирующие агенты) и изменяющие АОА как в сторону увеличения, так и уменьшения ее значений (адаптогены, ингибиторы радикальных реакций, гормоны, антиметаболиты, производные нитрозоалкилмочевины и др.)^{65, 71, 86, 87, 90, 95–99}.

Возможность использования этих соединений для лечения тех или иных заболеваний связана с характером влияния препаратов на АОА. Если патологический процесс протекает на пониженном уровне АОА, то соединения самой разной природы, увеличивающие антиокислительную активность, оказывают защитное действие, которое тем выше, чем сильнее они увеличивают АОА⁸⁹. В то же время для процессов, протекающих на повышенном уровне АОА, эффективны препараты, ее понижающие^{71, 89, 90, 95}. Например, все противоопухолевые препараты уменьшают величину АОА, и степень торможения опухолевого роста тем больше, чем сильнее и чем на более длительное время они снижают величину АОА^{89, 90}.

Наиболее ярко демонстрируется связь между влиянием препарата на АОА и на течение того или иного патологического процесса при исследовании препаратов, которые могут как увеличивать, так и уменьшать величину АОА (в зависимости от дозы введения), или же когда вводится один и тот же препарат в разные моменты развития процесса, протекающего со стадийным изменением АОА.

Как указывалось выше, введение ингибиторов в малых дозах приводит к повышению антиокислительной активности липидов и к последующему возвращению ее к норме, в больших — к повышению, а затем падению АОА ниже значений, характерных для нормы. С этими свойствами ингибиторов связаны особенности действия синтетических ингибиторов при лечении ими разнообразных патологических состояний организма. Так, установлено, что радиозащитные свойства ингибитора увеличиваются с дозой вводимого ингибитора, достигают максимума при некоторой оптимальной дозе ($C_{\text{опт}}$) и затем уменьшаются. При некоторой негативной дозе ингибитора ($C_{\text{нег}}$) наблюдается отсутствие эффекта, а с дальнейшим увеличением количества антиоксиданта — переход от защитных к сенсибилизирующими свойствам ингибиторов^{74, 100–102}. Подобное действие обнаруживается при введении ингибиторов как до, так и после облучения¹⁰³. Величина $C_{\text{опт}}$ — это максимальное количество препарата, при котором не наблюдается уменьшения антиокислительной активности липидов ниже нормы^{66, 74}.

Обнаружено такое же двойственное действие на рост опухолей: малые дозы ингибитора ускоряют, большие — тормозят развитие опухоли. Ускоряющее рост опухоли действие проявляется в диапазоне доз, меньших $C_{\text{опт}}$ ^{86, 89}, противоопухолевое — для доз, больших $C_{\text{опт}}$ ^{68, 68, 88, 89}. Поскольку влияние на опухолевый рост тем сильнее, чем значительнее ингибиторы понижают АОА, для каждого препарата существует обратная зависимость между противоопухолевыми и радиозащитными свойствами^{104–106}. Противоопухолевое действие эквимолярных доз препаратов тем сильнее, чем ниже величина $C_{\text{опт}}$ этих ингиби-

торов¹⁰⁴. В диапазоне доз от $C_{\text{опт}}$ до $C_{\text{нег}}$ ингибиторы рационально применять для радиотерапии опухолей¹⁰⁶.

На основании данных о закономерностях изменения АОА при опухолевом росте, облучении и введении ингибиторов, было предсказано, а затем экспериментально подтверждено¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ существование четырех областей различного влияния на опухоль и организм животного-опухоленосителя совместного применения ингибиторов радикальных процессов и облучения. I область доз ингибиторов и облучения — это область, в которой препарат защищает от действия облучения и животных, и опухоль; II область, где препарат усиливает действие облучения и на организм, и на опухоль; III — где препарат защищает опухоль, но сенсибилизирует к облучению организм; и, наконец, IV — область, в которой препарат усиливает действие облучения на опухоль и одновременно защищает организм¹⁰⁸.

Имеющиеся в литературе данные по вопросу об антиканцерогенном действии антиоксидантов — ингибиторов радикальных процессов, крайне противоречивы. Показано, что антиоксиданты, как природные (витамин Е), так и синтетические, могут обладать замедляющим возникновение опухолей действием^{93, 94, 110-117}, не обнаруживать никакого эффекта¹¹⁸⁻¹²⁰, и «промотировать» канцерогенез¹²¹⁻¹²³.

Поскольку в процессе индукции опухолей имеются стадии понижения и повышения АОА, то можно было ожидать различных эффектов от введения ингибиторов в разных дозах и на разных стадиях канцерогенеза. Действительно, введение ингибитора из класса экранированных фенолов в дозе, только увеличивающей АОА, в начальный период канцерогенеза приводило к задержке возникновения опухолей и уменьшению процента их появления. Если же вводить то же количество препарата на стадии повышения АОА, то опухоли появляются раньше. Обратная картина наблюдается в случае введения больших доз ингибиторов, вызывающих уменьшение АОА¹²⁴. При рассмотрении с этих позиций расхождения в литературных данных не являются неожиданными.

