

Российская академия наук. Сибирское отделение
Государственная публичная научно-техническая библиотека
Новосибирский институт органической химии

Серия "Экология"
Издается с 1989 г.
Выпуск 46

**И.В. Сорокина, А.П. Крысин, Т.Б. Хлебникова,
В.С. Кобрин, Л.Н. Попова**

**РОЛЬ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ
В ПОВЫШЕНИИ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ
СИСТЕМ К СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОМУ
ОКИСЛЕНИЮ**

Аналитический обзор

Новосибирск, 1997

ББК Е081.4

Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободно-радикальному окислению: Аналит. обзор / И.В. Сорокина, А.П. Крысин, Т.Б. Хлебникова, В.С. Кобрин, Л.Н. Попова; СО РАН; ГПНТБ, Новосибир. ин-т орган. химии. - Новосибирск, 1997. - 68 с. (Сер. "Экология". Вып. 46).

В представленном обзоре обобщены публикации, касающиеся некоторых аспектов применения и биологической роли природных и синтетических фенольных антиоксидантов. Рассмотрен мировой опыт их использования в качестве пищевых добавок. Показано место фенольных соединений в системе антиоксидантной защиты организма, раскрыты механизмы реализации адаптогенного действия и роль фенольных антиоксидантов в предотвращении стрессорных повреждений клеток и тканей.

Новизной подхода является рассмотрение проблем ингибирования окисления в условиях действия на систему различных внешних воздействий, обусловленных неблагоприятными экологическими факторами. Подчеркнуто значение фенольных антиокислителей как универсальных агентов, повышающих устойчивость органических систем с различным антиоксидантным статусом. Актуальность внедрения фенольных антиоксидантов рассмотрена с позиций требований концепции устойчивого развития.

Обзор предназначен для широкого круга специалистов, занимающихся проблемами ингибирования процессов свободно-радикального окисления, протекающих в органических средах. Он также может представить интерес для преподавателей и студентов, специализирующихся в различных направлениях биохимии, экологии и медицины.

Ответственный редактор к.х.н. В.С. Кобрин

Рецензент д.х.н. В.И. Овчаренко

Обзор подготовлен к печати к.п.н. О.Л. Лаврик

Н.И. Коноваловой

ISBN 5-7623-1083-3

© Государственная публичная
научно-техническая библиотека
Сибирского отделения
Российской академии наук
(ГПНТБ СО РАН), 1997

Авторы посвящают свою работу светлой памяти академика В.А. Коптюга, внесшему большой вклад в разработку и пропаганду концепции устойчивого развития, и проявлявшему неизменный интерес и поддержку научного направления, связанного с разработкой и внедрением нового поколения фенольных антиоксидантов.

ВВЕДЕНИЕ

Современное развитие мировой цивилизации характеризуется непрерывным ростом численности населения, увеличением производства продуктов питания, темпов индустриализации, потребления ресурсов, загрязнения окружающей среды. Анализ тенденций мирового развития, содержащийся в известном докладе Римскому клубу “Пределы роста” (1972 г.) [1], привел его авторов к выводу о том, что главной причиной подобного роста является неконтролируемый прирост численности человеческой популяции, который, в свою очередь, стимулирует увеличение объемов промышленного производства. Экономический рост, как цель развития, был и до сих пор остается главным приоритетом общества как в слаборазвитых странах, рассматривающих его как средство преодоления собственной нищеты, так и в развитых, чьим идеалом стало “общество потребления”.

Экономический рост породил невиданное в мире движение материальных потоков природных ресурсов и энергии и вызвал глубокие антропогенные изменения планетарного характера, в том числе преобразование земного ландшафта, климата, видового состава и т. д. Одновременно с увеличением потока ресурсов, требуемых для индустриальной экономики, нарастал и поток загрязнений, образующихся в виде отходов производства и потребления, а также в виде тепла. Современную модель развития можно представить “как поток материалов и энергии от планетарных источников через экономику к планетарным стокам, где накапливаются отходы и загрязнения” [2]. Однако любой материальный рост в конце концов достигает своих пределов. “Пределы роста мировой экономической системы - это пределы возможности планетарных источников обеспечивать потоки ресурсов, а стоков - поглощать загрязнения и отходы” [1, 2].

Главным условием устойчивого существования любой замкнутой системы, к которой можно отнести глобальную экосистему Земли, является динамическое равновесие всех ее элементов. Нарушение равновесия способствует переходу системы в состояние неустойчивости, которое характеризуется

разрывом связей, разрушением отдельных элементов или всей системы. Рассматривая перспективы мирового развития на основе имеющихся данных и компьютерных расчетов, ученые пришли к выводу, что современные темпы потребления ресурсов и роста объемов загрязнения уже превысили допустимые пределы устойчивости глобальной экосистемы, возможности которой в поддержании роста численности населения и промышленного производства практически исчерпаны [1, 2]. Дальнейшее увеличение нагрузки на биосферу приведет, по их мнению, к быстрому истощению ресурсной базы, и, следовательно, к сокращению потребления продовольствия, сырья и энергии, а продолжающееся увеличение объемов отходов и загрязнений сделает окружающую среду непригодной для жизни. Общество подошло к черте, за которой дальнейший бесконтрольный рост несет угрозу самому существованию человеческой цивилизации. Уже сегодня мы наблюдаем признаки надвигающегося кризиса: постепенное истощение минеральных ресурсов и грунтовых вод, отравление почв и лесов стойкими ядовитыми отходами, опустынивание сельскохозяйственных районов и т. д. Уровень загрязнений становится настолько высоким, что ставит под угрозу существование «важнейших жизнеобеспечивающих природных циклов, регулирующих климат, очистку воздуха и воды, регенерирующих биомассу, поддерживающих биологическое разнообразие» [2].

Осознание угрозы дальнейшему развитию человечества, которую несет нарушение баланса с природой, привело ученых и общественных деятелей к пониманию необходимости пересмотра политики и целей общественного развития, необходимости его гармонизации со средой обитания. Результатом такого подхода явилась разработка концепции устойчивого развития, закрепляющей принципы экономической и экологической стабильности, основанные на сознательном отказе от бездумного и бесконтрольного потребления ресурсов планеты в пользу разумного, сбалансированного и эффективного природопользования в интересах общественного прогресса.

Авторы концепции считают, что человечество пока еще сохраняет экономические и технологические предпосылки для создания устойчивого общества. Для этого надо сделать выбор в пользу разумного ограничения численности населения и материального потребления, экономической эффективности, а также разработки и внедрения ресурсосберегающих и экологически чистых технологий и передовых научно-технических достижений.

Переход человечества к устойчивому развитию потребует, прежде всего, решения следующих глобальных задач: обеспечения продуктами питания растущего населения, снижения потребления сырьевых ресурсов и энергии, улучшения состояния среды обитания и здоровья человека. Приоритет этих проблем был закреплен в «Повестке дня на XXI век» - итоговом документе, принятом представителями 170 стран на конференции ООН по окружающей среде и развитию в Рио-де-Жанейро (1992 г.) [3]. Для решения этих проблем было признано необходимым «уже в текущем столетии наращивать потенциал соответствующих фундаментальных и прикладных наук» [3]. В свете этих требований в предлагаемой работе сделана попытка осветить различные аспекты использования фенольных антиоксидантов - наиболее распространенных и универсальных антиокислителей, замедляющих порчу, старение органических материалов - в решении этих глобальных проблем.

Вклад фенольных антиоксидантов рассматривался авторами с позиций общности естественных физико-химических процессов, протекающих в различных природных объектах, а также единых механизмов антиоксидантного действия, уменьшающего неблагоприятное воздействие факторов внешней среды, которое усиливается в связи с общим экологическим кризисом. Ниже более подробно обсуждаются предлагаемые подходы к решению некоторых проблем устойчивого развития.

Как отмечается в “Повестке дня на XXI век”, решение продовольственной проблемы в соответствии с принципами устойчивого развития потребует наращивания производства продуктов питания и кормов не за счет экстенсивного роста сельскохозяйственного производства, а, прежде всего, путем повышения питательности растительной и животной продукции и снижения потерь в аграрном секторе [3]. Значительным резервом увеличения продовольственных ресурсов является снижение потерь от окислительной порчи пищевых продуктов на всем пути их движения от производителя к потребителю. Известно, что основная причина окисления пищевых систем - перекисное окисление липидов (ПОЛ), которое приводит к неблагоприятным изменениям качественных характеристик: вкуса, цвета, запаха, структуры, питательной ценности. Введение антиоксидантов, подавляющих деструкцию основных компонентов пищи (прежде всего ненасыщенных жирных кислот, аминокислот, витаминов и т. д.), эффективно решает проблему сохранения качества продовольствия. Антиоксидантные добавки к пищевым продуктам позволяют не только сохранять их органолептические свойства и предотвращать накопление вредных для здоровья свободно-радикальных продуктов окисления, но также и существенно продлевают сроки хранения, сберегая, тем самым, значительную часть сельскохозяйственной продукции.

Как уже отмечалось, характерной чертой любого индустриального общества является рост объемов потребляемых материалов и сопутствующий ему рост отходов на всем пути производства, эксплуатации и потребления [2]. Подсчитано, что тонне мусора, накапливающегося у потребителей, соответствуют 5 тонн отходов, образующихся на стадии изготовления продукции, и 20 тонн отходов на стадии извлечения ресурсов из недр [2]. Один из способов уменьшения количества отходов - увеличение сроков службы изделий. Это позволяет добиться значительной экономии сырья и энергии, что, с экономической точки зрения, более эффективно, чем, например, вторичная переработка, связанная с увеличением затрат на единицу продукции [2]. Введение антиоксидантов в материалы, прежде всего полимерные, позволяет не только увеличивать сроки эксплуатации изделий, но и улучшает многие потребительские свойства (прочность, эластичность, цвет, термостойкость и т. д.).

В связи с проблемами охраны здоровья и профилактики болезней населения в последнее время отмечен рост интереса к антиоксидантам, в том числе и фенольным. Нарастающий поток публикаций, посвященных различным аспектам взаимодействия прооксидантов и антиоксидантов, свидетельствует об огромном интересе к проблемам, связанным с природой и механизмом процессов окисления в химических и биологических системах и ролью антиоксидантов, как факторов, повышающих их устойчивость к не-

благоприятным воздействием. Установлено, что антиоксиданты обладают адаптогенными, иммуностимулирующими, противоопухолевыми, гепато- и кардиопротекторными свойствами. Замечено, что профилактическое применение антиоксидантов, особенно в экстремальных условиях (при стрессорных нагрузках), повышает общую резистентность организма к различным неблагоприятным факторам, в том числе и обусловленным экологическим состоянием окружающей среды. Создание лекарственных препаратов и пищевых добавок на основе антиоксидантов позволит снизить заболеваемость населения в экологически неблагоприятных районах и внесет существенный вклад в профилактику болезней цивилизации - атеросклероза, инфаркта миокарда, рака.

В представленной работе с позиций универсальности механизма свободно-радикального окисления в живой и неживой природе рассматриваются особенности перекисного окисления в органических объектах, имеющих различный антиоксидантный статус: полимерах, пищевых продуктах и живом организме. Синтетические полимеры, не имеющие собственных антиоксидантов, являются хорошей моделью безантиоксидантной системы, в которой беспрепятственно развиваются свободно-радикальные окислительные процессы (характеристика таким процессам дается в отдельной главе). Пищевые продукты относятся к системам, имеющим определенный запас антиоксидантов (зависящий от их содержания в сельскохозяйственном сырье, способа кулинарной обработки и т. д.), который постепенно расходуется на подавление самоокисления компонентов пищи. Наконец, живые организмы представляют собой сложноорганизованную систему, поддерживающую и регулирующую оптимальный уровень эндогенных функционально различных антиоксидантов.

Исходя из общих закономерностей перекисного окисления, рассмотренного в первой главе на примере наиболее простой полимерной системы, авторы показывают его особенности в пищевых системах и живом организме. Основное внимание уделяется рассмотрению взаимодействия фенольных антиоксидантов со структурными компонентами этих систем в зависимости от функционального состояния объекта и действующих на него сенсibilизаторов, к которым относятся химические и физические воздействия, в том числе возникающие или усиливающиеся в результате техногенного загрязнения окружающей среды.

Необходимо отметить, что проблема деструктивного влияния сенсibilизаторов на процессы перекисного окисления тесно связана с общей проблемой сохранения химической структуры любого органического объекта в условиях окислительной среды, какой является, например, атмосфера Земли или внутренняя среда организма. При непосредственном контакте с молекулярным кислородом в таких объектах легко возникают спонтанные процессы свободно-радикального окисления, затрагивающие весь спектр органических соединений, имеющих в своей структуре углерод-водородные связи и составляющих основу подавляющего большинства искусственных и природных материалов и живых организмов. Инициаторами окисления выступают молекулы, имеющие хромофорные группы - олефины, альдегиды, кетоны, ароматические соединения и т. д., - которые под действием факторов внешней

среды (ультрафиолетовое, световое и тепловое излучение, радиация) претерпевают энергетическую активацию, повышая восприимчивость системы к окислению. Катализаторами процесса становятся имеющиеся в системе ионы металлов (Fe, Cu, Mo, Co, Mg и др.). Особенностью таких реакций, часто протекающих в форме перекисного окисления, является то, что в нерегулируемых условиях они могут принимать цепной, автокаталитический характер, приводя к образованию и накоплению разнообразных вторичных продуктов, способных реагировать с любыми органическими субстратами. Именно эти реакционно-активные вторичные продукты окисления в результате последовательных превращений вызывают деструкцию химических и биологических молекул, приводящую к изменению функциональных и физических свойств объекта, нарушению его структуры, т. е. таким процессам, которые в совокупности определяются общим понятием “старения”. Антиоксиданты, вступая в химические реакции с радикальными и перекисными продуктами окисления, подавляют либо эффективно замедляют развитие свободно-радикальных процессов, вызывающих старение, при этом они могут действовать как восстанавливающие агенты, “уборщики” свободных радикалов, комплексообразователи для металлов переменной валентности, а также как тушители синглетного кислорода [4].

Анализ многочисленных публикаций, посвященных проблемам аутоокислительной деструкции органических субстратов, старению природных и синтетических материалов, включая живые организмы, привел авторов к выводу о том, что **необходимое условие устойчивости и долговечности любой органической системы, противостоящей неблагоприятным факторам внешней среды, - наличие в ней функционально различных антиоксидантов.** Этот вывод подтверждается результатами широких исследований, прежде всего Н.М. Эмануэля и его школы, раскрывающими закономерности протекания свободно-радикальных окислительных реакций, устанавливающими их всеобщий характер в живой и неживой природе, определяющими механизмы про- и антиоксидантного действия в модельных и живых системах. Отдельным направлением исследований явился поиск соединений с антиоксидантной активностью, изучение их физико-химических свойств, функциональной активности в различных химических средах.

С момента появления свободного кислорода в атмосфере Земли для каждого органического объекта чрезвычайно важной стала проблема сохранения своей целостности и качественного своеобразия в условиях агрессивной окислительной среды. Поэтому антиоксиданты, как соединения поддерживающие устойчивость к самоокислению, широко распространены в природных объектах, в том числе в растительном и животном мире. Большинство природных антиоксидантов являются фенольными соединениями, к которым относятся функционально замещенные фенолы и полифенолы, флавоноиды, токоферолы, производные оксикоричных кислот и т. д. [5]. Основная часть фенольных антиоксидантов имеет растительное происхождение, однако они являются и незаменимыми компонентами организма животных и человека, поступая в основном с растительной пищей. Важным шагом вперед на пути понимания роли антиоксидантов в природе явилось открытие у живых организмов собственных сложных систем антиоксидантной защиты. Эти системы,

сложившиеся в ходе эволюции, состоят из ферментов и биоантиоксидантов, сопряженно работающих под регулирующим контролем организма, который поддерживает необходимый для жизнедеятельности уровень биоантиоксидантов, восполняя их расход частично за счет эндогенного синтеза, частично - за счет поглощения из внешней среды (с пищей).

В отличие от живых саморегулирующихся систем, неживые органические системы, находящиеся под окисляющим воздействием внешней среды, в большей степени зависимы от исходного антиоксидантного статуса: чем меньше изначальный уровень антиоксидантов, тем быстрее наступает старение системы, особенно если в ней имеются проокислительные и легкоокисляющиеся компоненты. К таким гетерогенным системам относятся пищевые продукты, включающие легкоокисляемые ненасыщенные соединения (липиды, витамины, пигменты и др.) и сильные окислители (ферменты, металлы переменной валентности). Несмотря на то, что пища, получаемая из растительного и животного сырья, содержит некоторое количество присущих ему нативных антиоксидантов, их активность под влиянием хранения, кулинарной обработки быстро снижается, соответственно падает и устойчивость пищи к самоокислению. Развитию свободно-радикальных процессов способствуют неблагоприятные условия хранения (свободный доступ воздуха, свет, тепло), а также наличие контаминантов, действующих как химические сенсбилизаторы.

Еще в большей степени подвержены свободно-радикальному окислению синтетические органические материалы, изначально не содержащие антиоксидантов и потому быстро теряющие свои качественные характеристики, особенно в экстремальных условиях эксплуатации. Такие материалы особенно нуждаются в дополнительной антиоксидантной защите в виде добавок небольших количеств антиоксидантов.

Поиск соединений, замедляющих окисление создаваемых материалов и пищевых продуктов, привел к тому, что уже в начале XX века было известно свыше 500 природных и синтетических антиоксидантов, включая производные фенолов [6]. В настоящее время в мире сложился устойчивый рынок различных по назначению и химической структуре антиоксидантов, в котором фенольные антиоксиданты занимают отдельную нишу. Благодаря своей малой токсичности они находят применение прежде всего в материалах, контактирующих с человеком (в производстве медицинского оборудования, пищевых упаковок, детских игрушек и т. д.), а также в продуктах питания и кормах.

Практика введения антиоксидантов в пищевые продукты получила широкое распространение с 30-х годов. Наибольшее применение в качестве пищевых добавок нашли синтетические замещенные фенолы, обладающие рядом преимуществ с точки зрения пищевой технологии: высокой эффективностью антиоксидантного действия в различных системах, относительно высокой термической стабильностью, низкой токсичностью и дешевизной. Наиболее перспективными оказались производные 2,6-ди-третбутилфенола - бутилокситолуол (БОТ) и бутилоксианизол (БОА), которые с 50-х годов занимают лидирующее положение на рынке пищевых антиоксидантов. Крупнейшими производителями этих добавок являются фирмы США, Англии, Японии, Гер-

мании и Франции. В 1976 г. для нужд пищевой промышленности только в США было произведено 4 тыс. тонн БОТ [7]. Эта цифра показывает реальные масштабы использования фенольных антиоксидантов на рынке продуктов питания и является прямым отражением современных тенденций в пищевой промышленности. На этом фоне особенно нетерпимым выглядит отставание России, которая уступает промышленно развитым странам как по ассортименту используемых антиоксидантных добавок, так и по количеству и видам стабилизируемых продуктов. Поэтому авторы ставили перед собой задачу рассмотреть в общих чертах имеющийся в мире опыт использования фенольных антиоксидантов как пищевых добавок, отразить особенности их национального регламентирования в отдельных странах, показать на конкретных примерах эффективность отдельных фенольных антиоксидантов и синергических смесей на их основе в различных продуктах питания, жирах и маслах в зависимости от сроков и условий их хранения, а также способа кулинарной обработки. Как альтернативное решение проблемы предотвращения аутоокисления пищевых продуктов обсуждается введение антиоксидантов в упаковочные материалы, позволяющее снизить количество синтетических добавок в пищу.

Использование фенольных антиоксидантов для создания лекарственных препаратов до последнего времени носило ограниченный характер. Относительное распространение в клинической практике получили лишь α -токоферол ацетат (и его водорастворимые аналоги), дибунол (БОТ), гиполлипдемический препарат пробукол, некоторые растительные препараты. Отчасти такое положение связано с недостаточностью и фрагментарностью современных знаний о биологической роли фенольных соединений в организме, их участии в метаболических процессах, в поддержании антиоксидантного статуса в норме и при патологии. Несмотря на то, что в последнее время в этой области наметился несомненный прогресс, проблема взаимодействия фенольных антиоксидантов с живыми системами еще требует серьезного осмысления. Поэтому основное внимание в предлагаемой работе уделялось вопросам, связанным с ролью фенольных антиоксидантов в организме животных и человека как наиболее сложным и недостаточно изученным, несмотря на обилие публикаций за последние 10 - 15 лет.

В отдельной главе дается представление об особенностях процессов свободно-радикального перекисного окисления в организме, рассматриваемых на примере перекисного окисления липидов, обсуждается его роль как регулятора и повреждающего фактора клеточных мембран. Рассматриваются составные элементы и регулирующие роль физиологической антиоксидантной системы, связанная с поддержанием окислительно-восстановительного равновесия в организме. Показаны место и роль фенольных компонентов в системе антиоксидантной защиты, а также их взаимоотношения с другими членами антиоксидантной системы, в основе которых лежат донорно-акцепторные взаимодействия, необходимые для поддержки функциональной активности фенольных антиоксидантов. В рамках модели стресса показан вклад антиоксидантной системы в поддержание состояния неспецифической резистентности организма, в частности в повышении антиокислительной резистентности периферического звена - клеток и тканей - к повреждающему действию ПОЛ. Подробно разбираются механизмы

реализации адаптогенного действия фенольных антиоксидантов, основанные на модификации жирнокислотного состава мембран путем направленной регуляции перекисного окисления фосфолипидов. Рассматривается роль фенольных соединений в предотвращении стрессорных повреждений клеток и тканей, развивающихся в результате усиления процессов аутоокисления. Обсуждаются причины снижения функциональной активности антиоксидантной системы и развития в организме состояния ацидоза, приводящего к появлению свободно-радикальных патологий, указываются факторы, способствующие возникновению подобных неинфекционных болезней.

Рассмотренные примеры реализации защитного эффекта фенольных антиоксидантов в условиях воздействия на организм различных стрессорных раздражителей позволяют сделать вывод об универсальном характере адаптогенных свойств производных фенолов и перспективности их использования для поддержания антиоксидантного статуса организма во время стресса. Как пример успешного решения этой задачи рассматривается практика применения фенольных антиоксидантов при токсических поражениях печени, вызванных гепатотропными ядами, к которым относятся многие химические загрязнители окружающей среды.

Результаты научных экспериментов и клинической практики, положительный опыт применения антиоксидантов в полимерной, резинотехнической, пищевой, косметической промышленности свидетельствуют о широких перспективах использования этих соединений в интересах человека. В предлагаемой работе сделана попытка обобщения материалов, касающихся некоторых аспектов практического использования и биологической роли фенольных антиоксидантов, раскрывающая их значение как факторов, повышающих стабильность любых органических систем в условиях неблагоприятных воздействий среды, усиливающих под влиянием роста загрязнений, повышения общего радиационного фона, жесткого УФ-излучения и т. д. Актуальность такого подхода очевидна из-за нарастания кризисных тенденций в состоянии окружающей среды и здоровья населения, а также в связи с задачами, которые стоят перед наукой и практикой в соответствии с требованиями концепции устойчивого развития.

