

Архив журнала

## Вопросы медицинской химии

*ISSN 0042-8809*

1989 том 35 выпуск 3

**Внимание!** Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности.

## Voprosy meditsinskoï khimii

The journal archive

*ISSN 0042-8809*

1989 volume 35 issue 3

**Attention!** OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ 35

ВЫПУСК 3

МАЙ — ИЮНЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

# ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1989



## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. Б. СПИРИЧЕВ (зам. редактора), И. П. АШМАРИН, Т. Т. БЕРЕЗОВ, А. А. ВАСИЛЬЕВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, В. Л. КОЗЕЛЬЦЕВ (ответственный секретарь), А. И. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ, В. А. САКС, С. Е. СЕВЕРИН, В. А. ТУТЕЛЬЯН

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)

БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)

БЫЧКОВ С. М. (Москва)

КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)

КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)

ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)

ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)

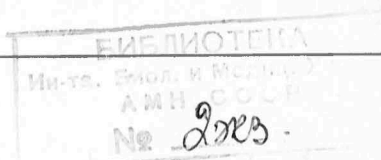
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)

ТЯХЕПЫЛД Л. Я. (Тарту)

ШАПОВ В. С. (Москва)

ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)

ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)



*Б. Б. Айдарханов, Э. А. Локшина, Е. Г. Ленская*

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМА  
АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВИТАМИНА Е:  
ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ  $\alpha$ - И  $\gamma$ -ТОКОФЕРОЛОВ**

Казахский филиал Института питания АМН СССР, Алма-Ата

Фундаментальным и прикладным аспектам науки о витамине Е посвящены многочисленные монографии и обзоры, отражающие обширную информацию о биологической значимости этого минорного липида, его химических свойствах, биохимических основах действия, месте в метаболизме живой клетки [40, 57, 58], а также значительный опыт практического применения препаратов витамина Е в медицине [52, 53, 58]. Тем не менее до настоящего времени остается ряд спорных воззрений на молекулярные механизмы действия витамина Е, что связано с чрезвычайным многообразием его физиологических и биохимических эффектов и подходов к изучению путей реализации его активности в сложной взаимосвязи с метаболическими процессами в клетке. До сих пор нет единого представления о причинах различий биологической активности индивидуальных токоферолов, структурно различающихся только числом и положением метильных заместителей в хромановом кольце. Эта проблема является составной частью и следствием общих разногласий при рассмотрении механизмов действия витамина Е и, с другой стороны, изучение биохимической обусловленности этих различий может служить инструментом для более глубокого познания ключевых аспектов биологической активности витамина Е.

Кроме того, необходимость в такой информации в определенной степени диктуется практическими соображениями в связи со все более широким использованием в питании населением различных стран [19, 42] растительных масел, где витамин Е представлен несколькими его гомологами, главным

образом  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолами, причем в некоторых видах масел количество  $\gamma$ -токоферола превышает количество  $\alpha$ -токоферола [40]. Без учета особенностей раздельного и сочетанного действия гомологов токоферола существует вероятность неверной оценки биологической полноценности лечебных и общих рационов [19].

Как известно, авитаминоз Е у различных животных [6, 36, 55], гиповитаминоз Е, сопровождающий некоторые патологические состояния человека [12, 52, 53], вызывают широкий спектр биохимических и физиологических нарушений, многие из которых объясняются с позиций антиоксидантной концепции действия витамина Е, сформулированной на основании обнаружения повышенных концентраций продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях витамин Е-дефицитных животных, установления возможности предотвращения некоторых синдромов недостаточности витамина Е синтетическими антиоксидантами и выявления у токоферолов в системах окисления *in vitro* и модельных химических системах окисления липидов выраженных антирадикальных и антиоксидантных свойств [3, 54].

Вторая важнейшая теория механизма действия витамина Е рассматривает роль токоферола прежде всего как фактора структурной стабилизации биомембран [28].

Объединение двух часто рассматриваемых альтернативно концепций молекулярных основ биологической активности витамина Е в рамках нетрадиционных представлений о механизме процессов ПОЛ в структурированных мембранных системах открывает новые перспективы для интерпретации

ряда экспериментальных фактов, не находивших ранее объяснения [7].