Одним из важных аспектов использования ингибиторов является применение их для защиты организма при стрессе, течение которого происходит с уменьшением АОА. Синтетические ингибиторы в дозах, увеличивающих АОА, обладают антистрессовым действием и защищают животных от гипероксии⁷⁹, бензольного отравления⁷⁸, холодового стресса^{77, 78}. Введение ингибиторов в дозах, уменьшающих АОА, приводит к усилиению действия стрессорного агента⁷⁸. Большое число работ посвящено защитным свойствам токоферола при отравлении четыреххлористым углеродом и интоксикации озоном. Обзор этих работ дается в¹²⁵.

В работе⁸³ показано, что при экспериментальной ишемии почки происходит уменьшение АОА липидов, и ингибиторы в дозах, увеличивающих АОА, обладают противоишемическим действием, существенно продлевая время жизни животных.

Важными свойствами ингибиторов, открывающими новые области для их применения (например, при трансплантации и пересадке органов и тканей), является их способность направленно влиять на скорость клеточного размножения. Ингибиторы в малых дозах ускоряют размножение клеток как в процессе reparативной регенерации⁹¹, так и при введении интактным животным, увеличивая уровень пролиферативной активности клеток их органов¹²⁶. В дозах, уменьшающих АОА, ингибиторы тормозят процессы клеточного размножения. В свете изложенных фактов понятна целесообразность использования ингибиторов как геропротекторов¹²⁷.

Хотя мы остановились не на всех аспектах применения ингибиторов радикальных процессов, уже из приведенных выше данных видны основные черты антиоксидантотерапии:

1. Ингибиторы-антиоксиданты могут быть применены для лечения заболеваний, протекающих на пониженном уровне АОА. Препараты тем эффективнее, чем выше АОА при их введении.

2. Ингибиторы могут быть использованы и для торможения процессов, протекающих с увеличением АОА. Тормозящее действие проявляется лишь для доз ингибиторов, уменьшающих антиокислительную активность.

3. В зависимости от дозы, способа и времени введения возможно обращение эффекта при применении ингибитора. С этим, по-видимому, связаны противоречивые сведения о лечебном действии препаратов из этого класса.

4. Между различными сторонами биологического действия антиоксидантов существует закономерная связь и обнаружена зависимость эффективности от физико-химических констант препаратов как ингибиторов. Это позволяет считать антиоксидантные свойства причиной широкого спектра биологического действия ингибиторов радикальных процессов. Кроме того, это является основанием производить первичный отбор антиоксидантов на физико-химических моделях и давать рекомендации для синтеза ингибиторов, наиболее эффективных в той или другой области применения.

IV. РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ В СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ МЕМБРАН

Возникает вопрос о причинах существенной роли изменения АОА в развитии патологического процесса и о том, на чем основано лечебное действие препаратов, нормализующих АОА.

Как известно, липиды наряду с белками являются важнейшими компонентами мембран. Если предположить, что антиокислительные свойства действительно важны для функционирования мембран, то должна существовать корреляция между изменением этих свойств в мембранах различных органелл и изменением их функции в зависимости от величины АОА.

В настоящее время наряду с исследованием широко известных регуляторных механизмов в клетке (таких, как репрессия — дерепрессия генов, блокировка — деблокировка генома, ингибирование и активация ферментативной активности аллостерическими эффекторами, регуляция с помощью вторичного посредника гормонов — ц-АМФ и др.) большое внимание уделяется изучению роли мембран в регуляции клеточного метаболизма. В последние годы появилось много экспериментальных подтверждений гипотезы Конева — Шанже о важной роли в переключении клеточного метаболизма кооперативных переходов в мембране^{128, 129}.

Рецепторная функция мембран, компартментализация, контактные свойства клеточных поверхностей, транспортная функция мембран — все эти стороны функциональной деятельности мембран могут рассматриваться как важнейшие регуляторные механизмы жизнедеятельности клетки. Хорошо известна связь структуры мембран с их функцией. Структурная организация в свою очередь тесно связана с физико-химическими свойствами основных компонент мембран — липидов и белков. Наличие антиоксидантов в липидной фазе мембран рассматривается рядом авторов как непременное условие поддержания структуры

мембранны, так как развитие перекисного окисления в липидах приводит к ее разрушению^{130, 131}. Существует предположение, что липидные антиоксиданты играют и собственную структурную роль в мембране¹³². В работе¹³³ изменения АОА липидов гомогената печени сопоставлены с изменениями АОА липидов различных клеточных фракций. Было обнаружено, что как в липидах ядер, так и в липидах микросом и митохондрий характер изменения АОА во всех изученных случаях практически одинаков с гомогенатом.

Доля АОА, приходящаяся на липиды тех или иных органелл, различна и меняется во времени, что позволяет предполагать перераспределение АОА между субклеточными фракциями. Момент достижения максимума АОА несколько сдвинут для разных фракций. Такие данные были получены при нормальном физиологическом изменении АОА — суточном ритме, при введении синтетического антиоксиданта, при восстановлении веса печени после частичной гепатэктомии, при действии облучения, при опухолевом росте. Таким образом, изменение АОА липидов органелл однотипно, хотя и различно по масштабу и времени.