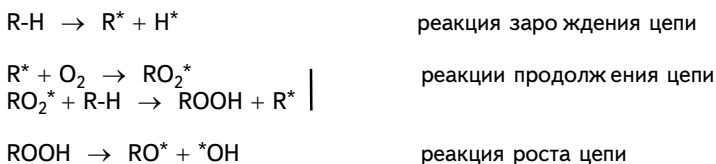
Авторы выражают благодарность доктору биологических наук А.М. Гончару за внимательное прочтение рукописи и сделанные ценные замечания, а также за интересные предложения, касающиеся дальнейшего развития данной тематики.

Глава 1. АНТИОКСИДАНТЫ И ОКСИДАНТЫ В ПРОЦЕССЕ ОКИСЛЕНИЯ КИСЛОРОДОМ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Взаимодействие кислорода с органическими веществами является одной из наиболее распространенных и хорошо изученных реакций, имеющей основополагающее значение для процессов жизни на Земле и широко используемой в человеческой практике. Продукты окислительных реакций, накапливающиеся в виде отходов жизнедеятельности и промышленных загрязнений, в большинстве своем - инициаторы или катализаторы процессов окисления.

Известно, что первая стадия в реакции кислорода с большинством органических соединений носит обратимый характер и сопровождается образованием лабильных комплексов, способных вновь разлагаться на кислород и исходные продукты. Это, в частности, имеет принципиально важное значение для биологических процессов. Устойчивыми продуктами такого взаимодействия могут быть перекиси и гидроперекиси, которым при определенных условиях также присуще свойство обратимости [8].

Образование гидроперекиси в углеводородном фрагменте органического соединения R-H под действием кислорода протекает по радикальному механизму, включающему стадии зарождения, продолжения и роста цепи окисления:



На первой стадии перекисного окисления происходит гомолитический разрыв связи C-H с образованием свободных радикалов. Энергия разрыва связи C-H (~ 340 кДж/моль) меньше, чем энергия фотонов солнечного света, имеющего длину волны 300 нм (390 кДж/моль), поэтому световое и особенно УФ-облучение способствуют ее разрыву [9]. Тем не менее, реакция окисления органического вещества кислородом под действием света может не начаться из-за отсутствия в реакционной массе хотя бы следовых количеств сенсibilизаторов - соединений, способствующих передаче

энергии облучения окисляемому веществу. К сенсбилизаторам относятся альдегиды, кетоны, ароматические соединения. Инициаторами окисления могут быть также синглетный кислород, озон и вещества, распадающиеся с образованием радикалов, такие как перекиси, гидроперекиси и азосоединения.

На стадии взаимодействия кислорода с радикалом R^* образование пероксидного радикала идет без разрыва связи O-O в молекуле кислорода и с энергией активации не выше 44 кДж/моль [10]. Как правило, реакция протекает с участием кислорода, находящегося в основном триплетном состоянии. Отметим, что такая же энергетика (25 - 45 кДж/моль) характерна и для последующих стадий продолжения и роста цепи окисления [10].

Реакция продолжения цепи приводит к образованию гидроперекисей и углеводородных радикалов. Она соответствует стационарной стадии окисления. Стадия роста цепи представляет собой нестационарный процесс, который по мере накопления достаточного количества гидроперекиси принимает взрывной характер. Рост цепи может вызываться УФ-облучением, нагреванием, металлами переменной валентности и т. д. [11]. Для получения гидроперекисей в контролируемых условиях важно устранить причины по которым инициируется рост цепи окисления, сопровождающийся появлением иных, чем гидроперекиси, продуктов. Синтез гидроперекисей является ключевой стадией в рассматриваемом ниже окислении кислородом органических соединений в присутствии антиоксидантов, поэтому необходимо подробнее рассмотреть условия их образования. Для реакции синтеза гидроперекиси необходимы:

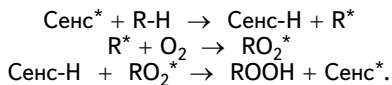
- безантиоксидантная среда, лишенная ингибиторов радикалообразования: фенолов, аминов, серосодержащих соединений, а также олефинов, которые по ряду причин являются неблагоприятными примесями (в частности, олефины могут тормозить начало процесса окисления за счет образования малоактивного аллильного радикала) [9],

- условия, способствующие радикалообразованию (генерацию осуществляют УФ- или радиооблучением, введением инициаторов окисления - перекисей или азодинитрилов),

- агенты активации кислорода (Na, K, Ca, Ba, Zn, Cd и их соли).

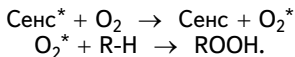
В последнем случае активация кислорода происходит за счет образования его комплексов с солями металлов [12]. Для активации кислорода и окисляемого соединения используют также сенсбилизаторы. Предполагается, что многие реакции с участием кислорода, протекающие в природе, сенсбилизированные [13], поэтому имеет смысл подробнее остановиться на этом явлении.

Сенсбилизация условно делится на два типа: химическую и физическую. Химическая сенсбилизация наблюдается при взаимодействии сенсбилизатора (сенси) с веществом в присутствии кислорода:



Появление радикала сенсibilизатора на первой стадии может быть связано с внешним воздействием. К химическим сенсibilизаторам, кроме упомянутых ранее, относятся малоактивные стабильные радикалы и хиноны. Роль последних изучалась довольно подробно в связи с их активным образованием в биологических объектах. Важной особенностью химизма хинонов является образование из них анион-радикалов, которые ведут цепь окисления путем передачи электронов другим участникам цепи [14].

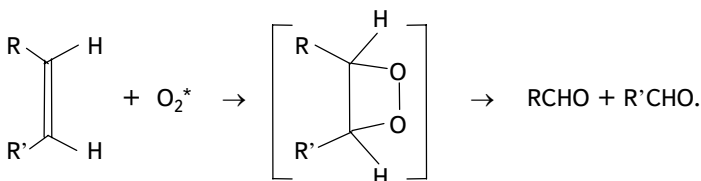
Физическая сенсibilизация связана с активацией кислорода. Возбужденная молекула сенсibilизатора передает свою энергию кислороду с образованием синглетного кислорода, который далее реагирует с веществом:



Хорошими физическими сенсibilизаторами являются хлорофилл, метиленовый голубой, родамин Б, бенгальский розовый, эозин, эритроцин [13]. С другой стороны, известны соединения - эффективные тушители синглетного кислорода. В растениях сенсibilизатором кислорода служит хлорофилл, а его тушителями - каротиноиды, обеспечивающие защиту растительных клеток. Из других тушителей необходимо отметить иод и его соединения.

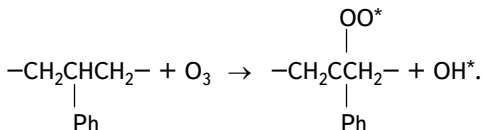
В современной окружающей среде физическая сенсibilизация может возникать под влиянием продуктов неполного сгорания топлива, газовых выбросов химических предприятий и ТЭЦ, выхлопных газов автотранспорта и т. д., приводя к ускоренному старению объектов живой и неживой природы [13]. В среде обитания человека большую опасность представляет, например, дым от курения. Доказано, что он усиливает перекисное окисление липидов, лежащее в основе многих заболеваний, развивающихся у курильщика и его окружения [15].

Синглетный кислород образуется при термоллизе гидроперекисей и перекисей, в частности, перекисей канцерогенных ароматических углеводородов. При взаимодействии такого кислорода с олефинами происходит их расщепление с образованием двух молекул альдегида [13].



Аналогично расщепляются и молекулы липидов, что сопровождается образованием малонового диальдегида [16]. Следует отметить, что при наличии в среде четыреххлористого углерода или сероуглерода время жизни синглетного кислорода многократно увеличивается [13].

В результате фотохимического разложения кислорода и последующих реакций атомов кислорода с молекулярным кислородом в атмосфере Земли образуется озон. В приземном слое атмосферы его концентрация поддерживается процессами массопереноса из стратосферы. Определенное количество озона образуется в результате фотохимических процессов окисления углеводородов в присутствии оксидов азота (фотохимическое аэрозолеобразование). Возникающая вследствие этого заметная концентрация O_3 в атмосферном воздухе крупных городов представляет серьезную угрозу здоровью населения. Роль озона, как окислителя, видна на примере его взаимодействия с полистиролом:



Как следует из схемы, озон инициирует реакцию роста цепи окисления. Подобные реакции инициации позволяют понять причины ускорения окисления органических материалов в среде, содержащей загрязнители [9].

Перекиси и гидроперекиси относятся к большой группе окислителей, ускоряющих старение органических объектов в том числе и за счет окисления среды, в которой они находятся [17]. Роль перекисных соединений, как инициаторов и ускорителей перекисного окисления, демонстрируется на примере окисления кислородом воздуха трех образцов полимеров (рис. 1.1) [9].

Окисление полимера, содержащего гидроперекись, начинается немедленно с предельной скоростью, лимитированной лишь скоростью поступления

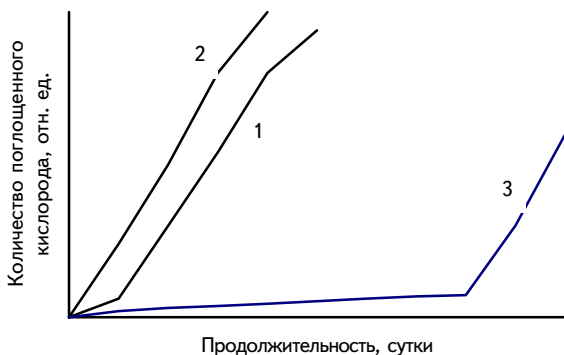


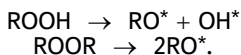
Рис. 1.1. Кривые поглощения кислорода в окисляющемся полимере:

1 - чистый; 2 - с добавкой гидропероксида; 3 - с добавкой антиоксиданта.

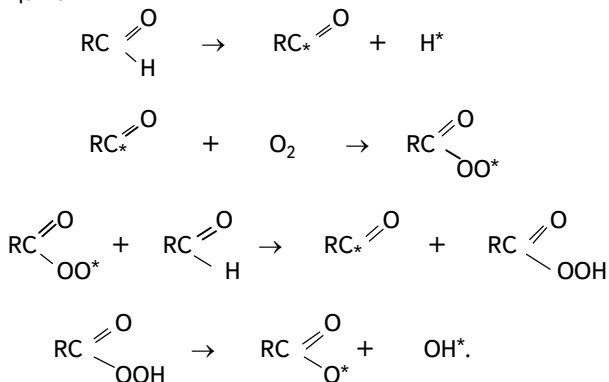
кислорода в систему. Для контрольного образца требуется определенное время для накопления в нем гидроперекиси. Антиоксидант полностью подавляет процесс окисления в полимере до тех пор, пока его активность не утратится (это время определяется как индукционный период окисления). Далее процесс окисления развивается как показано на рис. 1.1, приводя к разрушению полимера. Во всех случаях окисление ускоряется за счет распада образующейся гидр оперекиси.

Обычно антиоксидант вводят в полимер один раз, например, на стадии его переработки в изделие. Срок службы изделия завершается тогда, когда исчерпывается активность антиоксиданта (т. е. по мере того, как его антиоксидантные свойства теряются либо в процессе окисления, либо в результате испарения, вымывания из полимера). На рис. 1.1 этим событиям соответствуют участки кривых круглого восхождения, отражающие резкое накопление кислородсодержащих продуктов в системе.

Приведенный пример подтверждает вывод о том, что окислители, к которым относятся перекиси и гидроперекиси, играют ключевую роль в окислении, выступая инициаторами процесса. В основе механизма их действия лежит гомолитический разрыв химической связи между кислородными атомами с образованием двух радикалов, ведущих далее процесс окисления:

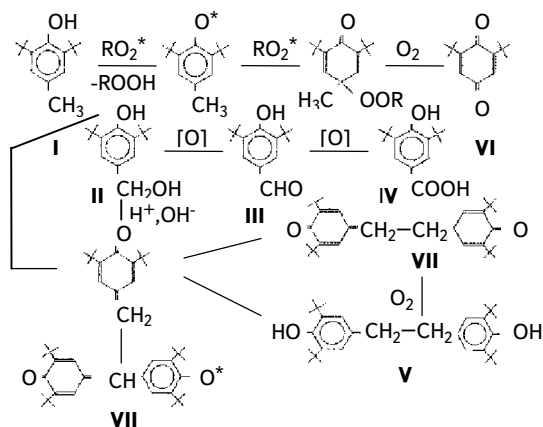


Катализируют разрыв связи соли металлов переменной валентности: Fe, Co, Mn, Ni, Cu. Другая группа солей металлов - Cr, Mo - катализирует реакцию перекисей с олефинами без образования радикалов [18]. Гомолитический распад перекисей может ускоряться в результате нагревания и в присутствии ароматических углеводородов, хлорсодержащих соединений. Заметно ускоряют процесс окисления альдегиды, образующиеся в ходе окисления [10], что связано с их способностью сенсibiliзировать реакции фотоокисления, а также образовывать гидроперекиси, расщепление которых приводит к росту цепи:



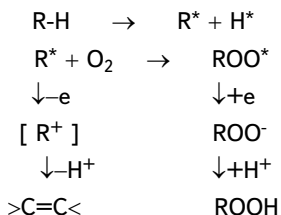
Подобно альдегидам, многие соединения, имеющие С-Н кислотность (кетоны, сложные эфиры, нитрилы, нитросоединения), способны ускорять окисление органических веществ.

При рассмотрении окислительных процессов в присутствии антиоксидантов следует учитывать влияние на эти процессы продуктов частичного окисления самих антиоксидантов. В случае фенолов такими соединениями являются метилехиноны, семихиноны, хиноны. Своеобразие реакции окисления органических молекул в присутствии антиоксидантов и продуктов их частичного окисления состоит в том, что последние не реагируют с кислородом до тех пор, пока среда под действием облучения, нагревания, трения, механического воздействия или электрического разряда не изменится в результате появления радикалов. Это служит толчком, вызывающим всплеск окислительно-восстановительных реакций, в которых восстановление образующихся радикалов происходит как за счет окисления среды, так и за счет окисления антиоксидантов. В первом случае в наиболее уязвимых к окислению фрагментах среды образуются трудноокисляемые в дальнейшем гидроксильные или ненасыщенные группы, в результате чего среда становится менее восприимчивой к дальнейшему окислению. В случае окисления антиоксидантов их активность как восстановителей полностью не утрачивается. В результате химической модификации пара-заместителей фенолов образуются новые соединения с антиоксидантной активностью, участвующие в дальнейших окислительных превращениях. Работа фенольных антиоксидантов продолжается до тех пор, пока не израсходуются водороды пара-заместителей, способные к окислению. Конечные продукты окисления фенольных антиоксидантов - хиноны - способны ингибировать только радикальные реакции, но не окислительные. На схеме в упрощенном виде представлено окислительное превращение антиоксиданта 4-метил-2,6-дитретбутилфенола (I) с образованием промежуточных продуктов с антиоксидантными свойствами - соединениями (II-V), которые в последующих окислительных превращениях дают производные хинонов (VI-VIII).



Трет-бутилированные производные бензохинона (VI) и стильбенхинона (VII) стабилизируют органический материал только в отсутствие кислорода, как только кислород попадает в такую систему, начинается сенсibilизированная хиноном реакция окисления органической среды [9].

Окисление органического вещества кислородом в присутствии антиоксиданта и его окисленной формы описывается следующей схемой:



Согласно схеме, окисленная форма антиоксиданта (в случае фенола это феноксильный радикал) принимает электрон и протон из окисляемой среды с образованием исходного фенола. Последний, окисляясь, восстанавливает пероксидный радикал, что сопровождается образованием гидроперекиси. Главный результат этой стадии - нейтрализация радикалов и прекращение цепной реакции окисления - достигается благодаря наличию в системе обратимого равновесия окисленной и восстановленной формы антиоксиданта, которое поддерживается за счет окисления среды. Поэтому, создание условий для эффективной регенерации фенольных антиоксидантов является одной из важнейших проблем ингибирования окисления [19]. Эти процессы, протекающие без затраты компонентов антиоксидантной среды, могут рассматриваться как "каталитическое ингибирование" [19].

Известно, что возникающие в результате окисления гидроперекиси могут распадаться с образованием радикалов, начиная тем самым рост цепи окисления. Чтобы предотвратить развитие цепной реакции, необходимо вводить в систему новые соединения с функцией восстановителей гидроперекиси. К таким соединениям относятся сульфиды и дисульфиды, производные трехвалентного фосфора и производные гидразина. Обычно достаточно ввести одно из указанных соединений. Механизмы их взаимодействия с гидроперекисями, структура и свойства промежуточных продуктов подробно обсуждаются в ряде монографий [9, 19, 20].

Другим направлением эффективного подавления процессов радикалообразования является использование абсорберов УФ-излучения в области 280 - 320 нм. Для этой цели широко применяются экраны, фильтры, защитные слои, содержащие вещества, которые рассеивают энергию солнечного света. Следует отметить, что защита синтетических материалов от радиационного облучения не может обеспечиваться рассеивателями энергии типа УФ-абсорберов, поскольку энергия радиооблучения в миллионы раз выше энергии разрыва химической связи. Полезными добавками, в данном случае, могут оказаться ловушки радикалов, например, пространственно-затрудненные фенолы, которые при введении в облучаемую

среду взаимодействуют с образовавшимися радикалами и участвуют в рассеивании высокой энергии за счет бензольных фрагментов, входящих в структуру антиоксидантов этого типа [9].

Для водно-органических систем важное практическое значение имеет свойство некоторых фенольных антиоксидантов образовывать устойчивые комплексы с радиоактивными веществами, которые при определенных условиях могут переходить в водную фазу. Это свойство, в частности, используется в лечении больных с радиационными поражениями.

В целях подавления каталитического действия неорганических веществ, активирующих кислород за счет способности к комплексообразованию, или металлов переменной валентности, катализирующих гомолитический распад гидроперекиси, в систему антиоксидантов вводят дополнительно комплексообразователи.

Следует подчеркнуть, что только благодаря совместному действию различных по характеру антиоксидантов можно обеспечить надежную защиту органических систем от окисления. Поэтому широко практикуется применение полифункциональных антиоксидантных систем, эффективность которых превосходит аддитивный вклад каждого из компонентов. Это явление, известное под названием синергизма, охватывает широкий круг различных по назначению и химической природе антиоксидантов [9]. Благодаря синергизму в полимере допускается снижение концентрации каждого из компонентов антиоксидантной системы без ущерба его качественным характеристикам в течение всего срока эксплуатации. Так, УФ-абсорберы, являясь компонентами антиоксидантной системы, препятствуют радикалообразованию, синтезу синглетного кислорода, гомолизу перекисных соединений и тем самым способствуют сохранению других антиоксидантов, связывающих радикалы, нейтрализующих перекиси и т. д.

Принимая во внимание то, что кислотность среды по мере ее окисления повышается, целесообразным считается введение добавок, имеющих свойства оснований. В промышленности для этих целей обычно используется стеарат кальция.

Вследствие физических или химических воздействий при контакте органических веществ со средой происходит частичная потеря основных компонентов. Например, образование кислотных функций в исходном антиоксиданте при его химических превращениях приводит к увеличению растворимости продуктов окисления в воде и их "вымыванию" из защищаемого материала [21]. Попытки изначально увеличивать количество антиоксидантов в системе часто ускоряют окисление из-за нарушения условий каталитического ингибирования. Поэтому важно, чтобы количество антиоксиданта в системе было оптимальным. В большинстве случаев достаточной считается концентрация от 0,01 до 0,5% (от массы стабилизируемого вещества) [10].

Проблема длительной стабилизации органических материалов, контактирующих с водой или углеводородами, успешно решается путем сополимеризации мономеров с антиоксидантом на стадии синтеза полимера.

Такой химически связанный антиоксидант дольше удерживается в полимере, защищая его от окисления.

Полимерные изделия, у которых истек срок эксплуатации, обычно пускают в переработку, связанную с механическим и химическим воздействиями. Для сохранения основных эксплуатационных свойств в такие полимеры необходимо повторно вводить антиоксиданты. При этом часто предварительно очищают материал от перекисных продуктов.

Изучение проблем восстановления исходных характеристик материалов с помощью антиоксидантов проводилось в модельных системах: в полимерах, углеводородах и маслах. Наиболее наглядная картина была получена для образцов масел с истекшим сроком хранения, в которые вводились различные по структуре антиоксиданты. На рис. 1.2 в графической форме показан процесс окисления четырех образцов масла [22]. Как видно из рисунка, БОТ относится к тем антиокислителям, которые продлевают индукционный период окисления при введении на ранних стадиях окисления, но они малоэффективны, когда процесс окисления уже развился в заметной степени. Другая группа антиоксидантов, к которым относятся серосодержащие фенолы и амины, активно тормозит развитие окислительного процесса на любой стадии окисления. Отсюда следует, что наиболее эффективным способом повышения устойчивости системы к окислению является введение дополнительного количества антиоксиданта до окончания индукционного периода. В этом случае полезно введение любых антиоксидантов, желателен синергистов к уже имеющимся.

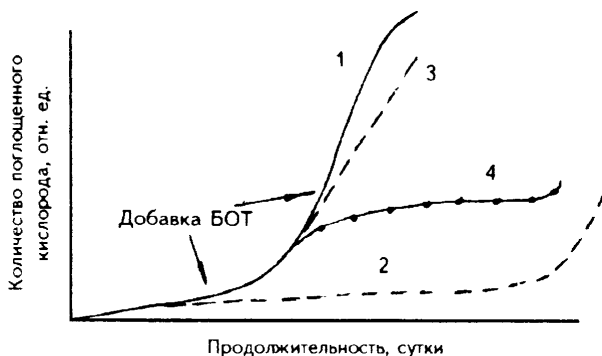


Рис. 1.2. Кривые поглощения кислорода в окисляющемся масле:

1 - исходное масло; 2 - масло с добавкой 4-метил-2,6-дитрет-бутилфенола (БОТ) по окончании индукционного периода окисления; 3 - масло с добавкой БОТ в процессе автоокисления; 4 - масло с добавкой серосодержащего фенольного антиоксиданта в процессе автоокисления.

Глава 2. РОЛЬ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В СОХРАНЕНИИ КАЧЕСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И ПОВЫШЕНИИ СРОКОВ ИХ ХРАНЕНИЯ

Пища, как многокомпонентная химическая структура, в значительной степени подвержена окислению. Наиболее уязвимы в этом отношении ее липиды, особенно моно- и полиненасыщенные. Окисление липидов пищи представляет собой типичную цепную свободно-радикальную реакцию, возникающую либо в результате энзиматического окисления (под влиянием собственного фермента липооксигеназы), либо аутоокисления под действием тепла, света, ионов металлов переменной валентности (железо, медь).