Определенное значение для изучения путей реализации биологической активности  $\alpha$ -токоферола приобрели данные, свидетельствующие о его влиянии на метаболизм некоторых биологически важных соединений (убихинон, холестерин, простагландины и т. д.) и синтез макромолекул [24, 40].

В настоящем обзоре не ставится цель исчерпывающего освещения всех воззрений на механизмы действия витамина Е; с позиций антиоксидантной теории будут рассмотрены различия  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолов.

### *Некоторые современные представления о биологической значимости ПОЛ и системах его регуляции*

Процесс свободнорадикального окисления липидов, рассматриваемый прежде как патологический, приобрел новую значимость в свете современных данных. Стационарный уровень ПОЛ характерен для метаболизма всех нормальных тканей, являясь, в частности, одним из инструментов быстрой модификации свойств биологических мембран и мембранозависимых процессов [3, 9, 10].

Интенсивность ПОЛ в клетке определяется деятельностью систем, генерирующих свободные радикалы, с одной стороны, и ферментной и неферментной систем антиоксидантной защиты — с другой. Адекватность защиты обеспечивается согласованностью действия всех звеньев этой сложной цепи.

Принимая во внимание функциональную значимость ПОЛ для нормального метаболизма, совокупность пусковых и защитных систем можно рассматривать как регуляторный механизм. В работах Е. Б. Бурлаковой и Н. Г. Храповой представлена классификация систем регуляции ПОЛ, подразделенных на 4 группы [3, 16]. Системой I обеспечивается поддержание строго определенной структурной организации липидов и тем самым регламентируются скорости инициации, продолжения и обрыва цепи. Система II включает ферменты, ответственные за образование и превращение активных форм кислорода, и ферменты, участвующие в разложении перекисей без

образования из них свободных радикалов. Система III — это регуляция обмена фосфолипидов мембран, которая влияет на скорость окисления путем изменения состава ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов, отношение липид/белок, фосфолипиды/холестерин и т. д. В систему IV объединены низкомолекулярные вещества, выполняющие роль ингибиторов, инициаторов, катализаторов, тушителей, синергистов и т. п. и влияющие на стадию развития и обрыва цепи.

Действие этих систем взаимосвязано, и ни одной из них нельзя приписывать главенствующую роль: каждая из них работает в строго очерченных границах, в разных случаях преобладающие и лимитирующие стадии могут меняться. Сбой в согласованности работы этих систем может привести к патологическому возрастанию интенсивности процессов ПОЛ.

Эффективность действия  $\alpha$ -токоферола как природного антиоксиданта обусловлена его исключительно высокой антирадикальной активностью (константа скорости —  $K_v$  его взаимодействия с перекисными радикалами, определенная в условиях жидкофазного окисления метилолеата, составляет  $3,1 \pm 0,3 \cdot 10^6$  л/моль·с, что на 1—2 порядка выше соответствующих констант скоростей для многих известных синтетических и биоантиоксидантов [3]) и стабилизацией липидного бислоя мембран путем образования прочных комплексов с полиненасыщенными жирными ацилами липидов [13, 28].

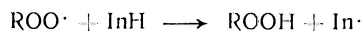
Нам представляется принципиально возможным оценить для модельных мембран граничные условия, определяющие преимущественный характер влияния  $\alpha$ -токоферола на развитие процессов ПОЛ как антирадикального агента или как структурного фактора. Критериями оценки могут служить соотношения концентраций инициаторов свободнорадикального окисления, полиненасыщенных жирных ацилов и  $\alpha$ -токоферола, скорости взаимодействия  $\alpha$ -токоферола с перекисными радикалами, молекулярная латеральная диффузия и внутри- и межмолекулярная диффузия радикальных центров. Отправной точкой для таких исследований вместе с работами по кинетике окислительных процессов в мо-

дельных жидкофазных и мембранных системах [3, 30, 59] могут являться развиваемые И. И. Ивановым представления об эстафетном механизме ПОЛ в мембранных структурах [7] и исследования значения внутримиецеллярной диффузии гидрофобных антиоксидантов для эффективности их ингибирующего действия [25].