Представляется важным рассмотреть, приводит ли изменение функциональной активности мембран к изменению антиокислительной активности их липидов. В работе¹³⁴ установлено, что при переходе клеток из стадии G₁ в стадию синтеза ДНК наблюдается резкое, носящее фазовый характер уменьшение антиокислительной активности липидов как в ядрах, так и во всем гомогенате. Сопоставление изменения функционального состояния митохондрий и АОА их липидов¹³³ также показало, что увеличение АОА приводит к увеличению дыхательного контроля и переводу митохондрий в наиболее отрегулированное состояние. Для микросомальных фракций обнаружено изменение функциональной активности в процессах, происходящих с изменением АОА¹³⁵.

Таким образом, увеличение или уменьшение АОА липидов гомогената приводит к закономерным однотипным изменениям АОА липидов мембран органелл и соответствующим полифункциональным перестройкам их метаболизма.

Обсуждая механизм влияния окислительных свободнорадикальных реакций в липидах на функционирование мембран, можно рассмотреть следующие варианты¹⁰:

1. Появление перекисных, полярных групп в липидах может приводить к изменению силы гидрофобных взаимодействий и оказывать влияние на липид-белковые связи в мембране.

2. Свободная валентность в липидных компонентах мембран может изменять прочность комплекса ферментов и других макромолекул, например ДНК с мембраной. В связи с этим даже незначительное изменение концентрации свободных радикалов может приводить к изменению клеточного метаболизма.

3. Изменение скорости окислительных превращений в липидах происходит взаимосвязанно с изменением состава липидов. В свою очередь известно, что фосфолипиды являются кофакторами и эффекторами ферментов, и изменение их относительного содержания может оказать существенное влияние на метаболизм.

4. Функционирование мембраны приводит к изменению ее конформации или сопровождается им. Структурные переходы в мембранах в свою очередь индуцируются конформационными и фазовыми переходами в белках или липидах. В связи с этим изменение физико-химических свойств липидов может приводить к изменению физико-химических свойств мембран и соответственно их функциональной активности.

Как указывалось выше, нами было обнаружено, что как на клеточном уровне, так и на уровне мембран в ответ на увеличение АОА состав липидов изменяется таким образом, что они становятся более легко окисляющимися. Поскольку окисленные формы липидов являются более полярными, можно было предполагать, что их образование является способом выхода липидов из мембраны и обновления их состава^{136, 137}. Тогда увеличение АОА должно приводить к замедлению выхода наиболее легко окисляющихся липидов. Результатом этого будет обогащение липидов мембран этими фракциями, что в свою очередь приведет к ускорению утилизации антиоксидантов.

В работе^{53, 138} было установлено, что вызванное введением синтетических антиоксидантов увеличение АОА приводит к увеличению относительного количества фосфолипидов и уменьшению холестерина. Среди фракций фосфолипидов также наблюдаются изменения. В случае повышения АОА липиды клеточных мембран печени обогащаются фосфатидилсерином, фосфатидилинозитом, фосфатидилэтаноламином — более легко окисляющимися фракциями фосфолипидов. Уменьшение АОА приводит к уменьшению и относительного количества этих фракций и к обогащению липидов сфингомиелином и фосфатидилхолином^{138, 139}. Таким образом, изменения скорости окислительных реакций в липидах и их состава взаимосвязаны в единой системе, обеспечивающей стационарность процесса окисления липидов.

Рассмотрим далее, к чему приводит изменение относительного состава фосфолипидов мембран. Как указывалось выше, изменение состава липидов мембран приводит к изменению их микровязкости и влияет на структурные перестройки в мембранах. Результатом этого является усиление или ослабление метаболической активности белков — ферментов, включенных в мембранны.

Для выяснения характера влияния АОА на структуру мембран изучали изменение состояния компонентов биомембран с использованием спиновых зондов, преимущественно локализующихся в липидной или белковой фазе мембран¹⁴⁰. Для исследования были взяты иминоксильные радикалы 2,2,6,6-тетраметил-4-каприлоилоксиперидин-1-оксил (I зонд) и 5,5-бензо-2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрапурокарболин-3-оксил (II зонд). I зонд преимущественно локализовался в липидных компонентах мембраны, а II — в белковых. Изучали влияние температуры на подвижность спиновых зондов в мембранах органелл (ядра, митохондрии) клеток органов интактных животных, и при введении препарата из класса синтетических антиоксидантов. При 27 и 40°С наблюдается общий конформационный переход в мембранах, выявляемый с помощью обоих зондов. Увеличение антиокислительной активности липидов введением антиоксиданта приводит к смещению конформационных переходов в область более низких температур. Интересно отметить, что микровязкость в липидах и белках мембран изменяется в противоположных направлениях: вращательная подвижность радикала в липидах увеличивается, а в белках — уменьшается. Экстремальное значение достигается в липидной фазе на 24 часа раньше, чем в белковой. Таким образом, введение антиоксиданта приводит к образованию более «жидкой» липидной компоненты и к более вязкой белковой.