Липидная пероксидация инициирует целый каскад неблагоприятных химических превращений в пище, оказывающих влияние на многие параметры ее качества: питательную ценность, безвредность, цвет, вкус, структуру. Прежде всего, это касается потери витаминов А, С, Д, К, Е, а также каротина и фолатов, которые взаимодействуют с липидными перекисями и продуктами их распада и поэтому рассматриваются как эффективные собственные антиоксиданты пищи. Разрушающему действию перекисей подвержены содержащиеся легкоокисляемые конъюгированные двойные связи свободные пигменты - антоцианы, каротиноиды, хлорофилл. Они также проявляют антиоксидантную активность по отношению к окислителям.

Наиболее сложные изменения в процессе окисления пищи претерпевают белки, реагирующие с продуктами липидного окисления с образованием поперечных связей либо путем химической модификации в боковых цепях. Свободные радикалы вызывают полимеризацию белков, приводящую в некоторых случаях к семикратному увеличению их молекулярной массы [23]. Окисление сопровождается заметными потерями аминокислот, в том числе и незаменимых, прежде всего метионина, гистидина, лизина, триптофана, а также цистеина и тирозина. Изменение химической структуры белков снижает их биодоступность (соответственно на 28, 24, 11 и 8% у цистеина, лизина, триптофана и метионина) [23], а, следовательно, и усвояемость, что, в конечном итоге, приводит к потере питательной ценности пищи.

Самым ярким проявлением липидной пероксидации является изменение вкуса и запаха пищи, что связано с появлением летучих продуктов на более поздних стадиях разрушения гидроперекисей. Структурно эти соединения, как правило, - альдегиды или кетоны с короткой цепью, обнаруживаются также спирты и алканы. Их особенностью являются низкие органолептические пороги, достигающие 1 - 5 ppm (например, 2-пентилфуран) [23].

Перекисное аутоокисление липидов затрагивает практически все виды продовольствия, в том числе и содержащие незначительное количество жиров (мука, крупы). Однако, особенно подвержены ему продукты, не имеющие собственных антиоксидантов (лярд, другие топленые жиры), содержащие повышенное количество легко окисляемых ненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, различные морепродукты, некоторые растительные масла), а также пищевые продукты, подвергнутые термической обработке и замораживанию [4, 7]. Причины ускорения окисления при термической обработке и замораживании различны: варка и жарение разрушают собственные антиоксиданты пищи (витамины, пигменты); замораживание вызывает повреждение клеточных мембран, что способствует выходу солей во внеклеточную среду и железа из гемоглобина, катализирующих окислительный процесс.

Добавление антиоксидантов в количестве 0,005 - 0,020% эффективно тормозит свободно-радикальное окисление пищи и позволяет, тем самым, существенно продлевать сроки хранения продуктов. К пищевым антиоксидантам относятся многие натуральные компоненты растительного и животного происхождения, проявляющие антиокислительную активность. Такими свойствами обладают упомянутые выше токоферолы, флавоноиды (например, кверцетин), антоцианы, каротиноиды, танины, кумарины, производные оксикоричных кислот, аскорбиновая кислота, некоторые аминокислоты и пептиды [4, 5]. Большинство из приведенных выше антиокислителей являются фенольными соединениями, обладающими способностью легко образовывать стабильные семихинонные радикалы в реакциях со свободными радикалами. Другие антиоксиданты, как правило, выступают их синергистами, восстанавливая фенольные соединения, повышая тем самым их эффективность.

Основным источником нативных антиоксидантов для человека служат свежие овощи и фрукты, а также разнообразные растительные и животные продукты. Для сохранения и улучшения вкуса пищи во время кулинарной обработки обычно употребляются специи, пряности, приправы, масла из семян, содержащие большое количество антиоксидантов. В производстве полуфабрикатов и некоторых пищевых продуктов в тех же целях используются растительные экстракты, протеиновый гидролизат, натуральные компоненты, выделенные из сои, морских водорослей, микробиологического сырья, отходов от переработки древесины (кверцетин) и т. д. [4]. В промышленном производстве продуктов питания в качестве пищевых антиоксидантов широкое распространение получили более доступные, дешевые и технологичные синтетические соединения. Они включают в себя синтетические аналоги природных антиоксидантов (α -токоферол, аскорбиновая и нордигидрогваяретовая кислоты, пропиловый, октиловый и додециловый эфиры галловой кислоты) и большую группу искусственных антиокислителей на основе серосодержащих и фенольных соединений [24]. Из серосодержащих антиоксидантов в основном используются 3,3-тиодипропионовая кислота и дилаурилтиодипропионат [16, 25]. Фенольные антиоксиданты представлены производными моно-, ди- и трехатомных фенолов: 3(2)-третбутил-4-гидроксианизол (БОА), 3,5-дигретбутил-4-гидрокситолуол (БОТ, ионол), 4-гидроксиметил-2,6-дигретбутилфенол (ионокс 100), моно-третбутилгидроксиинон (ТБГХ), 2,4,5-тригидроксибутирофенон [16, 25]. Широкое применение за рубежом получили синер-

гические смеси антиоксидантов, часто в сочетании с натуральными компонентами. Примером может служить роноксан А (феминар) - смесь α -токоферола, лецитина и аскорбил пальмитата [24, 25].

Мировая практика введения антиоксидантных добавок охватывает большую группу пищевых продуктов. Так, в США они используются в 23 категориях продуктов питания, в том числе в жирах и маслах, сырах, приправах, сухих смесях, напитках и соках, молочных, крупяных, овощных, мясных, рыбных, кондитерских изделиях, жевательной резинке и т. д. [26]. В странах Общего рынка и Канаде сфера применения антиоксидантных добавок включает в себя жиры и масла для жарения, сухие супы, бульоны и приправы, картофельные гранулы, муку и хлопья, маргарин, жевательную резинку, эфирные и цветочные масла, витаминные препараты [27, 28]. В России синтетические антиоксиданты используются в производстве некоторых видов пищевых жиров и масел в том числе в маслах для медицинских препаратов [24, 25].

Допустимые количества антиоксидантов в конкретных продуктах питания регламентируются и контролируются в каждой стране соответствующими медико-санитарными органами. Как правило, эти нормативы отражают специфику национального потребления и уровень развития пищевой индустрии. Определением безопасных уровней использования пищевых добавок, в том числе и антиоксидантов, занимаются международные организации, такие как Объединенный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA), Научный комитет по продовольствию ЕЭС, специализированная комиссия ФАО/ВОЗ по стандартизации продовольственных товаров Codex Alimentarius [24, 29]. В сферу деятельности международных организаций входит разработка основных принципов контроля за содержанием добавок в продуктах питания и установление единых методов оценки их безопасности с учетом последних научных достижений [29]. Материалы и рекомендации, подготовленные международными экспертами, позволяют национальным органам по регламентированию продуктов питания принимать наиболее приемлемые решения, а также приводить национальные стандарты в соответствие с международными нормами. Согласно международной классификации пищевых добавок, принятой в системе Codex Alimentarius, пищевым антиоксидантам присвоен индекс E 300 [24].

В табл. 2.1 и 2.2 приведены контролируемые уровни содержания основных фенольных антиоксидантов, рекомендуемые для соответствующих пищевых продуктов в США и Канаде [26, 28].

Безопасность пищевых добавок для человека оценивается с помощью показателя допустимого суточного потребления. Он определяется как количество добавки, которое можно потреблять ежедневно без риска для здоровья по отношению к массе тела. Допустимое суточное потребление устанавливается исходя из уровня, не вызывающего эффектов у экспериментальных животных, с учетом его экстраполяции на человека [29]. В качестве примера в табл. 2.3 показаны уровни допустимого суточного поступления с пищей отдельных фенольных антиоксидантов в странах ЕЭС.

Т а б л и ц а 2.1

Использование основных фенольных добавок в продуктах питания в США (цит. по GRAS Surveys) [26]

Вид антиоксиданта	Количество категорий пищевых продуктов	Содержание в продуктах, ppm*
Пропилгаллат	16	10 - 30
БОА	22	10 - 300
БОТ	23	10 - 300
ТБГХ	2	100 - 200

* ppm - часть на миллион.

Т а б л и ц а 2.2

Уровни фенольных антиоксидантов БОА, БОТ и пропилгаллата в продуктах питания в Канаде (цит. по Canadian Food and Drug Regulation) [28]

Категории продуктов	Максимальный уровень антиоксиданта, %
Жиры и масла, лярд, шортенинг*	0,02
Сухие завтраки, хлопья, обезвоженные картофельные продукты	0,005
Жевательная резинка	0,02
Эфирные масла, цитрусовая масляная отдушка, сухие отдушки	0,125
Цитрусовые масла	0,5
Маргарин	0,01**
Другие нестандартизованные продукты за исключением мясных, рыбных и продуктов из птицы	0,02**

* Комбижир.

** От количества жира, содержащегося в продукте.

В зарубежных исследованиях приводятся данные по суммарному ежедневному потреблению антиоксидантов с продуктами питания. Для синтетических фенолов оно составляет не менее 1 мг на человека в день [26], в то время как суммарное ежедневное поступление токоферолов с рационом колеблется от 5 до 20 мг на человека [30]. По другим данным, обычное дневное поступление синтетических фенольных добавок с пищей составляет 2 - 4 мг на человека, а максимально возможное поступление в организм, по расчетам, может достигать 14 мг [27].

Уровни допустимого суточного поступления фенольных антиоксидантов в странах ЕЭС (цит. по EEC Directive on Antioxidants) [27].

Антиоксидант	Индекс добавки	Уровень суточного поступления, мг/кг веса тела
Пропилгаллат	E 310	0 - 0,5
Октилгаллат	E 311	0 - 0,5
Додецилгаллат	E 312	0 - 0,5
БОА	E 320	0 - 0,5 (временный)
БОТ	E 321	0 - 0,05
ТБГХ	-	Не разрешен
Экстракт токоферола	E 306	Не контролируется*
α-токоферол	E 307	- " -
γ-токоферол	E 308	- " -
δ-токоферол	E 309	- " -

* Из-за неучтенного количества природных токоферолов, присутствующих в пище.

В России использование антиоксидантных добавок регламентируется "Санитарными правилами по применению пищевых добавок" (1978 г.), которые постоянно совершенствуются и адаптируются к международным правилам и нормам [24]. Круг разрешенных пищевых антиоксидантов ограничивается БОА, БОТ, додецилгаллатом и аскорбиновой кислотой [24, 25]. Для БОА и БОТ допускается раздельное использование в жирах животного происхождения - топленых, кулинарных, кондитерских, при необходимости хранения последних свыше трех месяцев. В каждом отдельном продукте разрешено использовать не более одного вида антиокислителя, не считая синергистов. В качестве синергистов применяются аскорбиновая, лимонная кислоты и аскорбинат натрия [31]. Для кормовых целей, кроме того, допускается использование и других фенольных антиокислителей - этоксихина, дилудина, дибуга и фенозан-кислоты [25]. В табл. 2.4 приведены сведения по установленному в России допустимому со держанию отдельных антиоксидантов в соответствующих категориях продуктов питания [24, 25].

В России сфера применения антиоксидантных добавок охватывает сравнительно малую часть продуктов питания, несмотря на значительный ущерб, наносимый порчей продовольственных товаров при их движении до прилавка. Отчасти, это вызвано инерцией пищевой промышленности, а также малой заинтересованностью производителя в качестве своей продукции из-за слабой обратной связи с потребителем. Между тем, в мире накоплен богатый опыт использования антиоксидантов, прежде всего синтетических фенолов, в различных продуктах питания и пищевых технологиях.

Допустимая концентрация антиоксидантов в продуктах питания в России

Категории продуктов	БОТ	БОА	ДГ*	АК**
Пищевые топленые животные жиры	0,02	0,02		
Шпиг соленый	0,02	0,02		
Жиры для пищевых концентратов			0,01	
Раствор витамина А в масле для медицинских препаратов	0,015	0,015		
Маргарин				Не лимитируется

* ДГ - Додецилгаллат.

** АК - Аскорбиновая кислота.

Наиболее хорошо изучено поведение фенольных антиоксидантов в жировых и масляных системах. Установлено, что каждый антиоксидант имеет свои особенности, которые необходимо учитывать на практике. Так, БОА более эффективно стабилизирует животные жиры, чем растительные масла. ТБГХ наиболее активен по отношению к насыщенным растительным маслам и является лучшим антиокислителем для жарочных масел, но относительно неэффективен в печеных продуктах. Пропилгаллат (ПГ) - наиболее эффективный из всех синтетических антиоксидантов, однако он не пригоден для стабилизации жареных продуктов, поскольку теряет свою активность при нагревании свыше 150°C. Кроме того, пропилгаллат способен образовывать черные и пурпурные комплексы с ионами железа и меди, поэтому, для снижения этого эффекта, он используется в смеси с хелатирующими агентами (лимонной кислотой) [32, 33].

БОА, БОТ, ТБГХ и ПГ в концентрациях 0,005 - 0,02% повышают стабильность соевого масла [34]. Добавление 0,01% БОТ в подсолнечное масло увеличивает срок его хранения в 1,6 - 1,8 раза; а введение этого же антиоксиданта в жиры для кондитерских изделий продлевает срок их хранения до 150 суток без потери качества [35]. БОА и БОТ - эффективные ингибиторы процесса окисления в мясе (готовой говядине) и колбасных продуктах эмульсионного типа [36]; додецилгаллат, добавленный к сырым колбасам в количестве 0,01%, позволяет хранить их в течение 30 суток при температуре 25°C, или же 7 суток при 4°C без изменения органолептических показателей [37]. Для предотвращения окисления рыбных сосисок во время хранения в течение 4 недель при 37°C использовали антиокислительную смесь, содержащую 0,02% БОТ [38]. Имеется сообщение о том, что в США для увеличения стабильности пищевых продуктов в поваренную соль вводятся фенольные антиоксиданты (БОТ) [39].

Добавки токоферолов в нерафинированные растительные масла не повышают заметно их стабильность, поскольку оптимальная для стабилизации концентрация токоферолов (0,01 - 0,2%) близка к природному содержанию в растительных маслах [31, 39 - 42]. Токоферолы проявляют меньшую активность, по сравнению с БОА и БОТ, в одной из основных жирных кислот большинства растительных масел - линолевой, и большую - в олеиновой - основном компоненте животного жира [32]. При рафинировании растительных масел происходит потеря токоферолов из-за термической нестабильности, поэтому возникает необходимость в их добавках [32]. Целесообразным считается использование токоферолов (в количестве до 500 мг/кг жира) для стабилизации жиров животного происхождения, содержащих недостаточное количество природных антиоксидантов, например, свиного сала, лярда [43].

Для предотвращения прогоркания жиров в них могут добавляться (обычно в количестве 0,025 - 0,1%) некоторые природные соединения: кислоты фенольного ряда, их эфиры и лактоны (п-кумаровая, кофейная, феруловая, протокатеховая кислота и ее эфиры, эскулетин, дигидрохальконы). Кроме того, предлагаются различные составы, содержащие галловую кислоту [44], нордигидрогваяретовую кислоту и ее производные [45], полиоксипириленгидрохиноны, используемые в количестве 2 - 5000 ppm в жире или масле [46], и другие.

Как отмечалось выше, антиоксиданты могут применяться самостоятельно, в смеси друг с другом, а также в комбинациях с хелатирующими агентами (лимонная, фумаровая и другие кислоты), нефенольными антиоксидантами (аскорбиновая кислота) и другими пищевыми добавками. Исключение составляет комбинация ПГ с ТБГХ, запрещенная к использованию [32, 33]. Сочетание фенолов с хелаторами и более слабыми антиоксидантами обычно сопровождается значительным усилением антиокислительного эффекта. Хелатирующие агенты, образуя комплексы с металлами переменной валентности, блокируют их каталитическое действие, тем самым снижая интенсивность окислительного процесса в системе. При действии смеси антиоксидантов более слабый становится донором протонов, способствуя восстановлению сильного и, тем самым, выступает его синергистом.

Эффект синергизма, широко представленный в стабилизации жиров, связан с применением различных антиоксидантных составов, включающих БОА, БОТ, ТБГХ, галлаты и другие фенольные антиоксиданты [32, 33]. Например, хорошие результаты для животных жиров показал БОА в смеси с лимонной кислотой [47]. Антиокислительный состав на основе 0,02% БОТ и 0,01% оксиэтилендифосфоновой кислоты повышал устойчивость топленого и кулинарного жиров [48]. Использование антиокислительных смесей, содержащих 0,005% БОТ, 0,01% аскорбилпальмитата и 0,005% кверцетина, позволяет хранить сливочное масло при температуре 18 - 22°C в течение 7 месяцев без потери пищевой ценности [49]. Стабильность молочного жира во время хранения при температуре 32°C и 55°C значительно увеличивается при добавлении 300 мг/кг смеси, содержащей 67% БОА и 33% додецилгаллата [50]. БОА, БОТ, пропилгаллат, катехин, токоферолы в количестве около 20 мг/кг входят в состав посолочной смеси для мяса, предохраняющей его от порчи в течение длительного времени без применения нитритов [51]. Синергический эффект наблюдается при добавлении к токоферолам аскорбил-

пальмитата [32]. Добавки тиодипропионовой кислоты к растительным маслам предотвращают самоокисление токоферола [52]. При стабилизации токоферолами говяжьего и свиного жира лучшие результаты получены с составами, содержащими дополнительно лецитин, особенно в сочетании с аскорбиновой кислотой [53]. Синергизм наблюдался при введении в состав твердых масел 0,02% БОТ и 0,1% аскорбиновой кислоты: срок хранения кокосового масла при 60°C увеличился с 40 до 96 суток [54]. Срок предельного хранения соевого рафинированного масла, содержащего 0,02% БОТ, составил 36 суток при 60°C, нерафинированного, в этих же условиях, - 40 суток за счет синергизма с нативным токоферолом [34]. Антиокислительная активность токоферолов, добавленных к маргарину, увеличивалась в комплексе с рядом аминокислот (L-гистидин, L-триптофан, L-лизин, L-метионин) [55]. Различные комбинации токоферола, БОТ, БОА, нордигидрогваяретовой кислоты с фосфолипидами, конденсированными фосфатами и лимонной кислотой используются для стабилизации пальмового масла, применяемого для обжаривания картофеля и макарон [56].

Жарение, являясь жесткой тепловой обработкой, способствует ускорению окисления, о чем свидетельствует накопление в жирах, нагретых до 180°C, полярных компонентов и сопряженных диенов [57]. Добавление антиоксидантов стабилизирует масла и через них обжариваемые продукты. Из-за потерь антиоксидантов за счет экстракции пищевыми продуктами, удаления с паром и разложения при длительном воздействии высоких температур, в свежий обжарочный жир необходимо вносить максимально возможное количество антиоксиданта. Масло для жарения должно регулярно заменяться из-за термоокислительной деструкции и накопления в нем токсичных и канцерогенных продуктов [33, 58, 59]. Для стабилизации обжарочных масел могут использоваться отдельные антиоксиданты, например, БОА, БОТ и составы на их основе. Добавленные в количестве 200 мг/л в пальмовое масло для приготовления банановых чипсов БОА и БОТ позволяют увеличить срок хранения чипсов до 75 дней при 25°C [60]. Смесь токоферола, лимонной кислоты и пентаполифосфата натрия повышает термоокислительную стабильность жиров для жарения: говяжьего - в 3 раза, ярда - в 1,5, рафинированного пальмового масла - в 2 раза [61].

Одним из способов повышения сроков хранения продовольствия является введение антиоксидантов в состав упаковочных материалов. Известно, что зачастую окислительная порча продуктов начинается с поверхности, постепенно распространяясь вглубь. Для уменьшения этого эффекта обычно используются различные упаковки, ограничивающие доступ кислорода воздуха к пищевому продукту. Такие широко распространенные упаковочные материалы как пергамент, полиэтиленовая пленка, кашированная фольга удовлетворительно сохраняют органолептические характеристики продуктов только при низкотемпературных режимах. Например, крестьянское масло в упаковке из кашированной фольги не теряет вкусовых качеств при хранении при -10°C в течение двух месяцев, тогда как за тот же срок при +5°C оно становится полностью непригодным к употреблению [62].

Включение антиокислителей в упаковочные материалы позволяет резко усилить их защитные свойства: миграция антиоксиданта из упаковки в пищевые продукты предотвращает инициацию свободно-радикального окисления,

препятствуя перекисидации липидных компонентов. Наиболее подходящие для этой цели БОА и БОТ, вследствие небольшой их летучести [32].

Пропитка упаковочной бумаги раствором или суспензией БОТ позволяет замедлить окисление масла как на поверхности, так и в глубинном слое. Установлено, что во время хранения при комнатной температуре (17°C) легкоокисляемого бутербродного масла в пергаменте, обработанном 0,1%-м раствором БОТ в парафине, перекисное число не меняется в течение трех дней, тогда как у контрольного образца оно повышается в 4 раза [63]. Увеличение срока хранения до 10 дней при тех же условиях приводило к нарастанию количества продуктов перекисидации в образцах, при этом в опытном концентрация перекисей в поверхностном слое масла была в 1,5, а альдегидов - в 3 раза меньше, чем в контрольном, упакованном в пергамент без пропитки БОТ [63].

Хорошие результаты дала обработка пергаamenta БОТ в сочетании с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы. Упакованные в такой пергамент различные образцы сливочных масел (любительского, крестьянского и бутербродного) хранились 20 дней при температуре +8°C. За это время любительское масло не изменило вкусовых свойств как на поверхности, так и в глубине образца. У крестьянского масла балльная оценка глубинного слоя снизилась с 93 до 85, тогда как у бутербродного - с 93 до 79 баллов [64]. Ухудшение органолепических свойств у двух последних образцов связано с повышенным содержанием в них влаги и белков. Авторы отмечают также, что хранение масла в пергаменте, содержащем БОТ, приводит к заметному снижению в нем микрофлоры [63]. Кроме того, введение в упаковки синтетических антиоксидантов позволяет снизить количество последних в пищевом продукте без ущерба для его качества. Подобный метод успешно используется при хранении зерновых продуктов, сухих смесей для десертов, жареного картофеля [33], яичного порошка [65].