#### *Витамин Е как ингибитор свободнорадикального окисления липидов*

Как было показано в многочисленных исследованиях, недостаток в рационе экспериментальных животных витамина Е вызывает появление в тканях повышенных количеств свободных радикалов и молекулярных продуктов ПОЛ [36, 53, 55], увеличение в выдыхаемом воздухе концентраций пентана и этана [36]. На основании этих фактов и способности синтетических антиоксидантов заменять витамин Е [17], а также в связи с выраженным ингибирующим влиянием токоферолов на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах (в жидкой фазе или при окислении дисперсных или бислойных структур) [18, 30, 59] сделано заключение о том, что многие физиологические эффекты токоферола обусловлены его функцией биоантиоксиданта [54].

Токоферолы подобно другим природным и синтетическим антиоксидантам фенольного типа взаимодействуют с перекисными радикалами в качестве донора водорода:



Как уже было отмечено,  $K_V$  этой реакции для токоферолов имеет порядок  $10^6$  л/моль·с, что придает токоферолам определенную уникальность в процессах регуляции перекисного окисления липидов, так как при столь высокой эффективности их взаимодействия с перекисными радикалами даже незначительные изменения концентраций ингибитора будут оказывать существенное влияние на скорость окисления [17].

Высокая реакционная способность токоферолов по отношению к свободным радикалам [25] обусловлена стереоэлектронными эффектами хромановой структуры, где  $\text{C}_9\text{—O—C}_2$ —остов почти копланарен с ароматическим

кольцом, что позволяет  $p$ -орбиталиям неподеленной электронной пары  $\text{O}_1$  принимать участие в стабилизации фенокисильного радикала путем перекрытия с орбиталью, содержащей несвязанный электрон [23, 25]. Это нашло подтверждение в том, что синтетический аналог токоферола с полностью планарной структурой продемонстрировал более высокую активность, чем  $\alpha$ -токоферол в системах *in vitro* [23] и *in vivo* [37].

Однако, несмотря на низкие значения энергии активации реакции обрыва перекисных радикалов на молекулах токоферолов (12—15 кДж/моль) [31] и высокие значения  $K_V$  в модельных системах жидкофазного окисления, токоферолы оказались значительно менее активными в торможении окисления, чем синтетические антиоксиданты, имеющие  $K_V$  порядка  $10^4 \div 10^5$  л/моль·с [3]. Кроме того, исследования кинетических характеристик процессов окисления в присутствии токоферолов и синтетических хромановых аналогов выявили определенные особенности их антиоксидантного действия: в отличие от большинства синтетических антиоксидантов, для которых зависимость эффективности торможения от концентрации является гиперболической, для токоферолов такая зависимость имеет экстремальный характер [1, 3, 9]. Эти особенности антиоксидантного действия токоферолов обусловлены достаточно высокой активностью образующихся из них фенокисильных радикалов, и при определенном соотношении их концентрации с концентрациями и активностью перекисных радикалов, ведущих цепь, нельзя пренебречь вкладом радикалов ингибитора в реакцию продолжения цепи [3]:  $\text{In}\cdot + \text{RH} \xrightarrow{\text{O}_2} \text{ROO}\cdot +$  молекулярные продукты продолжения цепи.

Таким образом, эффективность ингибирующего действия токоферолов определяется также и химической природой окисляемого субстрата. Совокупность этих свойств позволяет рассматривать систему токоферол — радикал токоферола как своеобразный буфер, поддерживающий скорость окисления липидов на определенном уровне [16, 17]. При этом если в системе присутствуют вещества, способные выводить радикалы ингибитора из сферы реакции или восстанавливающие его окис-

ленные формы, то должно наблюдаться увеличение торможения окисления. В этой роли могут выступать вещества с невысоким окислительно-восстановительным потенциалом, такие, например, как аскорбиновая или лимонная кислоты [16]. Взаимодействию и синергизму витаминов С и Е посвящено много работ [38, 55, 56]. Получены прямые свидетельства реакции между токоферилрадикалом и аскорбиновой кислотой и оценена константа ее скорости —  $2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  [49].