Изменение антиокислительных свойств липидов мембран при опухолевом росте и действии облучения¹⁴⁰ также приводило к изменению микровязкости липидов и белков и условий структурных перестроек в мембране. Обнаруженные закономерности могут быть объяснены изменением состава липидов при этих процессах, так как известно, что изменение соотношения холестерин : фосфолипиды и относительного со-

става фосфолипидов приводит к изменению вязкости компонентов мембран и температуры фазовых переходов^{141, 142}.

Второй, не менее важной стороной, является влияние изменения состава липидов на соотношение скоростей тех ферментативных реакций, для которых эти липиды являются эффекторами или кофакторами.

Известно, что удаление фосфолипидов приводит к дезактивации ряда ферментов и потере ими чувствительности к тем или иным регуляторным агентам^{143, 144}. Добавление фосфолипидов и холестерина восстанавливает активность этих ферментов и чувствительность, причем реактивирующее действие часто специфически связано с добавлением конкретного фосфолипида. Так, например, реактивация β -гидроксибутиратдегидрогеназы осуществляется фосфатидилхолином^{145, 146}, реактивация аденилциклазы — фосфатидилинозитом¹⁴⁷, ФАД-зависимой малаттадегидрогеназы — кардиолипином¹⁴⁸. Добавление фосфатидилсерина к аденилциклазе вызывает восстановление ее чувствительности к глюкагону¹⁴⁹, а добавка фосфатидилинозита восстанавливает чувствительность к норадреналину¹⁵⁰. Весьма интересно, что фосфолипиды выступают в роли аллостерических эффекторов для многих регуляторных белков¹⁴³. Это не удивительно, поскольку большинство регуляторных белков являются белками с четвертичной структурой, обогащенными неполярными аминокислотами, для которых весьма характерны гидрофобные взаимодействия.

В связи с вышесказанным становится понятным, что изменение антиокислительной активности, приводящее к изменению состава липидов, приводит к изменению структурной вязкости липидов, липид-белковых связей в мембране и скорости тех ферментативных реакций, для которых фосфолипиды являются эффекторами. Благодаря этому изменение скорости окислительных реакций в липидах приводит к переходу клетки в новое метаболическое состояние, характеризующееся новыми соотношениями между скоростями тех или иных ферментативных реакций.

Влияние липидов на регуляторные белки позволяет объяснить возможность переключения клеточного метаболизма с одного пути на другой при изменении состава фосфолипидов. Приведем в качестве примера опыт с введением животным синтетического антиоксиданта, в результате чего в микросомах печени одновременно с увеличением антиокислительной активности увеличивается концентрация фосфатидилэтаноламина. Согласно модельным экспериментам¹⁵¹, добавление суммы фосфолипидов или отдельных компонентов приводит к реактивации или увеличению активности глюкозо-6-фосфатазы. Принципиально важно было установить возможность регуляции активности ферментов липидами *in vivo*. В нашей лаборатории Молочкиной и Джаяльбовой было обнаружено, что одновременно с увеличением концентрации фосфатидилэтаноламина в микросомах печени происходит увеличение активности глюкозо-6-фосфатазы. Подобная связь проявляется не только при введении антиоксиданта, но и при других процессах, сопровождающихся изменением АОА липидов и соответственно концентрации фосфатидилэтаноламина.

С таких же позиций можно объяснить роль липидов в регуляции скорости клеточной пролиферации. Как указывалось выше, увеличение АОА приводит к увеличению концентрации фосфатидилсерина и фосфатидилинозита, являющихся эффекторами для аденилциклазы. Влияние липидов на активность и чувствительность аденилциклазы — ферmenta, ответственного за образование ц-АМФ, дает возможность объяснить роль антиоксидантов в регуляции клеточной пролиферации на

молекулярно-биологическом уровне. В последнее время появились работы, в которых большое внимание уделяется изменению состава липидов в процессе синтеза ДНК. Предполагается, что фосфолипиды образуют комплексы с молекулой ДНК, изменяющие ее стабильность и существенные для инициации синтеза ДНК^{153, 154}. Кроме того, в опытах *in vivo* установлено влияние фосфолипидов на матричную активность гена и различие в количестве фосфолипидов в репрессированном и депрессированном гене¹⁵⁴. В работе¹⁵⁵ показано, что изменение антиокислительной активности и состава липидов ядер связано с изменением синтеза ДНК. Особенно существенно увеличение количества сфингомиэлина в липидах ядер на фоне резкого понижения АОА в начале синтеза ДНК.

Приведенные экспериментальные данные показывают, что изменение антиокислительных свойств липидов, вызванное как изменением количества собственных природных антиоксидантов, так и введением нетоксичных синтетических ингибиторов-антиоксидантов, существенно изменяет клеточный метаболизм. Важность изменения антиокислительных свойств связана с ролью в регуляции клеточного метаболизма мембран, функциональная активность которых изменяется при изменении физико-химических характеристик и состава компонентов мембран.