Как показывает мировой опыт, использование антиоксидантов в качестве добавок в продукты питания является отражением передовых тенденций в пищевой промышленности. Стремление сделать пищу безопасной, качественной, а следовательно, и более привлекательной для потребителя, заставляет постоянно расширять ассортимент продукции с антиоксидантными добавками. Это объективно содействует развитию рынка продовольственных товаров. Кроме того, использование антиоксидантов оказывает значительный экономический эффект, способствуя уменьшению потерь продовольствия вследствие окислительной порчи. Последнее имеет особенно важное значение для России, в которой, не доходя до прилавка, гибнет до 40% сельскохозяйственной продукции. Отставание нашей страны в области использования пищевых антиоксидантов огромно. Это касается как ассортимента разрыхленных добавок, так и масштабов их использования пищевой промышленностью. Актуальность этой проблемы усиливается в связи с нарастающей в последние годы тенденцией обеднения рациона важнейшими компонентами питания (витаминами, белками). Поэтому широкое внедрение антиоксидантов в производство пищевых продуктов является настоятельной потребностью для нашей страны и должно проводиться в интересах населения.

Глава 3. ФЕНОЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ В СИСТЕМЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

С переходом эукариот к аэробному типу обмена свободный кислород превратился в необходимый элемент внутренней среды организма, а реакции окисления поступающих с пищей органических молекул - в основной источник биогенной энергии, способ метаболической утилизации и детоксикации органических субстратов. В этих условиях свободно-радикальные процессы с участием активных форм кислорода стали основой жизнедеятельности аэробных организмов и, в то же время, источником постоянной опасности, связанной с самопроизвольным окислением эндогенных макромолекул радикальными и перекисными продуктами окислительного метаболизма.

Свободно-радикальные и перекисные производные кислорода, к которым относятся супероксидный, пероксидный, гидроксидный радикалы, перекись водорода, органические перекиси, являются обычными промежуточными продуктами многих ферментативных реакций. В частности, у животных они возникают при метаболизме чужеродных соединений, окислительном деаминации серотонина и дофамина, фагоцитозе и “дыхательном взрыве” фагоцитов, биосинтезе простагландинов, функционировании лизосом и пероксисом [66 - 69]. Генерация активных форм кислорода происходит в дыхательных цепях митохондрий и эндоплазматического ретикулума во время 4-электронного восстановления кислорода. Эти процессы идут под контролем ферментов, исключая утечку реакционно-активных продуктов. Однако, при определенных условиях, например, при повышенном поступлении кислорода, избытке одноэлектронных восстановителей в цепях переноса электронов, возникают неферментативные реакции одноэлектронного восстановления кислорода, дающие сначала его анион-радикал (супероксид), а затем и другие радикальные и перекисные соединения, способные окислить любые углеводородные молекулы клетки. Подобные процессы могут инициировать любые свободно-радикальные частицы, возникающие в организме, например, под влиянием УФ-облучения, ионизирующей радиации, озонирования, гипербарической оксигенации и т. д. [67]. Факторами, влияющими на образование в организме радикальных производных кислорода, а также серы, азота, углерода и фосфора, могут быть, кроме перечисленных выше, загрязнение пищи (пестициды, радионуклиды, полициклические ароматические углеводороды, нитрозамины и др.), воздуха (табачный дым, смог), продукты метаболизма некоторых лекарственных препаратов (цито- и туберкулостатики, антрациклиновые антибиотики, флоксил и т. д.) [70].

Взаимодействуя с эндогенными органическими молекулами, реакционно-активные радикалы и перекиси способствуют их аутоокислению, которое в организме чаще всего принимает форму перекисного окисления. Такие реакции легко протекают в клеточной и внеклеточной среде, насыщенной легко-окисляемыми химическими структурами, растворенным в биологических жидкостях молекулярным кислородом, а также металлами переменной валентности, выступающими катализаторами процесса. Субстратами неферментативного окисления могут быть белки, полисахариды, нуклеотиды, липиды. Молекулы липидов, имеющие в своем составе легкоокисляющиеся ненасыщенные жирные кислоты, чаще всего становятся мишенью окислительной атаки свободных радикалов и перекисей, поэтому перекисное окисление липидов (ПОЛ) является одним из наиболее распространенных видов свободно-радикальных процессов в организме.

Наметившийся в последние десятилетия рост научного интереса к изучению свободно-радикальных реакций в организме, начало которому положили работы Н.М. Эмануэля и его сотрудников, оказал во многом связанным с ПОЛ. В результате существенно раздвинулись рамки понимания как химизма свободно-радикальных процессов, так и их роли в жизнедеятельности клетки и организма в целом.

В публикациях, посвященных исследованию ПОЛ, указывается, что этот процесс может идти как под контролем ферментов, так и спонтанно [71, 72]. По этим признакам различают ферментативное и неферментативное ПОЛ.

Ферментативное ПОЛ имеет самостоятельное физиологическое значение, связанное с биологической активностью его продуктов - липидных перекисей. Установлено, что липоперекиси являются неспецифическими участниками обмена в фаго- и пиноцитозе, регулируя проницаемость микросомальной мембраны, участвуют в метаболической активации иммуноцитов и в дифференцировке клеток [66, 73]. Циклические эндоперекиси, образующиеся в результате окисления арахидоната циклооксигеназой, участвуют в синтезе внутриклеточных медиаторов - простагландинов, тромбоксанов и простаглина [74 - 76]. При липооксигеназном окислении арахидоновой кислоты образуются 5-, 12- и 15-гидроперекиси арахидоната, обладающие сосудорасширяющими и антиагрегационными свойствами [76]. С участием цитозольной липооксигеназы из липо- и дигидроперекисей образуются лейкотриены и липоксины, ответственные за иммунные и воспалительные реакции, хемотаксис и другие процессы [74, 76].

Для ферментативного ПОЛ характерна многоуровневая регуляция и строгая структурная локализация (мембраны клеток, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, пероксисомы) [71, 73]. Ферментативная регуляция осуществляется как на молекулярно-клеточном уровне в рамках соответствующих ферментных ансамблей, так и внеклеточными агентами (медиаторами, гормонами) [71].

Неферментативное ПОЛ возникает в результате случайного взаимодействия кислородных радикалов и перекисей с молекулами липидов в присутствии металлов переменной валентности - двухвалентных ионов железа и меди [16, 70]. Катализаторы обладают способностью многократно восстанавливаться из окисленной формы, поддерживая таким образом окислительный

процесс. При ферментативной пероксидации восстановление этих ионов осуществляется в цепи переноса электронов с участием никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) или цитохрома Р 450, при неферментативном - за счет окисления аскорбиновой кислоты и сульфгидрильных соединений [77]. Соответственно, в первом случае говорят о НАДФН-зависимом ПОЛ, а во втором - об аскорбат-зависимом.

Характерной особенностью свободно-радикального перекисного окисления является то, что в нерегулируемых условиях оно принимает цепной, автокаталитический характер, по кинетическим параметрам соответствующий разветвленным и вырожденно разветвленным радикальным реакциям [70, 73]. В результате этих реакций образуются разнообразные реакционноспособные соединения, участвующие в дальнейших превращениях. В частности, во время ПОЛ, на стадии активации в липидном бислое происходит непрерывное образование липидных радикалов (L^* , LO^*_2) и накопление их гидроперекисей (ЛООН). Для стадии разветвления цепей, которая проходит с участием металлов переменной валентности, характерно появление разнообразных вторичных продуктов окисления - спиртов, кетонов, альдегидов, эпокси-дов, полимеров.

Вторичные продукты окисления обладают, как правило, высокой реакционной способностью и ответственны за многочисленные повреждающие эффекты ПОЛ, включая цитотоксический и мутагенный [76]. В основе этих эффектов лежат их реакции с различными структурными компонентами мембран, которые вызывают модификацию не только липидного матрикса, но и находящихся в нем белковых молекул. В результате химического связывания свободных аминогрупп белков и альдегидных или карбоксильных групп окисленных липидов, либо за счет их гидрофобных взаимодействий, формируются белок-липидные комплексы. Мембранные белки могут подвергаться полимеризации путем образования поперечных швов с участием ϵ -аминогрупп лизина, N-концевых остатков аминокислот, а также сульфгидрильных групп [77, 78]. Активную роль в этих процессах играет малоновый диальдегид. Продуктами белок-липидной полимеризации являются, в частности, флуоресцирующие Шиффовы основания, цероидные или возрастные пигменты, липофусцин [76, 79, 80]. Промежуточные продукты липидного окисления (свободные радикалы) активно реагируют с SH-группами аминокислот с образованием цистеинсульфоновой кислоты, цистеинсульфооксида и сероводорода [77]. Наиболее уязвимыми в этом отношении являются цистеин, гистидин, серин, пролин, аргинин и метионин [77].

Изменение химической структуры клеточных макромолекул в результате их аутоокисления, приводит к тяжелым, часто необратимым для клетки последствиям. Например, сдвиги в белково-липидном составе мембраны, вызванные развитием цепной реакции переокисления, влекут за собой нарушение ее регуляторных функций в отношении важнейших процессов клеточного метаболизма. Это выражается в инактивации ферментов, изменении проницаемости мембран для биологически активных молекул, в разобщении окислительного фосфорилирования, подавлении гликолиза, ингибировании синтеза белка и нуклеиновых кислот [66, 70, 81], что, в конце концов, может завершиться деструкцией мембран и гибелью клетки. Еще более опасные по-

следствия имеет неферментативное окисление ДНК (митохондриальной и ядерной), вызывающее различные дефекты генома: апуриновые, апириимидиновые сайты, сшивки между окисленными основаниями, точечные мутации и т. д. Следствием этого может быть нарушение функционирования ДНК (репликации, транскрипции) являющееся, в частности, причиной, так называемых митохондриальных болезней, общего процесса старения, а также злокачественного роста и наследственных аномалий [82].

Необходимость защиты клеточных структур от спонтанного аутоокисления в условиях постоянного контакта с реакционно-активными радикальными и перекисными соединениями, обусловили формирование защитных механизмов, ограничивающих неконтролируемое свободно-радикальное окисление, препятствующих его переходу в цепной, неуправляемый процесс. Такие механизмы возникли на основе соединений с антиоксидантной активностью и развивались параллельно с эволюцией других биохимических систем, направленных на приспособление к аэробным условиям существования. В результате в организме животных постепенно сформировалась многоуровневая физиологическая антиоксидантная система [70, 82, 83], включающая некоторые ферменты и ряд биоантиоксидантов различной химической природы. Роль ферментного звена в этой системе состоит в ингибировании зарождения цепей окисления путем элиминации супероксидного радикала и перекисных продуктов. Действие биоантиоксидантов направлено на ограничение дальнейшего развития цепных реакций, при этом они выступают в основном как антирадикальные агенты.

Работа каждого антиоксидантного фермента связана с элиминацией строго определенного окислительного субстрата. Так, функция супероксиддисмутазы состоит в том, чтобы инактивировать супероксидный радикал, превращая его в перекись водорода. Последняя разлагается каталазой с образованием воды. Согласованная работа этих ферментов подавляет инициацию липидной пероксидации, поддерживая концентрацию супероксида на минимальном уровне (10^{-9} М) [78]. Другой антиперекисный фермент - селеносодержащая глутатионпероксидаза - инактивирует перекиси липидов, при этом окисленный глутатион восстанавливается глутатионредуктазой. Система пероксидаз включает в себя также субстрат-зависимые аскорбат-, полифенол-, глутатион-, НАДФН- и НАДН-пероксидазы (пероксидазы восстановленных никотинамидадениндинуклеотидфосфата и никотинамидадениндинуклеотида) [71].

Наиболее токсичные радикальные продукты перекисного окисления удаляются главным образом отдельными биоантиоксидантами, к которым относятся и фенольные антиоксиданты - токоферол, полифенолы, флавоноиды, а также близкие к ним по строению хиноны - витамины группы К, убихинон. Их действие усиливают серосодержащие соединения - глутатион, эрготионеин, цистеин, метионин, а также витамины А и С, β -каротин [81]. Кроме того, в организме имеется большая группа соединений - восстановителей окисленных форм биоантиоксидантов, проявляющих свою активность в зависимости от характера (кислотности) среды или являющихся промежуточными продуктами в синтезе биоантиоксидантов: производные никотиновой кислоты, селенит натрия, глутаминовая и липоевая кислоты, индуктор антиоксидантных

ферментов - рибофлавин, а также различные микроэлементы - Se, Cu, Zn, Mo, Mg [81, 84].

Важной особенностью физиологической антиоксидантной системы является распределение ее компонентов между гидрофильной и гидрофобной фазами клеточных структур. Жирорастворимые антиоксиданты (токоферол, β -каротин, полифенолы, убихинон и др.) локализованы в липидных структурах - мембранах, липопротеинах. Водорастворимые - аскорбиновая кислота, глутатион, эрготионеин, антиперекисные и протеолитические ферменты функционируют внутри клетки. Во внеклеточном пространстве находятся различные металлопротеины (церулоплазмин, трансферрин, лактоферрин, гемоглобин, альбумин), а также мочева и аскорбиновая кислоты [75, 85]. Таким образом, все клеточные структуры, а также внеклеточная среда, находятся под контролем физиологической антиоксидантной системы.

Эндогенные фенольные антиоксиданты, представленные токоферолом, убихиноном, полифенолами и флавоноидами, занимают ключевое положение в антиоксидантной системе организма. Прежде всего, это связано с тем, что они контролируют целостность и функциональную активность важнейших клеточных структур - мембран. Антиоксидантные ферменты не участвуют в мембранной защите, поскольку не способны проникать в гидрофобную зону фосфолипидного бислоя [70]. Кроме того, фенольные антиоксиданты являются главными восстановителями гидроксидного радикала - наиболее реакционно-активного продукта перекисного окисления. Основным представителем липидных антиоксидантов - токоферол - является универсальным протектором всех клеточных мембран, независимо от типа ткани. Такая биологически значимая роль токоферола связана с его высокой антирадикальной активностью. Было установлено, что в модельных смесях липидов природного происхождения токоферол обеспечивает до 60 - 85% ингибирующего эффекта по сравнению с другими природными антиокислителями. При изучении совместного действия липидных антиоксидантов в смеси липидов, выделенных из тканей рыб, эффективность токоферола, витамина К, убихинона и убихромена выражалась соотношением 7:6:3:1 [86].

Известно, что структура природных жирорастворимых антиоксидантов представлена либо в форме фенолов, либо хинонов. Фенольные формы антиоксидантов в реакциях с перекисными радикалами имеют константы скоростей на 3 - 4 порядка выше, чем соответствующие хинонные формы [86]. Такая высокая реакционная способность токоферолов по отношению к свободным радикалам обеспечивается за счет стереоэлектронного эффекта хромановой структуры, которая стабилизирует феноксильный радикал [87]. Хроманольное кольцо токоферола находится на границе полярной и углеводородной составляющей двуслойной мембраны, а гидроксильная группа связана с кислородным атомом фосфатидилхолина. Согласно гипотезе об эстафетной модели ПОЛ в мембранах [87, 88], антирадикальное действие антиоксидантов с боковой углеводородной цепью осуществляется путем передачи радикального центра с липида на углеводородную цепь антиоксиданта с последующим перемещением его в направлении полярной части молекулы ингибитора. Хвостовой фрагмент, таким образом, служит своеобразным каналом удаления радикалов из углеводородной зоны мембраны [87].

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было установлено, что токоферол может также реагировать с супероксидным радикалом и с синглетным кислородом, хотя скорость этих реакций ограничивается слабой доступностью молекул антиоксиданта из-за липидного окружения. В результате взаимодействия ингибитора с активными формами кислорода образуются соответствующие хиноны, которые способны принимать избыточные электроны, образующиеся в электронно-транспортной цепи [87], что играет важную роль в микросомальном окислении субстратов при недостаточной активности супероксиддисмутазы в эндоплазматическом ретикулуме. Подобные электронно-транспортные функции могут выполнять и производные хинонов, обладающие сильными донорно-акцепторными свойствами. Так, витамин К₃ способен шунтировать перенос электронов от НАДН к коферменту Q (КоQ) в условиях блокирования этого участка окислительного фосфорилирования при гипоксии [89].

Рассматривая роль фенольных антиоксидантов в мембранах, необходимо подчеркнуть их значение как структурных факторов липидной матрицы. Стабилизируя липидное окружение молекул ферментов, они способствуют поддержанию функциональной активности мембранных структур [90]. В частности, защитное действие токоферола на моноаминоксидазную систему связывают со стабилизацией липидного окружения ферментов эндоплазматического ретикулума, в том числе цитохрома P 450, а также селенсодержащих белков, участвующих в переносе электронов на цитохром P 450 от его редуктазы [90].

Работа всех звеньев физиологической антиоксидантной системы носит согласованный и взаимозависимый характер. Эти взаимоотношения строятся на основе донорно-акцепторных взаимодействий в цепях сопряженно работающих биоантиоксидантов и ферментных ансамблей. Так, эффективность антирадикального действия фенольных антиоксидантов обеспечивается за счет их последовательного восстановления в цепи переноса электронов НАДН - глутатион (эрготионеин) - аскорбат - токоферол (полифенолы) [71, 81]. С другой стороны, активность аскорбата и флавоноидов проявляется только в условиях достаточной концентрации токоферола [84]. Глутатион является восстанавливающим агентом многих антиоксидантных цепей, например, аскорбиновой - дегидроаскорбиновой кислоты, цистеина - цистина, а также нитратных эфиров, дисульфидных соединений [70, 78]. Восстановление глутатиона происходит в глутатионовом цикле в ходе ферментативной реакции, сопряженной с окислением НАДФН [78]. Соединения, выступающие восстановителями по отношению к окисленным формам антиоксидантов, резко усиливают антиоксидантное действие последних и, тем самым, проявляют синергический эффект [72]. Синергистами часто выступают более слабые антиоксиданты по отношению к более сильным (например, мочевая кислота к аскорбиновой, витамин В₁₂ к фолиевой кислоте и т. д.) [91]. В рамках физиологической антиоксидантной системы за счет синергизма достигается максимальная эффективность действия природных антиоксидантов, которая, по некоторым оценкам, в 2 - 3 раза выше, чем при независимом действии тех же веществ в модельной системе [86].

В работах, посвященных исследованию роли антиоксидантной системы в

организме [78, 81, 84, 90], подчеркивается, что ее эффективное функционирование обеспечивается только при наличии достаточного количества восстановленных энергетических субстратов (НАДН и НАДФН), образующихся в ходе основных катаболических циклов, а также при условии поступления с пищей необходимого количества несинтезируемых в организме соединений (витаминов С, Е, К, каротиноидов, микроэлементов). Этим объясняется наблюдаемая зависимость активности фенольных антиоксидантов от состояния обменных процессов в организме и от возможности экзогенного поступления с пищей других незаменимых биоантиоксидантов, в том числе серо- и селенсодержащих соединений. Особенно заметна такая зависимость в отношении недостатка аскорбиновой кислоты - прямого синергиста токоферола и других биологически активных фенолов. Это подтверждается тем, что в условиях С-авитаминоза снижается и активность токоферола, несмотря на достаточную концентрацию последнего в тканях. Поэтому, поддержание в организме высокой активности фенольных антиоксидантов возможно только при условии достаточной концентрации более слабых антиоксидантов-синергистов, которые обеспечивают непрерывную регенерацию более сильных путем их восстановления.

Глава 4. АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ СТРЕССА, АДАПТАЦИИ И РАЗВИТИЯ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

В состоянии физиологического оптимума антиоксидантный статус организма характеризуется равновесием между двумя противоположными составляющими - уровнем свободно-радикального окисления и активностью антиоксидантной защиты. В обычных условиях это равновесие удерживает перекисное окисление на определенном низком уровне, препятствуя развитию цепного окислительного процесса. Физиологическая антиоксидантная система при этом минимизирует аскорбат-зависимое аутоокисление субстратов, контролируя процессы радикалообразования в тканях, и, вместе с тем, гибко регулирует ферментативное перекисное окисление, изменяя его интенсивность в соответствии с физиологическими потребностями организма. В частности, в мембранах клеток поддерживается определенный постоянный уровень ПОЛ, необходимый для выполнения специфических мембранных функций: поддержания фосфолипидного состава и активности мембраносвязанных ферментов, регуляции проницаемости и активного ионного транспорта, биосинтеза эйкозаноидов и других, необходимых для процессов дифференцировки клеток, фагоцитоза, мышечного сокращения и т. д. [66, 67, 73, 74, 76].

По мнению авторов [73, 74, 92], ПОЛ является одним из ключевых регуляторных механизмов, обеспечивающих функционирование мембран, от которого, в свою очередь, зависит регуляция многих внутриклеточных процессов. В основе механизма мембранотропного действия ПОЛ лежит модификация липидного бислоя путем регулирования обмена ненасыщенных жирных кислот на насыщенные и наоборот. Увеличение относительного количества насыщенных фосфолипидов в липидной матрице ведет к уменьшению ее текучести, изменению фазовых свойств мембраны, сдвигу ионной проницаемости [66]. Напротив, за счет накопления полярных продуктов окисления в гидрофобном слое мембраны возникают "гидропоры", увеличивающие проницаемость для ионов и водорастворимых молекул [77]. Эти процессы имеют определяющее значение для трансмембранного переноса, функционирования каналобразующих белков, подвижности рецепторов, активности мембраносвязанных ферментов [66, 72]. Благодаря поддержанию определенного уровня ПОЛ происходит обновление липидов мембран, так как окисленные фосфолипиды легче связываются с белками-переносчиками, быстрее разрушаются фосфолипазами [66]. Для реализации этих процессов на адекватном физиологическом уровне антиоксидантная система поддерживает в организ-

ме стационарно низкую концентрацию липоперекисей, составляющую величину порядка 10^{-7} - 10^{-8} М на 1 г липидов ткани [70, 93].

Небольшие флуктуации этой величины, наблюдаемые в некоторых тканях, связаны с интенсивностью обменных процессов: в активно метаболизирующих тканях (сердце, печень, почки, селезенка, мышцы) уровень ПОЛ, как правило, несколько повышен [73]. Однако это повышение не выходит за рамки существующего про- и антиоксидантного равновесия, которое носит динамический характер и в состоянии покоя сдвинуто в сторону преобладания антиоксидантов [94]. При переходе организма в режим более напряженной жизнедеятельности, связанной с изменением внешних условий, реализацией каких-либо поведенческих актов, выполнением работы и т. д., окислительно-восстановительное равновесие смещается в сторону увеличения доли прооксидантов [94]. Это связано с усилением работы соответствующих органов и систем, с повышением в них интенсивности катаболизма, клеточного дыхания, ферментативной активности. Усиление обмена способствует появлению активных форм кислорода, которые стимулируют процессы перекисного окисления в тканях, главным образом ферментативного ПОЛ. Однако антиоксидантная система, благодаря определенной буферной емкости, может компенсировать это увеличение ПОЛ, при условии, что время и сила действия стимула не выходят за пределы физиологической нормы реакции [70, 94].