Несмотря на несомненные достижения в развитии представлений о молекулярных механизмах ингибирующего действия токоферол на основе теории жидкофазного окисления, перенос этих механизмов на процессы окисления в липидном бислое биологических или модельных мембран с учетом его структурированности встречает определенные возражения, связанные прежде всего с пространственной разобщенностью реагирующих центров — перекисных радикалов жирных ацилов, локализованных в углеводородной зоне мембраны, и хроманового ядра токоферол, расположенного в полярной области [7].

В предложенной недавно эстафетной модели ПОЛ в мембранных структурах, в которой центральное место принадлежит не содержащим кислород липидным радикалам и процессам миграции радикальных центров в углеводородной зоне с учетом ее молекулярной организации, ингибирующее действие антиоксидантов с боковой углеводородной цепи рассматривается как процесс передачи радикального центра на углеводородную цепь антиоксиданта с последующим эстафетным перемещением его в направлении полярной части молекулы ингибитора в соответствии с минимумом свободной энергии при локализации радикального центра в полярной части молекулы токоферол. Второй этап состоит во внутримолекулярной реорганизации активной группировки ингибитора [7]. Таким образом, хвостовой фрагмент токоферолов служит своеобразным каналом удаления радикалов из углеводородной зоны мембранов. В пользу предложенной И. И. Ивановым эстафетной модели свидетельствуют экспериментально зарегистрированные методом ЭПР 2 типа радикалов токоферол при индуцированном УФ-облучении

ем окисления фосфатидилхолиновых липосом [14], а также тот факт, что в индукционном периоде окисления биологических и модельных мембран в присутствии токоферол гидроперекиси практически не обнаруживаются [7].

В определенных условиях существенный вклад в реализацию тормозящего действия на развитие процессов перекисидации вносит способность токоферол к взаимодействию с активными формами кислорода, играющими важную роль на стадии инициации свободнорадикального окисления [5].

Были получены многочисленные свидетельства взаимодействия супероксидного радикала с токоферолом и токоферол-модельными соединениями в различных растворителях [2, 45] с образованием хроманоксильных радикалов. Показано, что реакция токоферол с  $\text{O}_2^-$  протекает медленно и только при большом избытке последнего [2]. Осуществление этого процесса в биологических мембранах может лимитироваться малой доступностью молекул токоферол в липидном бислое для супероксидного радикала [8].

Рядом исследователей было показано, что токоферол в растворе и в составе мембран способен взаимодействовать с синглетным кислородом [15, 34, 35], причем в основном его эффект связан с физическим гашением синглетного кислорода, так как лишь небольшая часть токоферол подвергается при этом окислению [34].

Образующиеся в результате взаимодействия  $\alpha$ -токоферол с активными формами кислорода продукты хинонной структуры могут осуществлять акцептирование избыточного числа электронов с компонентов электронотранспортной цепи. В этом случае ингибирующее действие токоферол может реализоваться как вследствие конкуренции за восстановленные эквиваленты электронотранспортной цепи — генераторы активных форм кислорода, так и за счет собственного антирадикального действия [11]. Этот способ действия на ПОЛ, по-видимому, особенно существен для клеточных структур, лишенных ферментных систем защиты от действия  $^1\text{O}_2$  или  $\text{O}_2^-$  (супероксиддисмутазы), например мембран саркоплазматического ретикула [11].



Сравнительные оценки антиоксидантной активности двух важнейших гомологов —  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолов противоречивы и существенно различаются для биологических и небιологических систем.

В модельных исследованиях было показано, что в кинетике процессов окисления в присутствии всех токоферолов выявляются общие черты и поведение токоферолов качественно сходно: все эти соединения обладают выраженными антирадикальными свойствами с  $K_V$  порядка  $10^6$  л/моль·с, концентрационная зависимость эффективности ингибирования имеет максимум, наиболее четко выраженный для  $\alpha$ -токоферола. Антирадикальная активность  $\alpha$ -токоферола превышает примерно в 3 раза таковую для  $\gamma$ -токоферола [3]. Однако суммарный антиоксидантный эффект, оцениваемый по продолжительности периода индукции окисления арахидена, был в 2 раза выше для  $\gamma$ -токоферола, чем для  $\alpha$ -производного [11], при окислении лиярда при 100 °C эти различия были еще более выраженными [26]. Аналогичная закономерность выявлена при изучении свойств 2 гомологов как консервантов при хранении полусинтетических диет для крыс при —20 и —4 °C [51].