В связи со всем вышеизложенным синтетические ингибиторы-антиоксиданты целесообразно применять для направленного воздействия на разнообразные процессы, протекающие с изменением антиокислительной активности липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Б. Бурлакова, Б. Г. Дзантиев, Г. Б. Сергеев, Н. М. Эмануэль, В сб. Биохимические и физико-химические основы биологического действия радиации, Изд-во МГУ, М., 1957, стр. 10.
2. Н. М. Эмануэль, В сб. Первичные механизмы биологического действия ионизирующих излучений, Тр. МОИП, VII, «Наука», М., 1963, стр. 73.
3. F. Porza, G. Verza, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 36, 1120 (1960).
4. H. Ershoff, C. W. Steers, Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 104, 274 (1960).
5. А. А. Городецкий, В. А. Барабой, В. П. Чернецкий, ДАН УССР, 12, 1635 (1960).
6. А. А. Городецкий, В. А. Барабой, В. П. Чернецкий, Радиобиология, 1, 781 (1961).
7. R. Huber, E. Schrober, Strahlentherapie, 119, 308 (1962).
8. Р. Б. Стрелков, Л. Ф. Семенов, Радиобиология, 6, 578 (1966).
9. Е. Б. Бурлакова, Н. М. Дзюба, Н. П. Пальмина, Биофизика, 10, 766 (1965).
10. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте, «Наука», М., 1975.
11. International conference of vitamin E and its role in cellular metabolism, Ann. N.—Y., Acad. Sci., 203 (1972).
12. A. L. Tappel, Vitamins, Hormones, 20, 493 (1962).
13. H. S. Olcott, O. H. Emerson, J. Am. Chem. Soc., 99, 1008 (1937).
14. H. S. Olcott, J. Van der Veen, Lipids, 3, 331 (1968).
15. C. H. Lea, J. Ward, J. Sci. Food Agric., 10, 537 (1959).
16. C. H. Lea, Там же, 11, 212 (1960).
17. E. L. Hove, L. Hove, J. Biol. Chem., 156, 623 (1944).
18. H. P. Kaufmann, H. Gartoff, Fette, Seifen, Anstrichmittel, 63, 339 (1961).
19. H. P. Kaufmann, H. Gartoff, K. G. Vekunde, Там же, 64, 309 (1962).
20. L. A. Witting, Lipids, 2, 109 (1967).
21. L. A. Witting, Arch. Biochem. and Biophys., 129, 142 (1969).
22. H. H. Lips, J. Am. Oil Chem. Soc., 34, 513 (1957).
23. J. Green, A. T. Diplock, J. Bunyan, D. McHole, J. R. Muthy, Brit. J. Nutr., 21, 69 (1969).
24. A. T. Diplock, M. A. Cowthorne, E. A. Murrell, J. Green, J. Bunyan, Brit. J. Nutr., 22, 465 (1968).
25. W. A. Skinner, Lipids, 5, 134 (1970).
26. W. A. Skinner, R. M. Parkhurst, Там же, 6, 240 (1971).
27. C. Kanno, M. Hayashi, K. Yamauchi, F. Tsugo, Arch. Biol. Chem., 39, 873 (1970).