В жизни на организм нередко действуют экстремальные, длительно действующие физиологические или патологические раздражители, связанные, например, с тяжелой физической нагрузкой, высоким психоэмоциональным напряжением. В ответ на эти экстремальные воздействия развивается неспецифическая реакция активации, получившая название общего адаптационного синдрома или стресса. Характерной чертой любого стресса является резкое увеличение концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов в крови. В начальной фазе стресса их количество в циркуляции может превысить обычный уровень в 5 - 10 раз [70]. Проявляя первоначально кратковременный антиоксидантный эффект, они резко стимулируют окислительные процессы в тканях в конечной фазе стресса и, кроме того, в результате собственного окисления дают активные радикальные продукты - семихиноновые радикалы, которые способствуют образованию супероксидных радикалов путем передачи неспаренного электрона кислороду [70].

При стрессе усиливается поступление разнообразных радикальных и перекисных соединений из электронно-транспортных систем из-за нарушения их работы, вызванного разобщением окислительного фосфорилирования, подавлением активности терминальных оксидаз и оксигеназ. Все это приводит к значительной активации НАДФН- и аскорбат-зависимого ПОЛ, наблюдаемой на стадии "тревоги". Многочисленные публикации [95 - 101] подтверждают тот факт, что усиление ПОЛ в организме является составной частью общего адаптационного синдрома, независимо от природы вызвавшего его фактора. Это наблюдается при воздействии радиации, акустического шума, гипоксии, гипербарической оксигенации, гипо- и гипертермии, интоксикациях различной этиологии, эмоционально-болевым стрессе, утомлении, травме, инфекции и т. д. [95 - 101].

В ответ на усиление ПОЛ в организме происходит мобилизация эндогенных антиоксидантных резервов, которая развивается как часть ответной неспецифической реакции организма, направленной на восстановление его гомеостаза, повышение общей резистентности к действию стрессорного агента. В этой защитной реакции роль физиологической антиоксидантной системы заключается в повышении антиокислительной резистентности периферического звена - тканей и клеток - к повреждающему действию продуктов ПОЛ. Это достигается путем ответной индукции антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), а также за счет реализации мембранопротекторного действия липидорастворимых антиоксидантов, в том числе и фенольных. В последнем случае эффект часто опосредован синтезом простагландинов, которые являются антагонистами катехоламинов - основного повреждающего фактора при стрессе. Активация синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты фосфолипидов мембраны развивается по механизму обратной связи с усилением ПОЛ. Токоферол и другие фенольные антиоксиданты, препятствуя переокислению фосфолипидов, повышают концентрацию арахидоновой кислоты и способствуют увеличению синтеза простагландинов [70].

Усиление активности антиоксидантной системы в ответ на вызванную стрессом активацию ПОЛ наблюдалось и в экспериментах. Например, в условиях термической травмы (ожог III степени, 15% поверхности тела) у крыс отмечалось существенное повышение интенсивности ПОЛ в крови (в основном аскорбат-зависимого ПОЛ). Через 3 дня после нанесения травмы, его уровень снижался. Полное восстановление антиоксидантных характеристик крови наступало к 7-му дню, что соответствовало переходу стрессорной реакции из стадии "тревоги" в стадию "резистентности" [102]. При воздействии на крыс низкочастотных акустических колебаний силой 105 ДБ (от 2 до 16 недель) в мембранах эритроцитов наблюдалось снижение уровня токоферола относительно мембранного белка через две недели после воздействия. Однако в течение 3 - 4 недель этот показатель существенно увеличивался, при этом отмечалось снижение НАДФН- и аскорбат-зависимого ПОЛ [103].

Мобилизация антиоксидантных ресурсов организма, направленная на восстановление про- и антиоксидантного равновесия, по существу, представляет собой адаптивную реакцию, способствующую возвращению его к состоянию физиологического оптимума. Если при этом действие стрессорного фактора носит повторяющийся характер, а само воздействие не выходит за пределы буферной емкости антиоксидантной системы, то в организме развиваются устойчивые компенсаторные изменения, которые характеризуют состояние адаптации. Важное значение в формировании приспособительных реакций имеет фенольное звено антиоксидантной защиты. Регулируя уровень ПОЛ в мембранах, оно обеспечивает направленную модификацию структуры мембран и связанную этим перестройку метаболизма.

Примером такой перестройки может служить адаптация к гипотермии. В условиях глубокого многократного переохлаждения в мембранах клеток теплокровных животных происходят выраженные изменения жирнокислотного состава липидов. Эти изменения являются специфичными для разных органов и лежат в основе адаптации метаболизма к холодному стрессу. В ске-

летных мышцах и миокарде адаптированных животных наблюдалось увеличение степени ненасыщенности липидов на фоне снижения активности ПОЛ [104]. Содержание арахидоновой кислоты в мышцах и сердце увеличивалось соответственно в 5 и 19 раз, а линолевой - в 18 и 9 раз [105].

Значительное повышение уровня арахидоновой кислоты в миокарде направлено на повышение его резистентности к действию адреналина (опосредовано через синтез простагландинов). Кроме того, это повышение стимулирует синтез простаглицина, вызывающего расширение сосудов и предотвращающего образование тромбов. Увеличение количества линолевой кислоты также имеет важное приспособительное значение, так как продукты ее перекисления разобщают окислительное фосфорилирование в мембранах митохондрий путем повышения проницаемости мембраны для ионов водорода [105]. Это приводит к рассеиванию дополнительной энергии в виде тепла, что особенно важно для работы скелетной мускулатуры. В тканях легких многократная гипотермия вызывает, напротив, увеличение степени ненасыщенности липидов (в общей сложности в 2 раза), в том числе и за счет пальмитиновой кислоты [104]. Повышенный синтез пальмитиновой кислоты, являющейся компонентом альвеолярной выстилки, связан с перестройкой сурфоктантной системы легких, которая направлена на уменьшение теплоотдачи путем снижения трансудации жидкости через альвеолярную стенку [105].

Модификация жирнокислотного состава мембран посредством регулирования уровня ПОЛ во время стресса может рассматриваться как механизм срочной адаптации, реализующийся на уровне клетки. При этом степень насыщенности липидов может меняться как в сторону увеличения, так и уменьшения. Снижение содержания легкоокисляемых липидов в мембранах и липопроотеидах часто сопровождается увеличением более инертной фракции холестерина, повышающей устойчивость липидных структур к повреждающему действию ПОЛ. Например, при гастродуоденальной патологии на фоне увеличения содержания в крови продуктов ПОЛ отмечалось повышение общего холестерина и холестерина в липопроотеидах низкой плотности [93]. В состоянии интоксикации, вызванной гепатотоксинами (D-галактозамин, аллиловый спирт, гидразин, этанол и др.), в гомогенатах печени крыс наблюдалось нарастание эфиров холестерина и доли триглицеридов в общей фракции липидов, а также изменение спектра фосфолипидов мембран [97].

Напротив, при экспериментальной гиперхолестеринемии, по мере накопления холестерина в мембранах клеток печени, имело место компенсаторное усиление НАДН-зависимого ПОЛ. Оно носило адаптивный характер, так как образующиеся перекиси "разжижали" мембрану, способствуя нормализации ее вязкости. Одновременно наблюдалось снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [76].

Постепенная адаптация животных к умеренной гипоксии увеличивала содержание холестерина в липопроотеидах высокой плотности - основной антиатерогенной фракции крови, а также снижала уровень триглицеридов. При этом расчетный индекс атерогенности у адаптированных животных был в 2 раза ниже, чем у неадаптированного контроля [106].

Важный аспект роли антиоксидантной системы в организме - ее участие в формировании адаптации к регулярному воздействию токсикантов различной химической природы. Как известно, биотрансформация чужеродных

и некоторых эндогенных соединений осуществляется с участием полиферментных систем, важнейшей из которых является система микросомальных монооксигеназ. Ее конечное звено - цитохром P 450, гидроксиллирующий молекулы липидорастворимых соединений за счет повышения их полярности. При этом генерируются активные радикальные продукты и перекиси, вызывающие инициацию ПОЛ в мембранах эндоплазматического ретикулума [67, 68]. Избыточное образование продуктов перекисидации подавляет каталитическую активность монооксигеназ и тормозит процесс биотрансформации [90, 107]. Такая же картина наблюдается и в исследованиях *in vitro*. Так, на фоне индукции ПОЛ в микросомах печени крыс происходит значительное снижение активности глюкозо-6-фосфатазы, уменьшение содержания цитохрома P 450, усиление его метаболизма с частичным переходом в неактивную форму P 420 [108]. Система антиоксидантной защиты предотвращает развитие этих негативных процессов в организме. Подавляя ПОЛ, она активизирует цитохром P 450 и другие ферменты биотрансформации, как за счет элиминации возникающих радикальных и перекисных продуктов, так и путем стабилизации липидного окружения микросомальных ферментов [90, 107].

Активная роль в реализации адаптации к токсикантам принадлежит мембраносвязанным фенольным антиоксидантам, прежде всего токоферолу. Это подтверждается результатами экспериментов с E-витаминной недостаточностью в диете. Содержание животных на рационе с дефицитом токоферола приводило к снижению в микросомах печени скорости реакции окислительного N-деметилирования ксенобиотиков, понижению активности Δ^9 -десатуразы жирных кислот, инактивации цитохрома P 450, уменьшению, в целом, монооксигеназной активности. Одновременно наблюдалась гиперферментемия, связанная с повышенным выходом аланин- и аспаратаминотрансфераз из клеток в результате нарушения проницаемости клеточных мембран. Последующее введение витамина E с кормом приводило к полной нормализации всех биохимических показателей [108].

Результаты исследований убеждают в том, что состояние адаптированности организма к его химическому окружению зависит от оптимального функционирования систем энзиматической биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков совместно с системой антиоксидантной защиты. На этом основании некоторые авторы рассматривают антиоксидантную систему как неотъемлемую часть, конечное звено общей системы метаболических превращений чужеродных соединений, от активности которой во многом зависит проявление токсических эффектов ксенобиотиков на молекулярном уровне [67, 107].

Накопившиеся к настоящему времени экспериментальные данные и клинические наблюдения позволяют высоко оценить адаптогенную роль фенольных антиоксидантов в системе стресс-протекторной защиты организма. Эти жирорастворимые антиоксиданты функционируют в составе физиологической антиоксидантной системы, которая относится к стресс-реализующим системам организма, наряду с симпто-адреномедуллярной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, а также системой опиоидных рецепторов [70, 85]. Совместное действие всех этих систем при стрессе носит защитно-охранительный характер и направлено на повышение резистентности орга-

низма, на возвращение его в состояние гомеостаза. Фенольные антиоксиданты, выполняя роль основных мембранопротекторных и мембраностабилизирующих агентов, контролируют ключевые структуры клетки, обеспечивающие ее целостность и функциональную активность. Мобилизация эндогенных фенольных антиоксидантов во время стресса позволяет предотвращать усиление неферментативного свободно-радикального окисления в мембранах и предупреждать стрессорные повреждения тканей и органов. Осуществляя направленную регуляцию ферментативного ПОЛ, фенольные антиоксиданты, тем самым, активно участвуют в формировании механизмов адаптации к стрессу, как на уровне клетки, так и всего организма (через регулирующие влияние эйкозаноидов).

Функционирование физиологической антиоксидантной системы во время стресса сопровождается усиленным расходом антиоксидантных ресурсов. Организм стремится восполнить их потерю за счет увеличения эндогенно синтезируемых компонентов (антиоксидантных ферментов, глутатиона, рибофлавина, витамина D и т. д.). Для восстановления фонда несинтезируемых в организме антиоксидантов, таких как фенольные витамины, β -каротин, витамин С (у человека), серосодержащие соединения, разнообразные микроэлементы и т. д., требуется наличие соответствующих компонентов в пище. При их недостаточном поступлении, равно как при снижении интенсивности метаболизма, в результате истощения эндогенных энергетических и пластических резервов, эффективность антиоксидантной защиты в целом падает. В условиях чрезмерно сильного или длительного экстремального воздействия это влечет за собой сдвиг окислительно-восстановительного равновесия в тканях в сторону усиления необратимых свободно-радикальных процессов перекисления, главным образом за счет неконтролируемого роста неферментативного аскорбат-зависимого ПОЛ.

Во многих публикациях [71, 109 - 115] указывается на вторичную активацию ПОЛ в конечной фазе стресса - стадии "истощения", которая развивается на фоне снижения активности отдельных звеньев физиологической антиоксидантной системы и прежде всего ее антирадикального фенольного звена. В частности, отмечается корреляция между интенсивностью ПОЛ и снижением уровня α -токоферола в плазме крови, гомогенатах тканей, микросомальных, митохондриальных и эритроцитарных мембранах. Такая же зависимость наблюдается и в отношении активности антиперекисных ферментов и супероксиддисмутазы [109]. Например, иммобилизационный стресс, вызванный у крыс подвешиванием за шейную складку на 24 часа, приводил к 5-кратному увеличению количества продуктов перекисаации в тканях печени, надпочечников, тимуса и селезенки. При этом содержание в них токоферола уменьшалось более чем в 4 раза [110].

Острая кровопотеря, сопровождающаяся стрессом и ишемией органов, приводила к усилению ПОЛ и снижению уровня фенольных антиоксидантов в различных тканях. При этом в легких содержание вторичных продуктов перекисаации липидов (оснований Шиффа) повышалось в 1,5 - 2 раза, а уровень токоферола снижался в 1,5 раза [111]; в печени также наблюдалось уменьшение содержания токоферола, что приводило к повышению прокси-

цаемости мембран и выходу в кровь индикаторных печеночных ферментов - трансфераз [112].

Однократный эмоционально-болевым стресс в форме невроза тревоги (по Десидерато) к концу первых суток после воздействия вызвал у крыс примерно одинаковое снижение концентрации витаминов Е и С в сыворотке крови (на 36 и 37%) [113].

Авторы [70 - 72] подчеркивают, что падение уровня (активности) токоферола является одним из ранних проявлений срыва антиоксидантной защиты и часто определяет тяжесть повреждений, развивающихся в тканях на фоне стресса. Эти выводы находят свое подтверждение в экспериментах с моделированием Е-витаминной недостаточности в организме [71, 101, 108, 114 - 116]. Содержание крыс на рационе, лишенном витамина Е в течение двух месяцев, приводило к преобладающему нарастанию аскорбат-зависимого ПОЛ в тканях. В частности, в миокарде увеличивалась доля высокомолекулярных фракций, свидетельствующих об образовании сшивок биополимеров-белков. Недостаток в диете витамина Е сопровождался нарушениями метаболизма и функции сердца, изменением его электрической активности, характерными для гипоксии миокарда [114], снижением активности трансфераз в митохондриях миокарда и активацией процессов переаминирования в постмитохондриальной фракции и сыворотке крови [115]; в тканях печени наблюдалось развитие начальных явлений жировой дистрофии, повреждение клеточных мембран и связанное с этим повышение активности аминотрансфераз. Также имело место отставание в росте (на 26%) [108].

Алиментарная недостаточность фенольных антиоксидантов и их синергистов в рационе (токоферол, убихинон, биофлавоноиды, аскорбиновая кислота, эрготионеин) в течение 150 дней вызвала у крыс двукратное падение резистентности мембран эритроцитов к перекисному гемолизу, накопление вторичных продуктов ПОЛ в мозге. Сочетание дефицита антиоксидантов с острым эмоционально-болевым стрессом активировало процессы ПОЛ в крови, мозге и, особенно, в пародонте, где скорость ПОЛ нарастала в 2,7 раза [101]. Содержание животных на безантиоксидантной диете усиливало ПОЛ в слизистой оболочке желудка, что сопровождалось нарушениями микроциркуляции, увеличением агрегации тромбоцитов, снижением уровня простаглицлиноподобных соединений. Подобные нарушения вызывают развитие ишемии и некротические изменения слизистой оболочки, предшествующие образованию язв желудка [116].

Дефицит алиментарных антиоксидантов в организме приводит, в свою очередь, к повышенному расходованию антиоксидантных ферментов, что способствует более быстрому истощению всей антиоксидантной системы [67, 71, 84]. Появление на этом фоне разнообразных морфофункциональных нарушений в органах находится в тесной связи с их тканеспецифичной обеспеченностью отдельными компонентами антиоксидантной защиты. Например, ткани сосудистой стенки и семенников в большей степени чувствительны к недостатку токоферола, биофлавоноидов, аскорбиновой кислоты, тогда как в тканях хрусталика и пародонта превалирует роль ферментных компонентов [71, 81]. Однако, несмотря на имеющиеся особенности, в основе наблюдаемых необратимых патологических изменений лежит общий механизм наруше-

ния функций клеточных мембран вторичными продуктами ПОЛ в результате аутоокисления мембранных фосфолипидов. Именно это является причиной цепочки неблагоприятных изменений, затрагивающих постепенно все основные структуры клетки и способствующих развитию в ней синдрома перексидации [71, 72, 81].

Синдром перексидации, проявляющийся часто на фоне стресса, в том числе вызванного психозоциональным, токсическим и радиационным воздействиями, сам становится фактором патогенеза сопутствующих стрессу болезней. Особенно уязвимыми для стрессорных повреждений становятся органы-мишени: кровеносные сосуды, миокард, головной мозг, двенадцатиперстная кишка и т. д. Сочетание характерной для стресса гиперсекреции катехоламинов и глюкокортикоидов с истощением систем неспецифической резистентности, к которым относится и физиологическая антиоксидантная система, лежит в основе развития сердечно-сосудистых, онкологических, воспалительных, эндокринных, иммунных и других заболеваний. При этом, если гиперкатехолемиа сопровождается сосудистыми спазмами, ишемией различных органов, в том числе миокарда, головного мозга, слизистой оболочки пищеварительного тракта, то гиперкортицизм обуславливает инволюцию и деструкцию тимико-лимфатической системы, подавление кроветворения в костном мозге, клеточного иммунитета, киллерной активности Т-лимфоцитов, способствует злокачественной трансформации клеток, развитию вторичных инфекционно-воспалительных процессов [70].

Авторы [70, 74, 76, 94] отмечают, что стресс, сам по себе, не приводит к разрушению мембран, клеток и органов благодаря активности физиологической антиоксидантной системы, контролирующей уровень свободно-радикальных реакций в организме [70]. Лишь истощение этой системы ведет к окислительной деструкции внутренних органов, развитию патологических процессов, лежащих в основе многих неинфекционных болезней: атеросклероза и его тромбонекротических осложнений (инфаркта миокарда, инсульта), сахарного диабета, пародонтоза, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертонии, катаракты, онкологических заболеваний, токсикозов беременных, остеохондроза и др. Несмотря на различную этиологию этих заболеваний, для них характерна одна общая черта - активизация свободно-радикальных процессов окисления на фоне снижения антиоксидантного потенциала тканей. По этому признаку их объединяют в группу свободно-радикальных патологий [71, 72, 81, 84, 114 - 116]. Хотя ряд авторов указывают на условность такого названия, не подвергается сомнению тот факт, что все патологии такого рода сопровождаются усилением свободно-радикального аутоокисления в результате ослабления антиоксидантной защиты организма.

Находясь в современной урбанистической среде, человек непрерывно подвергается действию различных факторов, вызывающих напряжение защитных систем организма. Загрязнение воздуха, водоемов, почвы различными токсикантами, радионуклидами, продуктами фотохимического смога, наблюдаемое усиление жесткого ультрафиолетового фона вследствие глобального изменения атмосферы, усиливают поступление и стимулируют эндогенное образование свободных радикалов в организме. С другой стороны, такие характерные черты современного образа жизни, как частые психоэмо-

циональные стрессы, калоригенное питание, гиподинамия, способствуют поступлению в кровь избыточного количества кислорода и легкоокисляемых субстратов (катехоламинов, глюкокортикоидов, жирных кислот) и снижению степени их расходования в ходе метаболических процессов. Все это, вместе взятое, предъявляет повышенные требования к работе физиологической антиоксидантной системы. Вместе с тем, в результате возросшего потребления готовых рафинированных продуктов, а также из-за определенной сезонности в поступлении овощей и фруктов, количество естественных антиоксидантов в пище часто не удовлетворяет физиологические потребности современного человека. Все эти факторы способствуют снижению активности, а часто и прямому срыву антиоксидантной защиты организма и, как следствие, развитию разнообразных свободно-радикальных патологий. Эти выводы подтверждаются результатами эпидемиологических наблюдений, показывающих учащение атеросклеротических кризов, а также увеличение количества инфарктов и инсультов в зимне-весенний период, т.е. в месяцы наименьшей обеспеченности антиоксидантами [76, 116]. Это определяет необходимость профилактического применения антиоксидантов для поддержания функциональной активности физиологической антиоксидантной системы с целью предупреждения активации свободно-радикальных процессов в организме.

Глава 5. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ

В связи с интенсивным развитием химической промышленности и широкой химизацией быта существенно обострилась проблема влияния возрастающего количества химических соединений на здоровье человека. Подсчитано, что уже в 70-е годы в окружающей среде находилось до 2 млн различных химических веществ, многие из которых являются продуктами антропогенного загрязнения [117]. До трети от общего объема продукции химических предприятий тем или иным способом поступает в окружающую среду, дополнительный вклад в загрязнение вносят сельское хозяйство, энергетика, транспорт. Многие химикаты, проходя через цепи питания или поступая из природных сред, попадают в организм человека. Особую опасность представляют высокотоксичные органические соединения, обладающие повышенной стойкостью к химическому и биологическому разложению и способные накапливаться в живых организмах (ДДТ, диоксины).

Жители крупных городов, промышленных районов, работники химических предприятий постоянно подвергаются воздействию химических токсикантов, постепенно приводящему к снижению сопротивляемости организма любым неблагоприятным факторам, к росту общей заболеваемости, иммунологическим и онкологическим патологиям и, в конечном итоге, к увеличению смертности. Причины этих неблагоприятных явлений связаны со снижением функциональной активности систем неспецифической резистентности, в том числе и системы антиоксидантной защиты, обусловленным, прежде всего, поражением гепатобилиарной системы, несущей основную нагрузку по детоксикации ксенобиотиков в организме.

Все химические вещества, поступающие в организм, в той или иной степени подвергаются метаболическим превращениям. Частичная биотрансформация ксенобиотиков происходит в желудочно-кишечном тракте, легких, почках, коже. Однако самым крупным органом, ответственным за эту функцию, является печень: в ней обезвреживается около двух третей всех экзогенных веществ, многие из которых обладают гепатотоксичностью [67].

В настоящее время известно по крайней мере 8000 гепатотоксических соединений, с которыми человек контактирует в течение всей жизни [118]. Поэтому остается высокой потребность в гепатопротекторных средствах, повышающих резистентность печени к действию химических агентов, нормализующих ее метаболизм в условиях напряжения детоксицирующей функции. Одним из перспективных классов соединений с выраженными гепатопротекторными свойствами являются производные фенолов. В современной лечеб-

ной практике находят применение как синтетические фенольные средства (дibuнол, α -токоферол ацетат), так и препараты на основе растительных полифенолов (легалон, силибор, катерген, валлилив), в том числе и комплексные растительные препараты с антиоксидантной активностью (салсоколин, максар, экстракты элеутерококка, родиолы розовой и т. д.).