Все 4 гомолога токоферола продемонстрировали равную эффективность в торможении окисления метилолеата в гомогенном растворе в соответствии с величинами индукционных периодов [44]. Однако стабильность хромоноксильных радикалов снижалась в ряду  $\alpha > \beta \approx \gamma > \delta$ , как и скорость расщования при одновременном присутствии в системе окисления.

При окислении арахидоновой кислоты, инициированном гидроперекисью кумола в присутствии  $Fe^{3+}$  как катализатора образования малонового диальдегида из перекисей,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолы также продемонстрировали близкие антиоксидантные активности [39].

$\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -Токоферолы и токол в составе лецитиновых липосом тормозили  $Fe$ -аскорбатзависимое ПОЛ в соответствии с их биологической активностью: одна молекула каждого из ингибиторов защищала соответственно 220, 120, 100, 30 и 20 молекул полинеиасыщен-

ных жирных кислот [33]. По-видимому, модельные системы с использованием бислойных структур наиболее приближены к условиям окисления в биологических мембранах.

Несоответствие между антирадикальными и антиоксидантными характеристиками гомологов и разногласия в оценке их относительных антиоксидантных активностей могут быть объяснены с позиций рассматриваемых выше особенностей действия токоферолов — возможности участия радикалов ингибитора в реакции продолжения цепи [3] и с учетом того факта, что  $\gamma$ -токоферилрадикалы димеризуются через кислородный мостик без дополнительной внутримолекулярной перегруппировки до бензильных радикалов, как это свойственно для  $\alpha$ -производных. Это способствует более высокой скорости вывода  $\gamma$ -токоферола из реакции [1, 32]. Поэтому при различных условиях окисления (степени ненасыщенности субстрата, глубины превращения, температуры, концентраций окислителя и ингибитора, гидродинамических свойств системы), т. е. в конечном итоге в зависимости от значимости вклада радикалов ингибитора в процесс развития цепи, могут быть определены разные, вплоть до взаимно противоположных, соотношения антиоксидантных активностей гомологов токоферола. В соответствии с этим противоречия между обсуждаемыми выше экспериментальными оценками антиоксидантных характеристик токоферолов являются следствием существенно различающихся условий протекания реакции.

Тормозящее действие токоферолов на развитие ПОЛ может быть в определенных условиях связано также с их способностью к взаимодействию с активными формами кислорода — супероксидным радикалом и синглетным кислородом.

При взаимодействии токоферолов с электрохимически генерируемым  $O_2^-$  в ацетонитриле концентрации хромоноксильных радикалов гомологов токоферолов снижались в ряду  $\alpha > \beta > \gamma > \delta$  [45]. Последующие превращения токоферилхинонов приводят к образованию в основном хинонов и димеров [46, 54].  $\alpha$ -Токоферилхинон обладает более высокой реакционной способностью по отношению к  $O_2^-$ ,

чем сам  $\alpha$ -токоферол [2]. В случае  $\gamma$ -токоферола образуются преимущественно димеры, значительно менее реакционно-способные, чем хиноны [32, 46].

Синглетный кислород, образывавшийся при фотовозбуждении в метаноле в присутствии метиленового голубого, реагировал с различными природными гомологами токоферола, причем соотношение скоростей реакций было 1:0,5:0,26:0,10 для  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -токоферолов соответственно [35]. В этом исследовании вывод о сравнительной эффективности взаимодействия синглетного кислорода с токоферолами получен на основе измерения скорости их исчезновения в реакционной среде, т. е. оценивалось химическое тушение. Однако, как следует из величины энтальпии активации  $\alpha$ -токоферола при взаимодействии с синглетным кислородом в 5 различных растворителях, реакция протекает через обратимо образующийся промежуточный комплекс, характер дальнейших превращений которого определяется конкретными условиями. При этом соотношение между химическим и физическим гашением синглетного кислорода, всегда существенно сдвинутое в сторону физического (93—99 % в зависимости от растворителя), является чувствительной функцией спин-орбитального спаривания и энтропийных факторов [34].