28. C. Kanno, K. Yamaichi, T. Tsugo, Там же, 34, 1632 (1970).
29. C. A. Аристархова, Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова, Изв. АН СССР, ОХН, 1965, 1483.
30. C. A. Аристархова, Н. Г. Храпова. В сб. Биоантиокислители, «Наука», М., 1975, стр. 196.
31. Е. Т. Денисов, Константы скорости гомолитических жидкофазных реакций, «Наука», М., 1971.
32. Н. Г. Храпова, В сб. Витамины, № 8, «Наукова думка», Київ, 1975, стр. 22.
33. F. W. Knapp, A. L. Tappel, J. Am. Oil Chem. Soc., 38, 151 (1961).
34. C. A. Аристархова, Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова, Биофизика, 18, 857 (1973).
35. C. A. Аристархова, Е. Б. Бурлакова, Е. Н. Кухтина, Н. Г. Храпова, И. К. Сарычева, Р. П. Евстигнеева, Вопросы питания, 1974, 34.
36. Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова, В сб. Теория и практика жидкофазного окисления, «Наука», М., 1974, стр. 244.
37. Е. Т. Денисов, Усп. химии, 42, 362 (1973).
38. Е. Т. Денисов, Н. М. Эмануэль, Кинетика и катализ, 14, 824 (1973).
39. Ю. М. Петрусевич, В сб. Биоантиоксиданты, «Наука», М., 1975, стр. 247.
40. Е. Б. Бурлакова, Ю. А. Заславский, С. Ф. Терехова, Н. Г. Храпова, ДАН (в печати).
41. Г. И. Самохвалов, Е. А. Обольникова, Усп. химии, 34, 1012 (1967).
42. A. Mellors, A. L. Tappel, J. Biol. Chem., 241, 4353 (1966).
43. A. Mellors, A. L. Tappel, Lipids, 1, 282 (1966).
44. E. H. Gruger, A. L. Tappel, Там же, 5, 332 (1970).
45. E. H. Gruger, A. L. Tappel, Там же, 6, 147 (1971).
46. E. Ware, P. Wisher, Exptl. Cell. Res., 10, 556 (1956).
47. Ю. А. Владимиров, П. В. Сергеев, Р. Д. Сейфулла, Ю. М. Руднев, Молек. биол., 7, 247 (1973).
48. Ю. М. Петрусевич, Г. В. Коссова, О. Р. Колъс, В кн. Сверхслабые свечения в биологии, «Наука», М., 1972, стр. 133.
49. Н. М. Эмануэль, Ю. Н. Лясковская, Торможение процессов окисления жиров, Пищепромиздат, М., 1961.
50. M. S. Olcott, E. J. Kuta, Nature, 183, 1812 (1959).
51. J. T. Weil, J. Van der Veen, H. S. Olcott, Там же, 219, 168 (1968).
52. С. Ф. Терехова, А. В. Алесенко, Е. Б. Бурлакова, Тезисы докладов IV Междунар. биофиз. конгресса, т. 2, М., 1972, стр. 74.
53. Н. Т. Алешина, Е. Б. Бурлакова, С. Ф. Терехова, Вопр. Мед. Химии, (в печати).
54. O. Hellinger, H. Hensingher, O. Hug, Biophysik, 6, 193 (1970).
55. Г. Д. Тирзит, Б. В. Крустиня, Рефераты научных сообщений, III Всесоюзн. Биохим. съезда, т. 2, Рига, 1974, стр. 153.
56. E. E. Edwin, A. T. Diplock, J. Bunyan, J. Green, Biochem. J., 79, 91 (1961).
57. С. А. Аристархова, Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова, Биофизика, 19, 688 (1974).
58. С. А. Аристархова, Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова, В сб. Липиды в организме животных и человека, «Наука», М., 1974, стр. 20.
59. С. А. Аристархова, Е. Б. Бурлакова, В сб. Материалы по биохимии витамина Е и селена и их применение в медицине и животноводстве, «Наукова думка», Київ, 1973, стр. 9.
60. A. S. Csallany, H. H. Draper, Arch. Bioch. and Biophys., 92, 462 (1961).
61. H. Dam, H. Granados, Acta Physiol. Scand., 10, 162 (1945).
62. H. Dam, J. Kruse, J. Prange, E. Sondergaard, Там же, 22, 299 (1951).
63. B. Roslyn, S. Afin, in Advances in Lipid Research, Acad. Press, N. Y.—London, 1963.
64. С. А. Аристархова, Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова, В сб. Материалы по биохимии витамина Е и селена и их применение в медицине и животноводстве, «Наукова думка», Київ, 1973, стр. 22.
65. Е. Б. Бурлакова, С. А. Буробина, Н. Г. Храпова, ДАН, 200, 461 (1971).
66. Е. Б. Бурлакова, Н. М. Дзюба, Н. П. Пальмина, Н. М. Эмануэль, Там же, 163, 278 (1965).
67. Е. Б. Бурлакова, Н. М. Дзюба, Н. П. Пальмина, Свободнорадикальные процессы в биологических системах, Тр. МОИП, «Наука», М., 1966, стр. 202.
68. Е. Б. Бурлакова, Н. П. Пальмина, Биофизика, 11, 54 (1966).
69. Е. Б. Бурлакова, Тр. IV Междунар. биофиз. конгресса, доклады симпозиумов, Пущино, т. 3, 1975, стр. 41.
70. Биоантиокислители, «Наука», М., 1975 (ред. И. И. Иванов).
71. А. В. Алесенко, Е. Б. Бурлакова, Н. М. Дзюба, Л. В. Слепухина, Н. М. Эмануэль, Радиobiология, 4, 718 (1966).
72. А. И. Журавлев, В сб. Роль перекисей и кислорода в начальных стадиях радиобиологического эффекта, Изд-во АН СССР, М., 1960, стр. 56.
73. А. С. Архипов, Ю. П. Козлов, Е. В. Бурлакова, Радиobiология, 7, 623 (1967).
74. Е. Б. Бурлакова, Н. М. Дзюба, Биофизика, 11, 54 (1966).