Известно, что в основе гепатотоксического эффекта ксенобиотиков лежит усиление интенсивности ПОЛ в мембранах гепатоцитов, где в основном и локализуются процессы метаболической детоксикации чужеродных соединений. К числу ядов, вызывающих повышенное образование липоперекисей и снижение антиокислительной активности в печени, относят в первую очередь гепатотропные яды: этанол, аллиловый спирт, сульфат гидразина, четыреххлористый углерод, акрилонитрил, желтый фосфор и т. д. [67]. Например, на фоне интоксикации четыреххлористым углеродом и солянокислым гидразином наблюдается увеличение концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления в печени и плазме крови: через сутки после отравления содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в печени крыс увеличивается, соответственно, в 1,5 и 3,0 раза [119]. Двукратная загрузка гидразином в дозе 200 мг/кг приводит к повышению концентрации диеновых конъюгатов и оснований Шиффа в гомогенатах печени в 3 - 4 раза, а отравления D-галактозамин (2 дня, 500 мг/кг) и 40%-м этанолом (7 дней, 15 мл/кг) увеличивают скорость образования малонового диальдегида в обоих случаях в 2,7 - 3,0 раза [97].

Одним из тяжелых последствий химического поражения печени является токсический гепатит, сопровождающийся значительными нарушениями структуры и функции всего органа. В патогенезе этого заболевания лежит активация ПОЛ, разрушение фосфолипидных компонентов мембран и связанные с этим нарушения функций основных клеточных органоидов - лизосом, митохондрий, эндоплазматического ретикулаума. Усиление ПОЛ служит универсальным фактором повышения проницаемости мембран и может быть непосредственным механизмом цитолиза [67, 97].

Некрозогенные яды (D-галактозамин, аллиловый спирт, парацетамол) приводят к деструкции внутренней мембраны митохондрий, уменьшают количество сфингомиелина, регулирующего транспорт электронов в эндоплазматическом ретикулуме и стабилизирующего мембрану лизосом. Аллиловый спирт снижает в гепатоцитах содержание фосфоинозитидов, необходимых для работы мембранных рецепторов и ферментов, уменьшает общее содержание фосфолипидов и повышает активность щелочной фосфатазы, лабилизируя мембрану лизосом. Действие токсикантов сопровождается падением активности ферментов монооксигеназной системы [97].

Современные подходы к лечению токсического поражения печени, в том числе и токсического гепатита, включают в себя антиоксидантную терапию, направленную на ограничение ПОЛ и стабилизацию мембран гепатоцитов. Селенит натрия, α -токоферол, ионол (дibuнол), ряд фенольных соединений природного происхождения оказывают выраженное гепатопротекторное действие при нарушениях функционального состояния печени, вызванных гепатотропными ядами, способствуют снижению нарастающего количества продуктов ПОЛ в крови, желчи, гомогенатах печени [120].

Хронический гепатит, индуцированный у крыс четыреххлористым углеродом путем ингаляции (0,3 - 0,4 мл на 100 г веса) в течение трех недель, сопровождается увеличением интенсивности перекисного окисления липидов в печени в 15 - 20 раз, в селезенке, тимусе и костном мозге - в 4 - 5 раз. Введение животным липосом, полученных из фосфолипидов печени здоровых крыс, приводит к нормализации выявленных отклонений в течение 15 - 20 дней. Липосомы, содержащие витамин Е и селенит натрия, ускоряют процесс нормализации исследуемых показателей на 10 - 12 дней [121]. Витамин Е, убихинон-9, селенит натрия и их комбинации в терапевтических дозах показали значительную гепатопротекторную активность при токсическом поражении печени, вызванном четыреххлористым углеродом и хлорсилом. Комбинация витамина Е и селенита натрия, убихинона-9, витамина Е и селенита натрия обнаружили потенцирование фармакотерапевтического эффекта, полностью предупреждая некроз при поражении печени хлорсилом в токсической дозе [122].

Тетрахлорэтан, этиловый и аллиловый спирты, индуцирующие ПОЛ в печени, легких, сердце, почках крыс, повышают содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в гомогенатах этих органов. Применение α -токоферола ацетата и селенита натрия уменьшает количественные значения показателей перекисного окисления липидов и ограничивает интенсивность нарушений желчеотделительной функции печени [123]. Установлено, что витамин Е и селенит натрия как в отдельности, так и в комбинации, увеличивают в пораженных гепатоцитах количество рибосом и полисом, которые ответственны за синтез альбуминов в печени, что является одним из важных механизмов, улучшающих ее экскреторную функцию [124]. Гепатопротекторный эффект витамина Е и убихинона-10 связан также с предотвращением цитолиза гепатоцитов путем уменьшения проницаемости их мембраны. Отмечается, что при остром токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом и хлорсилом, подобный терапевтический эффект убихинона был в 5 раз выше, чем у витамина Е [125].

Высокую гепатопротекторную активность проявляют синтетические производные оксикоричных кислот. Лечебно-профилактическое введение этих фенольных соединений на фоне сочетанного поражения печени, вызванного четыреххлористым углеродом и этанолом, приводило к выраженному снижению интенсивности ПОЛ (уменьшению концентрации малонового диальдегида на 58 - 62%), ингибированию цитолиза гепатоцитов (на 20 - 58%), нормализации уровня гликогена и холатсинтетической функции печени. Показано, что по величине антиоксидантного эффекта производные оксикоричных кислот превосходят токоферол, так как проявляют соответствующую активность в дозах в 5 - 12 раз меньших, чем витамин Е [126].

Метанол, активирующий процессы окисления в печени, оказывает выраженное мембранотоксическое действие на эритроциты. Профилактическое и лечебное введение ионола в дозах 200 и 400 мг/кг существенно повышало выживаемость крыс в условиях метанольной интоксикации [127].

Акрилонитрил, одно из широко распространенных в химической промышленности высокотоксичных соединений, стимулирует скорость НАДФН-зависимого ПОЛ в мембранах изолированных субклеточных фракций печени,

головного мозга, легких и эритроцитов крыс. Дибунол и α -токоферол ацетат предупреждают нейро-, гемато- и гепатотоксические эффекты акрилонитрила при остром и хроническом отравлении крыс. Добавление в пищу работникам производства акрилонитрильного каучука масляного раствора α -токоферола ацетата (25 - 30 мг на человека в сутки) в течение года по схеме: месяц - витаминизация, месяц - перерыв, - позволило снизить число случаев неуродоспособности с 88 до 66 по всем заболеваниям [128].

Токсическое воздействие на крыс 2-нитро-4-хлорфенола сопровождалось гепато- и нефротоксическим эффектами, уменьшением в 2 раза количества SH-групп и увеличением в 1,5 - 2 раза содержания малонового диальдегида в сыворотке крови, что свидетельствовало об усилении ПОЛ. Предварительное введение ионола в дозе 60 мг/кг и α -токоферола в дозе 30 мг/кг за 18 часов до затравки препятствовало развитию токсического синдрома. α -Токоферол ацетат оказывал преимущественно защитное действие на почки и печень, увеличивая содержание общих и небелковых SH-групп, ионол нормализовал биохимические сдвиги преимущественно по критерию малонового диальдегида и SH-групп [129].

В развитии заболеваний легких, вызванных воздействием промышленных аэрозолей (например, кварцевой пыли), значительную роль играют процессы свободно-радикального окисления, что делает возможным применение антиоксидантов для коррекции этого процесса, особенно на ранних стадиях болезни [130, 131].

При хронических фосфорных интоксикациях в механизме повреждающего действия желтого фосфора, наряду с инициацией ПОЛ мембран, существенную роль играет ингибирование активности антиоксидантных ферментов. Ионол снижает токсический эффект желтого фосфора, уменьшая процессы перекисного окисления в микросомах печени, и увеличивает активность антиоксидантных ферментов в цитозоле. Эффективность ионола была более четко выражена на фоне сбалансированного рациона [132].

При фтористой интоксикации у крыс, кроликов и морских свинок, получавших различные дозы фторида натрия с пищей, повышался уровень пероксидации крови, изменялась активность антиоксидантных ферментов. Введение морским свинкам при флюорозе комплекса биоантиоксидантов (витамины С, Е, Р) способствовало нормализации показателей крови, тормозило развитие ряда расстройств [133].

Тяжелые металлы, частота отравлений которыми возросла в результате общего загрязнения окружающей среды, также являются индукторами процессов свободно-радикального окисления [72].

Установлено, что повреждение клеточных мембран, лежащее в основе свинцовой интоксикации, обусловлено активизацией свободно-радикальных процессов [134]. Кроме того, свинцовая интоксикация связана с истощением фонда эндогенных антиоксидантов, о чем свидетельствует снижение миелопероксидазы лейкоцитов, являющейся компонентом физиологической антиоксидантной системы. В связи с этим, представляется перспективным использование фенольных антиоксидантов при отравлениях соединениями свинца как в лечебных, так и в профилактических целях [135]. При изучении токсического действия ацетата свинца на мышей, установлено, что самцы более

чувствительны к воздействию этой соли. Введение ацетата свинца на фоне хронического потребления этанола приводит к значительному усилению токсичности, причем у самок синергизм действия этанола выражен в большей степени. Дибунол в оптимальных дозах снижает токсическое действие ацетата свинца, что проявляется в увеличении дозы токсического агента, необходимой для достижения 100%-й гибели животных, а также в торможении в печени и сердце интенсивности сигналов метаболически активных центров, связанных с их свободно-радикальным состоянием [136].

Отравление бихроматом калия (0,2 мг/100 г) в течение 1 месяца приводило к снижению активности антиоксидантных ферментов в организм крыс. Применение соединений с антиоксидантным действием способствовало нормализации ферментной активности и увеличивало выведение хрома из организма [134].

Применение антиоксидантов позволяет уменьшить последствия интоксикаций пестицидами. Введение белым крысам гербицида пропазина в дозе 500 мг/кг индуцирует образование малонового диальдегида, снижает активность антиоксидантных ферментов, тормозит прирост массы и процессы регенерации [137]. Введение кроликам с поперечным переломом лучевой кости хлората магния в течение трех недель приводило к нарушению костной регенерации, снижая в костной ткани содержание селена (на 26%), железа (на 29,5%), кобальта (на 21,6%), цинка (на 38%) и повышая содержание магния (до 44,9%). Ежедневное введение комбинации селенита натрия и витамина Е (15 мкг/кг и 25 мкг/кг, соответственно), на фоне интоксикации пестицидом, стимулировало костную регенерацию и увеличивало содержание микроэлементов в поврежденных участках (в том числе селена - на 30,5%; железа - 32,2; кобальта - 29,3; цинка - 60,5%) с одновременной нормализацией уровня магния [138]. Комбинированное введение кроликам витамина Е и анаболика ретаболила приводило одновременно к восстановлению нарушенной хлоратом магния регенерации костной ткани и к восстановлению углеводно-фосфорного, белкового, ферментного, пигментного, микроэлементного и липидного обменов в печени и сыворотке крови [139].

В развитии токсического поражения печени фосфорорганическими соединениями, к которым относятся карбофос, хлорофос и др., существенную роль играют процессы перекисного окисления липидов. Опыты на белых крысах показали, что при интоксикации фосфорорганическими инсектицидами происходит резкое уменьшение активности антиоксидантных ферментов, повышение удельной окисляемости липопротеидов и увеличение концентрации диеновых конъюгатов [140]. Хлорофос в среднесмертельной дозе стимулирует накопление малонового диальдегида в печени крыс [141], карбофос в среднесмертельной дозе увеличивает интенсивность ПОЛ в головном мозге и миокарде, но не влияет на ПОЛ в печени [142, 143]. Ионол (120 мг/кг) в этих случаях проявляет лечебный эффект, хотя и не предупреждает активацию ПОЛ [126]. α -Токоферол и ионол в режиме 5-7-кратного профилактического применения повышают выживаемость животных при отравлении карбофосом, а в комбинации с атропином - предупреждают их смертность при введении 1,5 абсолютно смертельных доз яда [144]. Внутривенное введение α -токоферола и ионола животным в дозах 150 и 50 мг/кг, соответ-

ственно, оказывает иммуностимулирующий эффект при хроническом отравлении пестицидами (эптан, ленацил, тхан) в дозах от 1/100 до 1/10 от среднесмертельной [145].

Антиоксидантная терапия целесообразна в составе комплексного лечения алкогольных и наркотических отравлений. При острой алкогольной интоксикации, вызванной у крыс внутрибрюшинным введением 2%-го раствора этанола в дозе 6 г/кг, совместное введение водорастворимых антиоксидантов - фенозана калия, ихфана-2, эмоксипина и аналептика бемегида - проявляет синергизм в отношении противоалкогольного эффекта, в том числе и при малых дозах антиоксидантов [146]. Малые дозы антиоксидантов (дибунола, фенозана калия, ихфана-2) были эффективны также в случаях тяжелых отравлений этанолом в дозах, превышающих наркотические. При введении фенозана калия и ихфана-2 в дозе 0,01 мг/кг через 30 минут после отравления этанолом (9,0 г/кг), выживаемость мышей возросла на 17%. В то же время установлено, что в больших дозах антиоксиданты проявляют отрицательный эффект, например, при введении дибунола в дозе 100 мг/кг количество выживших животных, отравленных этанолом (9,8 г/кг), уменьшалось с 40 до 10%. В промежуточных дозах антиоксиданты не оказывали положительного влияния на выживаемость мышей, как, например, фенозан калия, введенный в дозе 5,0 мг/кг через 15 минут после отравления, но, тем не менее, нормализовали вызванные этанолом изменения водного баланса в органах. Ранее, при данном типе интоксикаций, был установлен профилактический защитный эффект антиоксидантов [147].

Хроническая алкогольная интоксикация приводит к недостатку незаменимых жирных кислот в органах и тканях животных. Существенный вклад в развитие этой недостаточности вносят нарушение питания, а также переваривания и всасывания липидов в желудочно-кишечном тракте. У крыс, получавших рацион с низким содержанием незаменимых жирных кислот, хроническая алкогольная интоксикация усугубляет недостаточность незаменимых жирных кислот и повышает уровень конечных продуктов перекисного окисления липидов в крови и печени, снижает антиокислительную активность мембран эритроцитов почти в 3 раза. Однако роль ПОЛ в генезе состояния дефицита незаменимых жирных кислот при длительном потреблении этанола окончательно не выяснена. Ежедневное введение α -токоферола (50 мг/кг) на фоне хронической алкогольной интоксикации повышает антиокислительную активность мембран эритроцитов и нормализует содержание арахидоновой кислоты в печени [148].

Развитие токсического гепатита, вызванного этанолом, сопровождается повышением содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в гомогенатах печени, легких, сердца, почек. Иницирование процесса перекисного окисления липидов происходит на фоне истощения антиоксидантной защиты. Уменьшение окисления липидов достигается введением веществ, обладающих антиоксидантным и мембранопротекторным действием, таких как α -токоферол, селенит натрия, настоей астрагала, синтетические производные оксикоричных кислот [122, 149].

У больных гепатитом В, протекающем на фоне хронического алкогольного поражения печени, отмечается усиленное накопление гидроперекисей,

снижение антиоксидантной активности, повышение коэффициента холестерина/фосфолипиды. Выявлено снижение уровня ненасыщенности жирных кислот в сравнении с контролем. Использование в комплексной терапии гепатита В витамина Е показало заметную ингибирующую активность антиоксиданта, что выражалось быстрым снижением интенсивности ПОЛ, нормализацией показателей липидограммы мембран эритроцитов [150].

В результате обследования группы больных наркоманиями и токсикоманиями выявлены статистически значимое усиление процессов ПОЛ и понижение антиоксидантной активности в крови по сравнению со здоровыми. Одновременно, в плазме крови больных обнаружено повышенное содержание α -токоферола, что, по-видимому, можно объяснить его выходом из органов резервирования. Также выявлено нарастающее истощение антиоксидантной системы у лиц, страдающих чисто опиийными наркоманиями [151]. Полученные результаты свидетельствуют о эффективности применения антиоксидантной терапии при лечении указанных категорий больных.

Перспективными гепатопротекторами являются препараты, изготовленные на основе природного сырья. Их терапевтическое действие часто основано на синергическом эффекте содержащихся в них биологически активных веществ, что обуславливает широкий спектр фармакологических эффектов, в том числе желчегонного, противовоспалительного, антифибротического, антиоксидантного [152].

Лекарственные препараты силибор и легалон (карсил), из плодов растения расторопши пятнистой, содержат сумму флавоноидов и применяются при токсических поражениях печени, остром и хроническом гепатите, циррозе печени [153]. Механизм их действия связан с ингибированием ПОЛ и предотвращением разрушения клеточных мембран. Препараты стимулируют синтез белков и фосфолипидов в поврежденных гепатоцитах, что способствует стабилизации мембран и препятствует проникновению в клетку токсических веществ. Кроме того, они нормализуют обменные процессы в печени, улучшают ее экскреторную функцию, активируют реакции метаболической трансформации и конъюгации сенобиотиков [152, 154].

Катерген, получаемый на основе природных флавоноидов, близкий по структуре к кверцетину и рутину, является гепатопротектором при токсических поражениях печени различной этиологии. Механизм антиоксидантного действия обеспечивается, в основном, антиоксидантным эффектом [153]. Другие препараты растительных флавоноидов - фламин, флакумин, конвафлавин - также обладают выраженным гепатопротекторным действием [152].

Полифенольный комплекс препарата максар, полученного из древесины дальневосточного растения мааки амурской, содержит изофлавоны (формонетин, генистеин, ретузин) и изостильбены (в том числе уникальный макиазин). В условиях токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом, максар оказывал антиоксидантный эффект, сдерживая продукцию диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также препятствовал угнетению ферментов гидроксиглирования и дыхательной цепи эндоплазматического ретикулаума. У леченых животных сохранялась активная форма цитохрома P 450, нормализовались содержание цитохрома b_5 и активность глутатион-S-трансферазы [155].

Экстракт элеутерококка, содержащий в качестве действующего начала глюкозиды оксиалкилфенолов, оказывал ярко выраженный защитный эффект на животных при токсическом воздействии различных химических гепатотоксинов (трихлортриэтиламина, гексенала, хлорофоса, азотистокислого натрия, трифосамида и др.). Сообщалось, что элеутерококк снижает токсичность метотрексата в 10 раз. Гепатопротекторный эффект экстракта обеспечивается, в том числе, и за счет повышения активности многоцелевых оксидаз [156].

Новый препарат салсоколин, представляющий собой сухой экстракт растения солянки холмовой, содержит в качестве действующего начала полифенолы, сапонины, бетаин. Во время терапии отравлений, вызванных гепатотропными ядами (четырёххлористым углеродом, аллиловым спиртом, D-галактозамином, парацетамолом), салсоколин и максар улучшали ультраструктуру внутриклеточных органелл, способствовали сохранению активности органеллоспецифических ферментов, защищали паренхиму печени от цитолиза, уменьшая диффузию печеночных ферментов в кровь [118].

Настой астрагала шерстистоцветкового оказывает выраженное гепатопротекторное и антиоксидантное действие благодаря содержащимся в нем токоферолам, флавоноидам, аскорбиновой кислоте, селену, фитостеринам. Настой используется в комплексной терапии в сочетании с токоферола ацетатом или эссенциале, что способствует улучшению обменных показателей в печени, в том числе обмена билирубина [152].

Следует отметить, что синтетические фенолы (за исключением α -токоферола ацетата) в целом не нашли широкого применения в лечебной практике при токсических поражениях печени, несмотря на имеющийся у них гепатопротекторный эффект. Отчасти, это связано с наличием у некоторых из них определенной токсичности (дибунол, бутилксианизол). Напротив, фенолы природного происхождения, безвредные для организма, часто используются в комплексной терапии отравлений, острых и хронических болезней печени различной этиологии.

В основе механизма действия природных гепатопротекторов лежит улучшение барьерной и матриксной функции мембран гепатоцитов. Этот эффект обусловлен подавлением перекисного окисления мембранных фосфолипидов и фосфолиполиза. Растительные токоферолы и полифенолы проявляют высокую антирадикальную активность и, кроме того, ингибируют ПОЛ путем образования комплексов с ионами железа - катализаторами перекисного окисления. Благодаря своему антиоксидантному действию, растительные фенольные препараты способствуют сохранению эндогенных биоантиоксидантов - токоферола и восстановленного глутатиона. Кроме того, фенольные гепатопротекторы восстанавливают близкий к норме спектр мембранных фосфолипидов [118]. Наблюдаемая высокая мембранотропная активность полифенольных компонентов обеспечивается, по-видимому, их способностью встраиваться в мембрану гепатоцитов и нейтрализовывать радикальные продукты непосредственно в месте их образования, что повышает эффективность их мембранопротекторного действия.

В отличие от полифенолов и токоферолов искусственные фенольные антиоксиданты типа ионола и бутилксианизола не имеют гидрофобного боко-

вого радикала и не способны встраиваться в мембрану, подобно α -токоферолу [108], поэтому их антиоксидантное действие связано, в основном, с восстановлением перекисных продуктов ПОЛ. Эффективность их гепатотропного действия, как полагают, связана с индукцией ими ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков [157]. В частности, ионол и бутилксианизол повышают содержание глутатиона, активность цитозольной глутатионтрансферазы, всех ферментов системы глюкуронирования, увеличивая в 20 - 30 раз содержание м-РНК в клетках печени [157]. При этом активность основных монооксигеназных ферментов практически не изменяется.

Глава 6. ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Современные лекарственные средства, отличающиеся высокой биологической активностью, наряду с направленным фармакологическим воздействием часто вызывают нежелательные побочные эффекты в самых разных органах. Многие из этих эффектов обусловлены усилением свободно-радикального окисления в тканях, которое обостряет дефицит эндогенных антиоксидантов, развивающийся под влиянием патологического процесса. Например, антибиотики адриамицин и рубомицина гидрохлорид оказывают побочное действие, усиливая ПОЛ в сердце, стрептозоцин и аллоксан - в клетках поджелудочной железы, фенотиазин - в центральной нервной системе [72]. Антидепрессант амитриптилин в среднесмертельной дозе интенсифицирует ПОЛ в головном мозге, миокарде, печени крыс, о чем свидетельствует накопление диеновых конъюгатов и оснований Шиффа в этих органах [127, 142]. Армин (антихолинэстеразное средство) в среднесмертельной дозе увеличивает интенсивность ПОЛ в головном мозге и миокарде, повреждает мембраны эритроцитов [127].