Ряд гомологов токоферола по их биологической активности совпадает с рядом антирадикальных активностей [1, 3, 35]. Это может служить еще одним свидетельством значения токоферолов для биологических систем как ингибиторов свободнорадикального окисления. Однако оценки соотношений биологической активности гомологов токоферола существенно различаются для разных тестов [20—22, 27, 31, 46, 48, 50]. Так, при исследовании эффективности гомологов токоферола в предотвращении развития синдромов недостаточности витамина Е — экссудативного диатеза у цыплят [20], дегенерации семенников, некроза печени и мышечной дистрофии у крыс и хомячков [20] — показано, что  $\gamma$ -токоферол примерно в 10 раз менее активен, чем  $\alpha$ -токоферол.

Активность  $\gamma$ -токоферола в тестах предотвращения гемолиза эритроцитов составляла 4—20 % активности  $\alpha$ -формы, когда препараты вводились *in vivo*

крысам с дефицитом витамина Е [22, 31, 48] и 30—65 % при добавлении в инкубационную среду к эритроцитам *in vitro* [21, 22, 48].

Исследовалось влияние  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолов и их хинонов на слившиеся и пролиферирующие культуры клеток гладкой мускулатуры, нагруженные арахидоновой кислотой. Уровень ПОЛ оценивался по накоплению малонового диальдегида в слившихся и пролиферирующих культурах.  $\alpha$ - и  $\gamma$ -Токоферолы, а также  $\alpha$ -токоферилхинон проявляли в этих условиях близкую активность, тогда как  $\gamma$ -токоферилхинон был высокотоксичен, что было оценено по скорости роста числа клеток в пролиферирующих культурах [39].

Антиоксидантная активность  $\gamma$ -токоферола, определяемая по параметрам митохондриального дыхания в клетках печени крыс, содержавшихся на диете, обогащенной ПНЖК, составила 28 % от активности  $\alpha$ -токоферола [50].

Следует отметить, что примененные во всех этих работах тесты отражают более общие показатели биологической активности, нежели собственно антиоксидантные свойства. Диллард и соавт. [27] непосредственно сопоставили способность  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолов снижать *in vivo* интенсивность провоцируемого нагрузкой железом ПОЛ, регистрируемого по концентрации пентана в выдыхаемом воздухе у крыс, получавших различные дозы  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолов на фоне диеты, лишенной витамина Е. В соответствии с этими данными, а также по уровню флюоресцирующих продуктов ПОЛ в печени и селезенке этих животных, активность  $\gamma$ -токоферола составляла  $1/3$  активности  $\alpha$ -токоферола, что соответствует соотношению констант  $K_V$  для этих гомологов [1, 3]. Это свидетельствует, с одной стороны, об отражении в изменении таких показателей действия токоферолов в биологическом объекте как ингибиторов обрыва цепи ПОЛ, а с другой — о небольшой значимости вклада радикалов самого ингибитора в процессы продолжения цепи. Поддержанию концентраций радикалов токоферола на низком уровне может способствовать их взаимодействие с аскорбиновой кислотой с регенерацией токоферола [49].

Таким образом, относительная активность двух важнейших гомологов токоферола в биологических системах