75. Н. П. Пальмина, Радиобиология, 12, 737 (1972).
76. Свободнорадикальные состояния и их роль при лучевом поражении и злокачественном росте, М., 1971.
77. Е. Б. Бурлакова, В сб. Физико-химические механизмы злокачественного роста, «Наука», М., 1970, стр. 9.
78. А. В. Слепухина, Автореферат канд. диссерт., М., ИХФ АН СССР.
79. Е. Я. Каплан, Е. Б. Бурлакова, Л. В. Слепухина, Тезисы конф. Использование влияния повышенного действия кислорода на организм, Ростов, 1970, стр. 42.
80. А. Л. Шепелев, О. И. Пустовойтова, Л. В. Беликова. Рефераты научных сообщений III Всесоюзн. биохим. съезда, т. 1, Рига, 1974, стр. 165.
81. Б. В. Леонов, М. А. Ломова, И. А. Рудаков, Радиобиология, 3, 518 (1963).
82. Е. Б. Бурлакова, Е. М. Молочкина, Н. П. Пальмина, Тр. IX Международн. конгресса геронтологов, т. 3, Киев, 1972, стр. 842.
83. А. В. Алесенко, М. В. Биленко, Е. Б. Бурлакова, А. А. Мольнар, В. Н. Перекрест, Л. Н. Шеленкова, Бюлл. эксп. биол. и мед., (в печати).
84. Н. И. Иванов, Б. Н. Тарусов, В сб. Физико-химические механизмы злокачественного роста, «Наука», М., 112 (1970).
85. Н. П. Пальмина, Автореферат канд. диссерт., М., ИХФ АН СССР, 1968.
86. Е. Б. Бурлакова, Н. И. Дубинская, Е. В. Коперина, Н. П. Пальмина, Биофизика, 11, 1008 (1966).
87. Е. Б. Бурлакова, Н. П. Пальмина, Там же, 12, 1032 (1967).
88. Н. П. Пальмина, Е. Б. Бурлакова, Там же, 18, 166 (1973).
89. Н. П. Пальмина, Е. Б. Бурлакова, В сб. Физико-химические механизмы злокачественного роста, «Наука», М., 1970, стр. 185.
90. Н. П. Пальмина, Е. Б. Бурлакова, В сб. Актуальные вопросы современной онкологии, Изд-во МГУ, М., вып. 3, 1973, стр. 86.
91. Е. Б. Бурлакова, Н. П. Пальмина, Н. И. Ружинская, Изв. АН СССР, сер. биол., 1971, 134.
92. Е. Б. Бурлакова, Е. М. Молочкина, Биофизика, 18, 293 (1973).
93. Е. М. Молочкина, Н. Б. Кальнова, В сб. Физико-химические механизмы злокачественного роста, «Наука», М., 1970, стр. 173.
94. Е. Б. Бурлакова, Е. М. Молочкина, Биофизика, 13, 443 (1968).
95. Н. М. Эмануэль, В сб. Химическая кинетика и цепные реакции, «Наука», М., 1966, стр. 531.
96. Е. Б. Бурлакова, В сб. Физико-химические механизмы авторегуляции, «Наука», М., 1968, стр. 15.
97. Е. А. Баглей, Автореферат, канд. диссерт., Киев, 1968.
98. А. В. Алесенко, Е. Б. Бурлакова, В сб. Физико-химические механизмы злокачественного роста, «Наука», М., 1970, стр. 5.
99. Е. Б. Бурлакова, Н. П. Пальмина, Биофизика, 18, 166 (1973).
100. Е. Б. Бурлакова, В. Д. Гаинцева, Л. В. Слепухина, Н. Г. Храпова, Н. М. Эмануэль, ДАН, 155, 1398 (1964).
101. Н. М. Эмануэль, Е. Б. Бурлакова, К. Е. Круглякова, И. И. Сапежинский, Изв. АН СССР, 1966, 182.
102. Н. М. Эмануэль, И. И. Пелевина, Г. А. Афанасьев, Л. П. Липчина, Е. Б. Бурлакова, В сб. Вопросы тканевой радиочувствительности, «Наука», КазССР, Алма-Ата, 1971, стр. 116.
103. Е. Б. Бурлакова, Н. М. Дзюба, Л. В. Слепухина, Н. М. Эмануэль, Там же, стр. 129.
104. Е. Б. Бурлакова, В. Д. Гаинцева, Л. В. Слепухина, Н. Г. Храпова, Н. М. Эмануэль, ДАН, 164, 934 (1965).
105. Е. Б. Бурлакова, В. Д. Гаинцева, Н. М. Эмануэль, Изв. АН СССР, сер. биол., 1966, 511.
106. Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова, В. Н. Штолько, Н. М. Эмануэль, ДАН, 169, 688 (1966).
107. Е. Б. Бурлакова, В. Д. Гаинцева, Изв. АН СССР, сер. биол., 1971, 764.
108. Е. Б. Бурлакова, В. Д. Гаинцева, Н. П. Пальмин, ДАН, 213, 1451 (1973).
109. Н. П. Пальмина, В. Д. Гаинцева, Е. Б. Бурлакова, В сб. Радиочувствительность нормальной и опухолевой ткани, Алма-Ата, 1974, стр. 82.
110. О. С. Франкфорт, Л. П. Липчина, Т. В. Бунто, Н. М. Эмануэль, Бюлл. экспер. биол. и мед., 8, 86 (1967).
111. E. Bonmassar, R. Dallavalle, G. Giuliani, Arch. Ital. Pathol. clin. Tumori, 11, 245 (1968).
112. S. L. Haber, R. W. Wissler, Proc. Soc., Exp. Biol., Med., 111, 774 (1962).
113. W. G. Jaffe, Exp. Med. Surg., 4, 278 (1946).
114. R. J. Shamberger, G. Rudolph, Experimentia, 22, 116 (1966).
115. L. W. Wattenberg, J. Nat. Cancer Inst., 48, 1425 (1972).
116. L. W. Wattenberg, Fed. Proc., 31, 633 (1972).
117. L. W. Wattenberg, J. Nat. Cancer Inst., 50, 6, 1541 (1973).
118. A. T. Cameron, S. Meltzer, Am. J. Cancer, 30, 55 (1937).