Большинство лекарственных препаратов, являясь веществами чужеродными для организма, подвергаются метаболической трансформации в печени, вызывая усиление ПОЛ в гепатоцитах, поэтому именно печень чаще всего страдает от сопутствующей лекарственной интоксикации, а медикаментозное поражение печени отягощает течение некоторых заболеваний. В этих условиях интенсивная химиотерапия больных становится невозможной без соответствующей коррекции фармакологического воздействия. Поэтому, в состав комплексной терапии все чаще включают антиоксидантные средства, снижающие побочное действие и повышающие общую эффективность лекарственных препаратов. В этих целях в лечебной практике успешно используются как синтетические фенольные антиоксиданты (главным образом α -токоферол ацетат), так и препараты на основе растительных флавоноидов, селеносодержащие и эссенциальные средства, различные витамины и т. д.

Лечение больных противотуберкулезными препаратами - изониазидом, рифампицином и пиразинамидом - приводит к усилению продукции ПОЛ в крови, легких, печени и других органах и часто сопровождается цитолитическим поражением печени. Эти нарушения развиваются на фоне истощения антиоксидантной системы организма, вызванного как туберкулезной интоксикацией, так и медикаментозным воздействием. Подтверждением этого являлось падение уровня восстановленного глутатиона (на 42%) и активности супер-

оксиддисмутазы (на 12 %) в печени, снижение содержания витамина Е в крови [158]. Под влиянием ежедневного приема токоферола (15 мг/кг) гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов резко снижалась: уменьшалась активность трансфераз, повышались уровни витамина Е в крови и восстановленного глутатиона в печени [158]. Гепатозащитное действие токоферол ацетата усиливалось в сочетании с антигипоксантами (рибоксином, пир-ацетамом), тиосульфатом натрия, селеносодержащими препаратами [152].

Отмечается высокая эффективность совместного применения витамина Е и биофлавоноидов для лечения и профилактики лекарственного гепатита. Введение этих препаратов животным на фоне туберкулопатии предупреждало нарушение желчеобразования, нормализовало синтез белка и уменьшало накопление продуктов ПОЛ в гепатоцитах [159].

Основным побочным действием нестероидных противовоспалительных средств является повреждение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Ортофен, напроксен и индометацин обладают выраженным язвенно-геморрагическим эффектом на слизистую желудка и кишечника, в основе которого лежит изменение фосфолипидной структуры мембран в результате усиления ПОЛ [160, 161].

На фоне двухнедельной фармакотерапии ортофеном у пациентов развивался заметный дефицит витаминов А и Е. Включение в комплексную терапию α -токоферола не только полностью компенсировало потери витамина Е в процессе лечения, но и увеличивало его содержание в сыворотке крови к концу лечения (на 76%). Авторы отмечают, что α -токоферол более чем в 3 раза сокращал частоту побочных эффектов ортофена, практически полностью устраняя эритроцитурию, уменьшая количество диспептических расстройств. Назначение α -токоферола на фоне противовоспалительной терапии способствовало также сохранению эндогенного фона ретинола [160].

Обострение бронхолегочного процесса сопровождается снижением уровня витамина Е в плазме крови. Массивная медикаментозная терапия (пенициллин, стрептомицин, эритромицин, сульфаниламидные препараты, эуфиллин) приводила к еще большему уменьшению концентрации токоферола. На этом фоне наблюдалось усиление ПОЛ в сыворотке крови (повышение концентрации малонового диальдегида, усиление спонтанного гемолиза эритроцитов до 10 - 17%), а также понижение уровня ретинола. Подобный эффект имел место и у животных, подвергавшихся аналогичному медикаментозному воздействию на фоне А- и Е-авитаминоза [162].

В условиях хронической интоксикации антисклеротическим препаратом клофибрейтом (100 дней, 500 мг/кг) у крыс наблюдалось снижение функции ферментативной антиоксидантной системы печени, сопровождавшееся развитием синдрома перекисидации: возрастало содержание ацилгидроперекисей в плазме крови, увеличивалась концентрация ТБК-реактивных продуктов в крови, печени и скелетной мускулатуре. Введение α -токоферола (5 мг/кг в течение 100 дней) потенцировало гиполипидемический эффект клофибрейта и оказывало защитное действие на процессы перекисного окисления липидов и состояние ферментативной антиоксидантной системы в крови и частичное защитное действие на антиоксидантные ферменты и ПОЛ в печени [163].

Антибиотики тетрациклинового ряда усиливают перекисное окисление липидов, о чем свидетельствует повышенное содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в гомогенатах печени, легких, сердца, почек. Инициация ПОЛ происходит на фоне истощения системы антиоксидантной защиты, при этом наблюдается угнетение желчеотделительной функции печени [123]. Показано, что этанол индуцирует прооксидантное действие тетрациклина, повышает содержание парамагнитных форм свободных радикалов, малонового диальдегида и диеновых конъюгатов [149]. Включение в состав комплексной терапии антиоксидантных препаратов - витамина Е, селенита натрия и настоя астрагала шерстистоцветкового, отличающегося высоким содержанием селена, уменьшало количественные значения показателей ПОЛ и ограничивало интенсивность нарушений желчеотделительной функции печени [123, 149].

ЭЛЕКТРОННАЯ ДОСТАВКА КОПИЙ ДОКУМЕНТОВ

Служба доставки электронных копий документов Института научной информации по общественным наукам РАН (ИНИОН РАН) предлагает всем пользователям:

- **оперативную доставку копий источников из фондов библиотеки ИНИОН:** статей из российских и зарубежных журналов и сборников по экономике, демографии, философии, социологии, праву, политологии, литературоведению, филологии, истории, этнологии, религиоведению. Срок выполнения заказа от 24 до 48 часов;

- **доставку копий** первоисточников по любой тематике из фондов библиотек **Москвы, С-Петербурга, Новосибирска и США.** Срок выполнения заказа - 1 неделя.

Оплата из расчета 3000 руб. за страницу текста, плюс 6000 руб. за заказ (с учетом НДС).

Заказ копий и справки по адресу: inion@lib.msu.ru

Заказать копию можно также через систему IRCNET, канал #EDD

Копии выполняются в формате редактора WinWord 6.0 и высылаются по электронной почте, либо с использованием программы FTP в Интернет.

При отсутствии собственной электронной почты заказчики в Новосибирске могут обратиться к посреднику:

*Восход 15, ГПНТБ СО РАН, к. 407, т. (383-2) 66-25-51
e-mail: lisa@libr.nsk.ru*

Данная информационная услуга выполняется на основе Договора между ИНИОН РАН и ГПНТБ СО РАН

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние десятилетия отмечены ростом интереса к проблемам, связанным со свободно-радикальным окислением, его влиянием на процессы старения, деструкции, потери качества природных и синтетических органических материалов, а также с поиском антиокислителей, замедляющих эти процессы. Особое внимание привлекают вопросы, связанные с усилением роли экологических факторов, повышающих интенсивность свободно-радикальных процессов. Отражением этих проблем является предлагаемая работа, в которой на примере производных фенола показывается роль антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем, испытывающих неблагоприятные воздействия среды.

Приступая к рассмотрению публикаций, посвященных фенольным антиоксидантам, авторы ставили перед собой задачу показать универсальность этих соединений как агентов, эффективно подавляющих свободно-радикальные реакции в различных по химическому составу и сложности органических системах: полимерах, пищевых продуктах и живом организме. Такой подход представлялся оправданным ввиду сходства химизма свободно-радикального окисления в указанных системах, а также общего механизма антиоксидантного действия. На примере перекисного окисления в наиболее простой органической системе авторами рассмотрены основные закономерности окислительных реакций в присутствии прооксидантов и антиоксидантов и раскрыты особенности их протекания в пище и организме, в которых эти реакции реализуются в основном в форме перекисного окисления липидов.

Новизной предлагаемого подхода, по мнению авторов, явилось рассмотрение проблемы ингибирования окисления в условиях действия на систему различных внешних воздействий, обусловленных экологическими факторами (загрязнением, усилением УФ-излучения, радиации и т. д.). Такая направленность объясняется тем, что при современном кризисном состоянии окружающей среды роль экологических факторов в усилении интенсивности окислительных процессов в природных и искусственных объектах значительно возросла. Рассматривая влияние прооксидантов и антиоксидантов на процессы перекисного окисления в полимерах, пище и живом организме, авторы пришли к выводу о том, что присутствие функционально различных антиоксидантов является условием стабильного и длительного существования любых органических систем, противостоящих различным вредным воздействиям внешней среды. На конкретных примерах показана эффективность синергических смесей на основе фенольных антиоксидантов, применяемых в полимерной и пищевой промышленности, а также особенности антиоксидантной

системы живого организма, которую можно рассматривать как наиболее сложную и эффективную синергическую смесь физиологически активных веществ.

Особое внимание авторы уделили рассмотрению различных аспектов практического использования фенольных антиоксидантов, при этом было признано нецелесообразным останавливаться на проблемах, связанных с применением фенольных антиоксидантов в полимерной промышленности, как наиболее традиционной и изученной области применения. В связи с отставанием отечественной пищевой промышленности, более подробно освещена практика использования производных фенола, как пищевых добавок.

К сожалению, рамки данной работы не позволили авторам коснуться всех аспектов, относящихся к физиологической активности фенольных антиоксидантов, в частности, вопросов, связанных с использованием этих соединений в качестве иммуностимулирующих, противоопухолевых, кардиопротекторных, радиопротекторных, геропротекторных средств. Большое внимание было уделено рассмотрению механизма адаптогенного действия фенольных антиоксидантов (показанному, в основном, на примере токоферола), как наиболее универсальному в реализации биологических эффектов этих соединений. В отдельной главе рассмотрено применение природных и синтетических фенолов в качестве эффективных гепатопротекторов как пример успешного использования фенольных антиоксидантов для повышения устойчивости (резистентности) организма к действию токсикантов, являющихся одним из наиболее распространенных видов экологических сенсibilизаторов перекисного окисления.

В настоящее время фенольные антиоксиданты широко применяются в различных отраслях промышленности (полимерной, резинотехнической, пищевой, косметической, фармацевтической), а также в лечебной практике, однако их возможности востребованы не полностью.

Рассматривая роль фенольных антиоксидантов, авторы хотели подчеркнуть, что проблемы устойчивого развития могут решаться прежде всего на основе использования научно-технических достижений, к которым, безусловно относится широкое внедрение производных фенола в различные сферы жизни человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пределы роста / Д.Х. Медоуз, Д.Л. Медоуз, Й. Рэндерс, В. Беренс. - М., 1991. - 207 с.
2. Медоуз Д.Х., Медоуз Д.Л., Рэндерс Й. За пределами роста. - М.: Прогресс, Пангея, 1994. - 303 с.
3. Коптюг В.А. Конференция ООН по окружающей среде и развитию (Рио-де-Жанейро, июнь 1992 г.): Информ. обзор. - Новосибирск, 1992. - 62 с.
4. Pratt D.E. Natural Antioxidants from Plant Material // Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health II / Ed. Mou-Tuan Huang, Chi-Tang Ho, Chang J. Lee. Series 507. - Washington, 1992. - P. 54.
5. Запрометнов М.Н. Фенольные соединения. - М.: Наука, 1993. - С. 17.
6. Родионов В.А., Розанцев Э.Г. Долгоживущие радикалы. - М.: Наука, 1972. - С. 176.
7. Безвредность пищевых продуктов / Ред. Г.Р. Робертс, Э.Х. Март, В.Дж. Сталтс и др. - М., 1986.
8. Коттон Г., Уилкинсон Дж. Современная неорганическая химия. - М.: Мир, 1969. - С. 194 - 219.
9. Грасси Н., Скотт Дж. Деструкция и стабилизация полимеров. - М.: Мир, 1988. - С. 246.
10. Шляпников Ю.А., Кирышкин С.Г., Марьин А.П. Антиокислительная стабилизация полимеров. - М.: Химия, 1986. - 252 с.
11. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. - М.: Химия, 1968. - 944 с.
12. Эфрос Л.С., Горелик М.В. Химия и технология промежуточных продуктов. - Л.: Химия, 1980. - С. 489 - 534.
13. Введение в фотохимию органических соединений / Под ред. Г.О. Беккера. - Л.: Химия, 1976. - С. 320 - 353.
14. Nohl H., Jordan W., Youngman R.J. Quinons in biology: functions in electron transfer and oxygen activation / Adv. Free Radical // Biol. med. - 1986. - Vol. 2, N 1. - P. 211 - 279.
15. Membrane damage from lipid oxidation induced by free radicals and sigaret smoke / E. Niki et al. - Ann. N.-Y. Acad. Sci. 1993, p. 686 // Chem. Abst., 1993. - Vol. 119, 88736d.
16. Logani M.K., Davies R.E. Lipid Oxidation: Biologic Effects and Antioxidants - A Review. - Lipids. - 1980. - Vol. 15, N 6. - P. 485 - 495.
17. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M. Oxidants, antioxidants and the degenerative disease of aging // Proc. Nat. Acad. Sic. USA. - 1993. - Vol. 90, N 17. - P. 7915 - 7922.
18. Толстиков Г.А. Реакции гидроперекисного окисления. - М.: Наука, 1976. - С. 11 - 28.
19. Рагинский В.А. Фенольные антиоксиданты. Реакционная способность и эффективность. - М.: Наука, 1988. - С. 192 - 242.

20. Фойгт И. Стабилизация синтетических полимеров против действия света и тепла. - Л.: Химия, 1972. - С. 543.
21. Pfahler G., Lotzsch K. Stabilisierung ion Polyolefinen fur Anwendungen in Extrahierenden Medien // Kuncitstoffe. - 1988. - Bd 78. - S. 142-148.
22. Вольф М.Б. Химическая стабилизация моторных и реактивных топлив. - М.: Химия, 1970. - С. 36 - 37.
23. Finley J.W., Given J.R. Tecnological necessity of antioxidants in the food industry // Food and Chemical Toxicology. - 1986. - Vol. 24, N 10/11. - P. 999.
24. Поздняковский В.М. Гигиенические основы питания и экспертизы продовольственных товаров. - Новосибирск: Изд-во НГУ, 1996.
25. Шмулович В.Г. Применение антиоксидантов в России для стабилизации жиров, пищевых и кормовых продуктов // Вопр. питания. - 1994. - N 1 - 2. - С. 42 - 44.
26. Rehwoldt R. Tracking the use of antioxidants through industry surveys // Food and Chemical Toxicology. - 1986. - Vol. 24, N 10/11. - P. 1039.
27. Haigh R. Safety and necessity of antioxidants: EES approach // Ibid. - P. 1031.
28. Kirkpatrick D.C., Lauer V.H. Intake of phenolic antioxidants from foods in Canada // Ibid. - P. 1035.
29. Гигиенические критерии состояния окружающей среды, 70. Принципы оценки безопасности пищевых добавок и контаминантов в продуктах питания / Изд. ВОЗ. - М.: Медицина, 1991.
30. Tomassi G., Silano V. An asesment of the safety of tocopherols as food additives // Food and Chemical Toxicology. - 1986. - Vol. 24, N 10/11. - P. 1051.
31. Габович Р.Д., Припутина Л.С. Гигиенические основы охраны продуктов от вредных химических веществ. - Киев: Здоров'я, 1987.
32. Shibasaki I. Antioxidants // Food Tecknology. - 1986. - Vol.10, N 9. - P. 94 - 102.
33. Coulter R.B. Extending shelf life by using traditional phenolic antioxidants // Cereal Foods World. - 1988. - Vol. 33, N 2. - P. 207 - 210.
34. Min D.B., Wen J. Qualitative and quantitative effects of antioxidants on the flavor stability of oil // J. Food Sci. - 1983. - Vol. 48, N 4. - P. 1172 - 1182.
35. Хубулава З.И. Длительное хранение пищевых жиров // Хлебопекарная и кондитерская пром-сть. - 1983. - Вып. 12. - С. 18 - 20.
36. Bailey M.E. Inhibition of warmed-over flavor with emphasis on Maillard reaction products // Food Tecnology. - 1988. - Vol. 42, N 6. - P. 123 - 126.
37. Popovic M., Kelemen-Masic D. Mogucnosti producenja odrzivosti kobasica za recenje upotrebom antioksidansa // Technol. Mesa. - 1989. - Vol. 30, N 4. - P. 139 - 142.
38. Satomi K., Sasaki A., Yokoуama M. Влияние хелатообразующих агентов и антиокислителей на окисление липидов в рыбных сосисках // Bull. Jap. Soc. Sci. Fish. - 1988. - Vol. 54, N 1. - P. 107-112.
39. Anders Cal. Antioxidants - quality protectors // Food Process. - 1985. - Vol. 46, N 2. - P. 37 - 41.
40. A study of fat oxidation in microemulsion system / L. Momberger, K. Larsson, W. Buhheim, H. Timmen // J. Oilspers. Sci. and Technol. - 1987. - Vol. 8, N 3. - P. 205 - 207.
41. Dougherty M.E. Tocopherols as food antioxidants // Cereal Foods World. - 1988. - Vol. 33, N 2. - P. 222 - 223.
42. Kwi-Hyun Ha, Osami Iragashi. Исчезновение и взаимозависимость между аналогами токоферолов при автоокислении кукурузного масла и синергический эффект L-аскорбилпальмитата с α -токоферолом // J. Jap, Soc. Food Sci. and Technol. - 1988. - Vol. 35, N 7. - P. 464 - 470.

43. Янишлиева Н., Маринова Е., Антонова В. Възможност за увеличаване на окислителната стабилност на слънчегледовото масло рез добавяне на природни антиокислителители // Хранителпром. наука. - 1986. - Т. 2, N 2. - С. 37.
44. Заявка 61-127786 Япония, МКИ С 09 К 15/08, А 23 D5/04. Добавка стабилизирующего действия для масла / Иванами Коити, Иго Масадзи; Ниппон юси к.к. - N 59-248745.
45. Пат. 4562298 США, МКИ С 07 С 43/205, С 07 С 43/263. Optically active nordihydroguaiaretic acid and intermediates / R.M. Parkhurst, R.S. Pardini; Chemex Pharmaceuticals Inc. - N 436444. НКИ 568/644.
46. Пат. 4380554 США, МКИ С 11 В 5/00. Polymeric monohydroxybenzenoid hydroquinoid antioxidants / C. Serres // Standard Oil Co. - N 285602. НКИ 426/545.
47. Смагин А.М. Оценка эффективности действия антиокислительных составов для пищевых жиров // Изв. вузов пищ. технологии. - 1987. - N 3. - С. 58.
48. Смагин А.М., Киреев В.М., Калинина Т.М. Использование ОЭДФ в качестве стабилизатора пищевых жиров / Могилев. технол. ин-т. - Могилев, 1988.
49. Вышемирская Г.Н., Хмельницкий Ю.В. Использование антиокислителей для повышения хранимостности стерилизованного сливочного масла // Тез. докл. к Всесоюз. науч.-техн. симп., посвящ. 150-летию Н.В. Верещагина / Вологод. молоч. ин-т. - Вологда, 1989. - С. 194 - 196.
50. Al-Tahiri R.A., Wade V.N., Crawford R.J.M. Peroxide production during the storage anhydrous milk fat with and without antioxidants // Egypt. J. Dairy Sci. - 1987. - Vol. 15, N 2. - P. 193 - 207.
51. Пат. 4559234 США, МКИ А 23 В 4/14. Meat curing composition and method of use / L.J. Rubin, L.L. Diosady, F. Shahadi, D.F. Wood; Canadian Patents and Development Ltd. - N 615117. НКИ 426/250.
52. Kajimoto G., Yoshida H., Shibahara A. Влияние тиодипропионовой кислоты на разложение токоферола в (растительных) маслах при их автоокислении // J. Jap. Oil Chem. Soc. - 1988. - Vol. 37, N 4. - P. 294 - 298.
53. Studies on the improvement of antioxidant effect of tocopherols. VII. Synergistic effect of some emulsifiers / M. Aoyama, T. Maruyama, H. Kanematsu et al. // J. Jap. Oil Chem. Soc. - 1985. - Vol. 34, N 6. - P. 470 - 475.
54. Сиромяхин И.В. О повышении стабилизирующего действия фенольного антиокислителя // Товароведение. - 1986. - N 19. - С. 26 - 29.
55. The improvement of antioxidant effect of tocopherols. XII. Synergistic effect of aminoacids on oxide stability of fats // M. Aoyama, T. Maruyama, H. Kanematsu et al. // J. Jap. Oil Chem. Soc. - 1987. - Vol.36, N 11. - P. 861 - 864.
56. Пат. 4765927 США, МКИ С 09 К 15/32. Antioxidizing composition / Y. Nomura, Y. Okuda // House Food Industrial Co. Ltd. - N 893887. Прюритет N 60-177346 (Япония). НКИ 252/400.
57. Изучение влияния бутилгидрокситолуола на термическую стойкость различных жиров / М. Пешевска, Х. Юруков, Н. Янишлиева и др. // Программа и тез. нац. науч.-техн. конф. "Новые тенденции развития масложировой промышленности. Балчик, 8-10 окт., 1987 г." - София, 1987. - С. 44 - 45.
58. Augustin M.A., Berry S.K. Efficacy of the antioxidants BHA and BHT in palm olein during heating and frying // J. Amer. Oil Chem. Soc. - 1983. - Vol. 60, N 8. - P. 1520 - 1523.
59. Fate of antioxidants and antioxidant-derived products in deepfat frying and cookie baking / C.R. Warner, D.H. Daniels, F.S.D. Lin et al. // J. Agr. and Food Chem. - 1986. - Vol. 34, N 1. - P. 1 - 5.
60. Naphisa Noor, Augustin M.A. Effectiveness of antioxidants on the stability of banana chips // J. Sci. Food and Agr. - 1984. - Vol. 35, N 7. - P. 805 - 812.