119. S. S. Epstein, S. Joshi, J. Andre, J. Forsyth, P. N. Mantel, *Life Sciences*, **6**, 225 (1967).
120. A. Haddow, H. Russel, *Am. J. Cancer*, **29**, 363 (1937).
121. М. Я. Губергриц, У. Э. Кирко, *Вопр. онкол.*, **16**, 8, 96 (1970).
122. R. K. Boutwell, D. K. Bosch, *Cancer Res.*, **19**, 413 (1953).
123. L. G. Lowntree, A. Stenberg, G. M. Dorrance, E. F. Ciceone, *Am. J. Cancer*, **31**, 359 (1937).
124. Е. Б. Бурлакова, Е. М. Молочкина, *Вопр. онкол.*, **20**, 62 (1974).
125. И. И. Иванов, М. Н. Мерзляк, Б. Н. Тарусов, В сб. *Биоантокислители*, Тр. МОИП, т. 52, «Наука», М., 1975, стр. 30.
126. А. В. Алексенко, Е. Б. Бурлакова, Н. И. Дубинская, В сб. *Свободнорадикальные состояния и их роль при лучевом поражении и злокачественном росте*, М., 1971, стр. 5.
127. Л. К. Обухова, *Усп. химии*, **44**, 1911, 1975.
128. С. В. Конев, С. Л. Аксенцев, Е. А. Черницкий, *Кооперативные переходы белков в клетке*, «Наука и техника», Минск, 1970.
129. J. P. Changeux, J. Tiery, Y. Tung, C. Kittel, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **57**, 35 (1967).
130. Ю. П. Козлов, В. С. Данилов, В. Е. Каган, М. В. Ситковский, *Свободнорадикальное окисление липидов в биологических мембранах*, Изд-во МГУ, М., 1972.
131. A. L. Tappel, *Fed. Proc.*, **32**, 1870 (1973).
132. W. B. Seufert, G. Beacheshe, M. Belanger, *BBA*, **211**, 356 (1970).
133. A. V. Alesenko, G. V. Archypova, E. B. Burlakova, V. N. Gobety, S. F. Terechova, 9th Internat. Congress Biochem. Stockholm, Abstr. Book, Stockholm, 1973, p. 407.
134. А. В. Алексенко, Е. Б. Бурлакова, *ДАН*, **207**, 1471 (1972).
135. Е. М. Молочкина, Е. Б. Бурлакова, М. И. Дрхальябова, Н. Р. Палмина, Б. Ф. Синков, in Abst. of Papers on the 12th World Congress of the Inter. Soc. for Fat. Res. Milan, 1974, p. 154.
136. Е. Б. Бурлакова, Тезисы симп. докладов III Всесоюз. биохим. съезда, Рига, 1974, стр. 184.
137. Е. Б. Burlakova, in Abst. of Papers on the 12th World Congres of the Intern. Soc. for Fat. Res., Milan, 1974, p. 155.
138. Г. В. Архипова, Е. Б. Бурлакова, *Радиобиология*, **14**, 828 (1974).
139. Г. В. Архипова, Л. Н. Шишикина, Информ. бюлл., *Радиобиология*, 1975, в печати.
140. А. Н. Голощапов, Е. Б. Бурлакова, Ю. А. Заславский, Н. С. Кириллов, В сб. *Структурная лабильность мембран и ее роль в регуляции функциональной активности клеток*, Минск, 1974, стр. 25.
141. E. Oldfield, D. Chapman, *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **43**, 610 (1971).
142. P. Overahl, H. Träuble, *Biochemistry*, **12**, 2625 (1973).
143. R. Coleman, *Biochim. et Biophys. Acta*, **300**, 1 (1973).
144. D. Zakim, *J. Biol. Chem.*, **245**, 4953 (1970).
145. B. Fleischer, A. Casu, B. Fleisher, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **24**, 189 (1966).
146. А. Н. Голощапов, Е. Б. Бурлакова, Ю. А. Заславский, Н. С. Кириллов, В сб.
147. A. Rethy, V. Tommosi, A. Trevisiani, *Arch. Biochem. Biophys.*, **147**, 36 (1971).
148. J. Tobari, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **15**, 50 (1969).
149. G. S. Levey, Там же, **43**, 108 (1971).
150. G. S. Levey, *J. Biol. Chem.*, **246**, 7405 (1971).
151. S. M. Dutiera, W. L. Byrne, M. C. Ganoza, Там же, **243**, 2216 (1968).
152. F. A. Manzolli, J. H. Muchmore, B. Bonora, S. Capitant, S. Bartoli, *Biochim. et Biophys. Acta*, **340**, 1 (1974).
153. F. A. Manzolli, J. H. Muchmore, B. Bonora, A. Sabioni, S. Stefanini, *277*, 251 (1972).
154. H. G. Rose, J. H. Frenster, Там же, **106**, 577 (1965).
155. A. V. Alesenko, in Abst. of papers on the 12th World Congress of the Int. Soc. for Fat. Res., Milan, 1974, p. 154.

Ин-т химической физики
АН СССР, Москва