61. Синергическое влияние токоферола, лимонной кислоты и пентаполифосфата натрия на термоокислительную стабильность пищевых масел и жиров / Yukihiko Nomura, Atushi Yasuda, Masanori Yamamoto, Ko Sugisawa // J. Jap. Oil Chem. Soc. - 1987. - Vol. 36, N 2. - P. 117 - 119.
62. Ольшанская Н.З., Васягина М.И. Сохраняемость крестьянского масла в различных упаковочных материалах // Товароведение. - Киев. - 1986. - Вып. 19. - С. 32 - 33.
63. Тищенко Е.В., Козина С.М., Рудаевская М.В. Влияние обработки упаковочных бумаг антиокислителем на стойкость масла при хранении // Товароведение. - Киев. - 1986. - Вып. 19. - С. 36 - 39.
64. Стабилизация качества коровьего масла путем обработки упаковочных бумаг антиоксидантом / А.Б. Рудаевская, Е.В. Тищенко, Г.А. Онищук и др. // Сохранение качества и снижение потерь в торговле. - Киев, 1986. - С. 10 - 16.
65. Стабилизация качества яичного порошка при хранении / М.В. Рудаевская, Е.В. Тищенко, В.Ф. Шкарупа, Г.А. Онищук // Совершенствование ассортимента и сохранение качества товаров народного потребления. - Киев, 1988. - С. 10 - 16.
66. Садовникова И.П. Влияние герпротекторов-антиоксидантов на иммунные реакции // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии. - М., 1986. - С. 69 - 109.
67. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. - Л., 1986. - С. 157 - 168.
68. Тиунов Л.А. Основные механизмы метаболизма ксенобиотиков в организме человека и животных // Итоги науки и техники. Токсикология. - М., 1981. - Т. 12. - С. 5 - 64.
69. Некоторые механизмы вовлечения лизосом в процессы тканевого повреждения / Н.Н. Маянская, Л.Е. Панин, Ю.А. Николаев, С.Д. Маянская // Вопр. мед. химии. - 1990. - N 6. - С. 5 - 8.
70. Перекисное окисление и стресс / В.А. Барабой, И.И. Брехман, В.Г. Голотин, Ю.Б. Кудряшов. - СПб.: Наука, 1992.
71. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей - основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами / В.Н. Бобырев, В.Ф. Почерняева, С.Г. Стародубцев и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1994. - Т. 57, N 1. - С. 47 - 54.
72. Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // Фармакология и токсикология. - 1990. - Т. 53, N 6. - С. 3 - 10.
73. Козлов Ю.П. Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах. - М.: Изд-во МГУ, 1973.
74. Чернов Ю.Н., Васин М.В., Батищева Г.А. Патологические изменения клеточных мембран при ишемической болезни сердца и возможные пути фармакологической коррекции // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1992. - Т. 57, N 4. - С. 67 - 72.
75. Berry E.M. The effects of nutrients on lipoprotein susceptibility to oxidation // Current Opinion in Lipidology. - 1992. - Vol. 3, N 1. - P. 5 - 11.
76. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза / В.З. Ланкин, А.М. Вихерт, А.К. Тихадзе и др. // Вопр. мед. химии. - 1989. - N 3. - С. 18 - 23.
77. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972.
78. Carg G., Wilmott J., Znaiden A. Protective Role of Natural Antioxidants // Cosmetics & Toiletries. - 1987. - Vol. 102, Febr. - P. 37 - 46.
79. Обухова Л.К. Свободно-радикальные механизмы старения в биологической эволюции // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии. - М., 1986. - Т. 5. - С. 36 - 68.

80. Хроническая полиантиоксидантная недостаточность как модель старения / О.Н. Воскресенский, В.Н. Бобырев, В.Ф. Павленко, И.А. Жугаев // Докл. АН СССР. - 1983. - Т. 268, N 2. - С. 470 - 473.
81. Воскресенский О.Н., Бобырев В.Н. Биоантиоксиданты - облигатные факторы питания // Вопр. мед. химии. - 1992. - N 4. - С. 21 - 26.
82. Акифьев А.П., Поталенко А.И. Этапность изменений ДНК и ее роль в процессах старения // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии. - М., 1986. - Т. 5. - С. 7 - 35.
83. Антиоксиданты и адаптация: Сб. науч. тр. / Ред. В.В. Соколовский. - Л., 1984.
84. Воскресенский О.Н. Влияние природных антиоксидантов на патологические процессы, связанные со старением // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии. - М., 1986. - Т. 5. - С. 163 - 201.
85. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие // Вопр. мед. химии. - 1988. - N 6. - С. 2 - 11.
86. Изучение аддитивного антиокислительного действия суммы природных антиоксидантов липидов / Е.Б. Бурлакова, Н.М. Сторожок, Н.Г. Храпова и др. // Вопр. мед. химии. - 1990. - N 4. - С. 72 - 74.
87. Айдарханов Б.Б., Локшина Э.А., Ленская Е.Г. Молекулярные аспекты механизма антиокислительной активности витамина Е: особенности действия α - и γ -токоферолов // Вопр. мед. химии. - 1989. - N 3. - С. 2 - 9.
88. Иванов И.И., Макарова Т.Б. Эстафетный механизм действия токоферолов в мембранных системах // Тезисы Всесоюзного совещания "Биоантиоксидант" 16-18 мая 1983 г., Черногоровка. - М., 1983. - С. 17 - 18.
89. Коррекция нарушений энергетического обмена при гипоксии с помощью витамина К / Л.Д. Лукьянова, Г.Н. Чернобаева, И.Г. Власова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1992. - Т. 55, N 1. - С. 44 - 47.
90. Бушма М.И., Лукиненок П.И. Роль витаминов в функции монооксигеназ // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1994. - Т. 57, N 5. - С. 53 - 57.
91. Витамины. - М.: Медицина, 1974.
92. Гацура В.В., Смирнов Л.Д. Кардиопротекторные свойства некоторых синтетических антиоксидантов // Химико-фармацевтический журн. - 1992. - N 11 - 12. - С. 10 - 15.
93. Некоторые показатели липидного обмена у больных с гастродуоденальной патологией / Л.М. Мажуль, К.К. Далидович, В.В. Гулько и др. // Вопр. мед. химии. - 1990. - N 4. - С. 10 - 11.
94. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов // Успехи современной биологии. - М.: Наука, 1991. - Т. 111, вып. 6. - С. 923 - 931.
95. Абакумов Г.З., Новицкий Г.К., Легонькова Л.Ф. К вопросу о роли перекисного окисления липидов в патогенезе вирусного гепатита // Вопр. мед. химии. - 1988. - N 6. - С. 30 - 31.
96. Изменение активности УДФ-глюкуронозил-, глутатион-S-трансфераз и перекисного окисления липидов микросом печени крыс при γ -облучении и защитное действие α -токоферола / Л.Ф. Легонькова, Г.З. Абакумов, М.И. Бушма, П.И. Лукменко // Вопр. мед. химии. - 1990. - N 3. - С. 26 - 28.
97. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Влияние гепатотоксинов на активность органеллоспецифических ферментов и метаболизм липидов печени // Вопр. мед. химии. - 1989. - N 3. - С. 87 - 91.
98. Фармакологическая коррекция активности процессов перекисного окисления липидов в динамике черепно-мозговой травмы / В.Е. Новиков, В.В. Яснецов, А.В. Ев-

- сеев, Л.Е. Меркулова // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1995. - Т. 58, N 1. - С. 46 - 48.
99. Мелконян М.М., Карагезян К.Т. Структурные компоненты и активность АТФ-аз мембран эритроцитов белых крыс-самцов под действием шума на фоне введения синтетического антиоксиданта 3,5-дитретбутил-4-гидроксифенил-пропанола (γ -пропанола) // Вопр. мед. химии. - 1992. - Т. 38, N 1. - С. 46 - 48.
100. Изучение роли системы церулоплазмин-трансферрин в регуляции перекисного окисления липидов сыворотки крови при различных режимах гипербарической оксигенации / О.А. Вартанян, Л.И. Шинкаренко, А.В. Козлов и др. // Вопр. мед. химии. - 1989. - N 1. - С. 31 - 35.
101. Девяткина Т.А., Тарасенко Л.М., Коваленко Э.Г. Антиоксидантная недостаточность и реакция тканей на острый эмоционально-болевого стресс // Вопр. мед. химии. - 1989. - N 5. - С. 45 - 49.
102. Рябинина В.Е., Налимов А.Г., Лифшиц Р.И. Влияние термической травмы и среднемoleкулярных пептидов на хемилюминесценцию плазмы крови // Вопр. мед. химии. - 1988. - N 6. - С. 60 - 64.
103. Мелконян М.М. Процессы перекисного окисления липидов и динамика сдвигов в уровне холестерина в плазме и мембранах эритроцитов в условиях воздействия низкочастотных акустических колебаний // Вопр. мед. химии. - 1989. - N 4. - С. 12 - 16.
104. Серебренникова Э.Г., Мамаев А.Т., Ахмедов И.Г. Особенности процесса перекисного окисления и антиоксидантной активности липидов белых крыс при глубоком многократном переохлаждении // Вопр. мед. химии. - 1992. - Т. 38, N 3. - С. 28 - 30.
105. Серебренникова Э.Г. Роль жирных кислот фосфолипидов различных органов белых крыс в формировании резистентности к глубокому многократному переохлаждению // Вопр. мед. химии. - 1989. - N 4. - С. 92 - 96.
106. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Никаноров А.А. Предупреждение атерогенных дислипидопротеидемий и комплекса метаболических нарушений в печени при эмоционально-болевого стрессе // Вопр. мед. химии. - 1988. - N 6. - С. 104 - 109.
107. Тиунов Л.А., Шафран Л.М., Кузьменко А.А. Некоторые проблемы биохимической токсикологии // Токсикол. вестн. - 1994. - N 4. - С. 2 - 9.
108. Оксигеназные реакции в микросомах печени крыс в условиях антиоксидантной недостаточности / Ю.И. Губский, О.В. Задорина, Г.И. Парамонова и др. // Вопр. мед. химии. - 1988. - N 4. - С. 81 - 85.
109. Антиоксидантная терапия при стрессе / В.Г. Мхитарян, Э.М. Микаелян, М.М. Мелконян, Е.А. Мелик-Агаева // Тезисы Всесоюзного совещания "Биоантиоксидант". 16-18 мая, 1983 г., Черноголовка. - М., 1983. - С. 52.
110. Влияние ионола и элеутерококка на изменение органов гипофиз-адреналовой системы крыс при экстремальном воздействии / В.Г. Голотин, В.А. Гоненко, В.В. Зимина и др. // Вопр. мед. химии. - 1989. - N 1. - С. 35 - 37.
111. Матвеев С.Б., Марченко В.В., Голиков П.П. Влияние дибунла на перекисное окисление липидов и уровень α -токоферола в легких крыс при острой кровопотере // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1992. - Т. 55, N 2. - С. 37 - 39.
112. Матвеев С.Б., Марченко В.В., Голиков П.П. Влияние α -токоферола на ПОЛ в печени при острой кровопотере // Вопр. мед. химии. - 1992. - Т. 38, N 3. - С. 18 - 20.
113. Влияние эмоционально-болевого стресса на содержание витаминов-антиоксидантов в сыворотке крови крыс / В.П. Твердохлиб, Е.Н. Шмакова, Н.В. Блажевич и др. // Вопр. питания. - 1987. - N 6. - С. 52 - 54.

114. Витамин Е и его синтетические аналоги при экспериментальной сердечно-сосудистой патологии / Ю.В. Хмелевский, Н.Б. Поберезкина, О.В. Задорина и др. // Вопр. мед. химии. - 1992. - Т. 38, N 5. - С. 30 - 32.

115. Коррекция метаболизма миокарда антиоксидантными препаратами при экстремальной Е-витаминной недостаточности / А.Б. Гладчук, Л.Ю. Поляченко, Л.Г. Сударикова и др. // III Всесоюзная конференция "Биоантиоксидант": Тез. докл. 27-29 июня 1989 г., Черноголовка, 1989. - Т. 2. - С. 160 - 161.

116. Петренко В.А. Влияние антиоксидантов на простаглицлиноподобную активность слизистой желудка и развитие язвенного процесса в ней // Там же. - С. 165.

117. Дубинин Н.П., Пашин Ю.В. Мутагенез и окружающая среда. - М., 1978.

118. Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Новые гепатопротекторы природного происхождения // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1995. - N 1. - С. 8 - 11.

119. Кишкун А.А., Андреева Л.И. Антиоксидантное действие церулоплазмина при интоксикации тетрахлорметаном и солянокислым гидразином // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 27-29 июня, 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 78 - 79.

120. Эффективность антиоксидантов при поражении печени четыреххлористым углеродом / Н.П. Скаун, А.Н. Олейник, И.Т. Цилюрик и др. // Тез. докл. I Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 16-18 мая 1983 г., Черноголовка. - 1983. - С. 131 - 132.

121. Холмухамедова Н.М., Зинмутдинова З.К., Пулатова Ш.А. Коррекция свободнорадикального окисления липидов антиоксидантами в липосомах при хроническом гепатите у крыс // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 27-29 июня, 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 90 - 91.

122. Экспериментальная фармакотерапия природными антиоксидантами и их комбинациями токсического повреждения печени / Л.Ф. Виноградова, Е.В. Харлицкая, Ж.А. Мирзоян и др. // Там же. С. 67 - 68.

123. Олейник А.В., Олейник А.Н. Функциональное состояние печени при синдроме перекисидации и коррекция его антиоксидантами // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 27-29 июня, 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 82 - 83.

124. Виноградова Л.В., Мирзоян Ж.А. Регуляция антиоксидантами изменений экскреторной функции печени при токсическом гепатите // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1993. - Т. 56, N 5. - С. 50 - 52.

125. Антицитолитическая активность убихинона-10 при поражении печени хлорированными углеводородами / Л.Ф. Виноградова, Е.В. Харлицкая, Ж.А. Мирзоян и др. // Там же. - 1994. - Т. 57, N 6. - С. 54 - 57.

126. Дроговоз С.М., Слышков В.В., Сальникова С.И. Эффективность оксикоричных кислот при токсических поражениях печени // Там же. - 1993. - Т. 56, N 2. - С. 55 - 58.

127. Органные и тканевые особенности перекисного окисления липидов при отравлении животных химическими веществами / В.А. Мышкин, С.А. Башкатов, А.Ф. Вакарица и др. // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 27-29 июня 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 82 - 83.

128. Иванов В.В., Климацкая Л.Г., Григорьева И.К. Опыт использования α -токоферолa с целью профилактики заболеваемости среди работников производства акрилонитрильного синтетического каучука // Тез. докл. I Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 16-18 мая, 1983 г. - Черноголовка, 1983. - С. 143 - 144.

129. Коренева Р.В., Пальмина Н.П. Использование антиоксидантов для профилактики интоксикаций производными фенолов // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 27-29 июня, 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 53 - 54.

130. Архипова О.Г., Иванова А.С., Крупина Л.М. Значение изменений обмена фосфолипидов легких в развитии фиброза от воздействия промышленных аэрозолей // Тез. докл. I Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 16-18 мая, 1983 г. - Черногоровка, 1983. - С. 144 - 145.

131. Иванова А.С. Динамика антиокислительной активности липидов легких и крови при экспериментальном силикозе // Там же. - С. 136.

132. Татаева Р.К. Особенности действия ионола на процессы перекисного окисления липидов в печени при экспериментальной хронической фосфорной интоксикации в зависимости от характера питания // Гигиена труда и профзаболевания в химической промышленности Казахстана. - Алма-Ата, 1987. - С. 121 - 125.

133. Цебржинский О.И. Антиоксидантный статус при фтористой интоксикации // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант" 27-29 июня 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 55 - 56.

134. Сиявский Ю.А., Сатымбекова А.Т. Влияние специализированного продукта на процессы перекисного окисления липидов в организме в условиях хромовой интоксикации // Там же. - С. 87 - 88.

135. Обоснование к использованию антиоксидантов при свинцовой интоксикации организма / Э.Я. Каплан, В.М. Гукасов, И.А. Максимова и др. // Тез. докл. I Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 16-18 мая 1983 г. - Черногоровка, 1983. - С. 130 - 131.

136. Защитный эффект дибунола при токсическом действии солей свинца / В.И. Варфоломеев, Е.И. Миненкова, И.А. Максимова и др. // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 27-29 июня 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 57 - 58.

137. Антиоксидантное действие никотинамида в регенерирующей ткани печени, пораженной гербицидом / В.Р. Сорока, Г.И. Реуцкая, Г.К. Сиверский и др. // Там же. - С. 88 - 89.

138. Махсумов М.Н., Махмудов Т.М., Мазгутов В.З. Влияние селенита натрия и витамина Е на репаративную регенерацию костной ткани и содержание в ней микроэлементов при экспериментальных переломах трубчатых костей на фоне интоксикации хлоратом магния // Там же. - С. 89 - 90.

139. Ревшанов А.Т., Махмудов Т.М., Файзиев Х.Ф. Экспериментальное исследование комбинированного применения антиоксидантов и анаболиков при переломах костей на фоне интоксикации пестицидом в целях ранней реабилитации и восстановления работоспособности // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 27-29 июня 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 80.

140. Влияние острой интоксикации фосфорорганическими соединениями на некоторые показатели антиоксидантного статуса / Л.А. Дронова, В.Г. Белых, Ю.И. Козловский и др. // Там же. - С. 8 - 9.

141. Долго-Сабуров В.Б., Джаракьян Е.Т., Чураев Н.Н. О возможности применения антиоксидантов при отравлении хлорофосом // Там же. - С. 73 - 74.

142. Башкатов С.А., Бондарев А.И. Свободно-радикальные повреждения биомембран при отравлении различными ксенобиотиками // Там же. - С. 76 - 77.

143. Антиоксидантная терапия в профилактике необратимых состояний при интоксикациях / В.А. Мышкин, С.А. Башкатов, А. Николенко, А.Ф. Вакарица // Тез. докл. II Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 14-16 мая 1986 г. - Черногоровка, 1986. - Т. 1. - С. 91 - 92.

144. Шаблинская А.В. Антиоксиданты как защитные средства при длительном воздействии пестицидов различной химической структуры // Науч. конф. мол. ученых России, посв. 50-летию АМН: Тез. докл. / РАМН. - М., 1994. - С. 155 - 156.

145. Золотая Р.Д., Миненкова Е.А., Евсеенко Л.Е. Влияние водорастворимых антиоксидантов на течение острой алкогольной интоксикации // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 27-29 июня 1989 г. - Москва, 1989. - Т. 2. - С. 70.

146. Влияние антиоксидантов на выживаемость животных и нарушение водного баланса в органах при тяжелом отравлении этанолом / Е.А. Миненкова, Р.Д. Золотая, Л.И. Мурза и др. // Там же. - С. 71 - 72.
147. Гетте И.Ф. Влияние изменений в системе ПОЛ-АОС на фосфолипидный спектр мембран при хронической алкогольной интоксикации // Там же. - С. 60 - 61.
148. Участие процессов перекисидации липидов в развитии недостаточности незаменимых жирных кислот при хронической алкогольной интоксикации / В.У. Буко, В.М. Цыркунов, Г.К. Новицкий, М.В. Коновалов // Там же. - С. 74.
149. Олейник А.Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе тетрациклиновых поражений печени // Тез. докл. I Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 16-18 мая 1983 г. - Черноголовка, 1983. - С. 145 - 146.
150. Цыркунов В.М., Васильев В.С., Новицкий Г.К. Мембранные процессы в эритроцитах при сочетанных поражениях печени и их регуляция // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант", 27-29 июня 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 63 - 64.
151. О целесообразности антиоксидантной терапии больных наркоманиями и токсикоманиями / Р.Д. Золотая, И.А. Бугримская, В.Г. Башкатова и др. // Там же. - С. 62 - 63.
152. Скакун Н.П. Использование антиоксидантов для лечения больных туберкулезом // Фармакология и токсикология. - 1991. - Т. 54, N 1. - С. 80 - 84.
153. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 1996.
154. Эффективность гепатозащитных средств при экспериментальном хроническом гепатите / А.С. Саратиков, А.И. Венгеровский, Н.О. Батурина, В.С. Чучалин // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1996. - N 1. - С. 24 - 26.
155. Венгеровский А.И., Седых И.М., Саратиков А.С. Влияние полифенолов мааки амурской на антитоксическую функцию печени // Там же. - 1993. - Т. 56, N 5. - С. 47 - 49.
156. Дардымов И.В., Хасина Э.И. Элеутерококк. Тайны панацеи. - СПб.: Наука, 1993.
157. Саприн А.Н. Детоксикация ксенобиотиков в организме // Итоги науки и техники. Общие проблемы физико-химической биологии. - М., 1990. - Т. 22. - С. 31 - 115.
158. Скакун Н.П., Сливка Ю.И. Коррекция гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов токоферола ацетатом и рибоксином // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1992. - Т. 55, N3. - С. 52 - 54.
159. Табарчук О.Е. Коррекция гепатотоксического действия противотуберкулезных средств сочетанием антиоксидантов с антигипоксантами // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант" 27-29 июня 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 75 - 76.
160. Влияние ретинола, токоферола и циметидина на ulcerогенный эффект ортофена, индометацина и напроксена / Н.А. Станиславчук, А.А. Пентюк, О.Г. Вовк, Е.И. Остапчук // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1995. - Т. 58, N6. - С. 33 - 35.
161. Климинок Е.В. Функциональное состояние печени и перекисное окисление липидов при поражении ее индометацином // Фармакология и токсикология. - 1989. - N 2. - С. 81 - 82.
162. Обеспеченность организма витаминами А и Е при действии ксенобиотиков / О.А. Яковлева, А.А. Пентюк, Н.Б. Луцук и др. // Вопр. питания. - 1987. - N 3. - С. 27 - 29.
163. Девяткина Т.А., Важничая Е.М. Прооксидантное действие клофибрейта и его коррекция α -токоферолом // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант" 27-29 июня 1989 г. - М., 1989. - Т. 2. - С. 59 - 60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сорокина Ирина Васильевна, м.н.с. НИОХ СО РАН, тел. 35-87-68.

Крысин Алексей Петрович - к.х.н., в.н.с. НИОХ СО РАН, тел. 35-61-63.

Хлебникова Татьяна Борисовна - м.н.с. ИК СО РАН.

Кобрин Виктор Самойлович - к.х.н., начальник опытного химического
производства НИОХ СО РАН.

Попова Людмила Николаевна - к.б.н., с.н.с. НИОХ СО РАН.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. АНТИОКСИДАНТЫ И ОКСИДАНТЫ В ПРОЦЕССЕ ОКИСЛЕНИЯ КИСЛОРОДОМ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.....	11
Глава 2. РОЛЬ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В СОХРАНЕНИИ КАЧЕСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И ПОВЫШЕНИИ СРОКОВ ИХ ХРАНЕНИЯ	20
Глава 3. ФЕНОЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ В СИСТЕМЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА	29
Глава 4. АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ СТРЕССА, АДАПТАЦИИ И РАЗВИТИЯ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ	36
Глава 5. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ.....	45
Глава 6. ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	54
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	57
ЛИТЕРАТУРА.....	59
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....	68

Сорокина Ирина Васильевна
Крысин Алексей Петрович
Хлебникова Татьяна Борисовна
Кобрин Виктор Самойлович
Попова Людмила Николаевна

РОЛЬ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ
В ПОВЫШЕНИИ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ
СИСТЕМ К СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОМУ ОКИСЛЕНИЮ

Аналитический обзор

Оригинал-макет подготовлен с помощью системы Word 6.0 for Windows.
Компьютерная верстка выполнена Т.А. Калужной.

Подписано в печать 1.10.97. Формат 60x84/16.

Бумага писчая. Ротапринт. Усл. печ. л. 4,2.

Уч.-изд. л. 5,5. Тираж 400 экз. Заказ N 13.

Цена договорная

ГПНТБ СО РАН. Новосибирск, ул. Восход, 15, комн. 407, ЛИСА.

Типография СО РАН. Новосибирск, пр. К. Маркса, 2.