оценивается неоднозначно, причем важно отметить, что в исследованиях поведения  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолов в таких системах с использованием в качестве критериев показателей, непосредственно связанных с характеристиками токоферолов как ингибиторов свободнорадикального окисления, полученные соотношения активности  $\alpha$ - и  $\gamma$ -форм близки к соотношению соответствующих констант скорости их взаимодействия с радикалами,  $K_V$ , и составляют приблизительно 3:1. В то же время их витаминная активность значительно ниже у  $\gamma$ -токоферола, чем у  $\alpha$ -токоферола. Причина этого несоответствия может заключаться в проявлении в биологических системах свойств токоферолов, не связанных с антиоксидантными характеристиками. В целом можно заключить, что антиоксидантная эффективность гомологов токоферолов как р химических, так и в биологических системах определяется их антирадикальной активностью и величиной вклада радикалов ингибиторов в реакцию продолжения цепи, что в свою очередь зависит как от условий протекания процесса, так и от особенностей свойств хромоокислительных радикалов различных токоферолов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аристархова С. А., Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г. и др. // *Вопр. питания*. — 1974. — № 5. — С. 34—37.
2. Афанасьев И. Б. // *Успехи химии*. — 1979. — Т. 48. — С. 977—1014.
3. Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г. // *Там же*. — 1985. — Т. 54. — С. 1540—1558.
4. Бурлакова Е. Б., Хохлов А. П. // *Биол. мембраны*. — 1985. — Т. 2. — С. 557—565.
5. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
6. Газдаров А. К., Спиричев В. Б., Саприн А. Н. и др. // *Биофизика*. — 1974. — Т. 19, № 2. — С. 300—303.
7. Иванов И. И. // *Молекул. биол.* — 1984. — Т. 18, № 2. — С. 512—524.
8. Иванов И. И., Гуськова Р. А., Кольтовер В. К. и др. // *Липосомы и их взаимодействие с клетками и тканями*. — М., 1981. — С. 123—129.
9. Казан В. Е., Котелевцев Е. В., Козлов Ю. П. // *Докл. АН СССР*. — 1974. — Т. 217. — С. 213—216.
10. Казан В. Е., Новиков К. Н., Савоя В. М. и др. // *Науч. докл. высш. школы. Биол. науки*. — 1984. — № 3. — С. 21—32.
11. Казан В. Е., Орлов О. Н., Прилипко Л. П. // *Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов*. — М., 1986. — С. 19.
12. Калмыкова В. И. // *Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии*. — М., 1982. — С. 181—194.
13. Козлов Ю. П., Казан В. Е., Архипенко Ю. В. Молекулярные механизмы повреждения кислородом системы транспорта  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме мышц. — Иркутск, 1983.
14. Макарова Т. Б. Рукопись деп. в ВИНТИ. — 1982. — № 15, 13—82. — С. 52—61.
15. Меладзе М. Г., Иванов И. И. // *Изв. АН СССР. Сер. биол.* — 1977. — Т. 3. — С. 358—361.
16. Храпова Н. Г. // *Биохимия липидов и их роль в обмене веществ*. — М., 1981. — С. 147.
17. Храпова Н. Г. // *Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии*. — М., 1982. — С. 59—73.
18. Barclay L. R. C., Ingold K. U. // *J. Amer. chem. Soc.* — 1980. — Vol. 102. — P. 7792—7794.
19. Bieri J. G., Poukka-Evarts R. // *Amer. J. clin. Nutr.* — 1974. — Vol. 27. — P. 980—986.
20. Bieri J. G., Poukka-Evarts R. // *J. Nutr.* — 1974. — Vol. 104. — P. 850—857.
21. Bieri J. G., Poukka-Evarts R., Garl J. // *Ibid.* — 1976. — Vol. 106. — P. 124—127.
22. Bunyan J., Green J., Edwin E. E. et al. // *Biochem. J.* — 1960. — Vol. 75. — P. 460—467.
23. Burton G. W., Doba T., Gabe I. J. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1985. — Vol. 107. — P. 7053—7065.
24. Caasi P. J., Huswirth J. W. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1972. — Vol. 203. — P. 93—102.
25. Castle L., Perkins M. J. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1986. — Vol. 108. — P. 6381—6382.
26. Chipault J. R. // *Autooxidation and Antioxidants*. — New York, 1962. — Vol. 2. — P. 477—542.
27. Dillard C. J., Gavino V. C., Tappel A. L. // *J. Nutr.* — 1983. — Vol. 113. — P. 2266—2273.
28. Diplock A. T., Lucy J. A. // *FEBS Lett.* — 1973. — Vol. 20. — P. 205—209.
29. Doba T., Burton G. W., Ingold K. U. // *Biochim. biophys. Acta*. — 1985. — Vol. 835. — P. 288—303.
30. Edwards J. C., Quinn P. J. // *Ibid.* — 1982. — Vol. 710. — P. 502—503.
31. Fredman L., Weiss W., Wherry F., Kline O. L. // *J. Nutr.* — 1958. — Vol. 65. — P. 143—160.
32. Fujitani T., Ando H. // *Yakagaku*. — 1981. — Vol. 30. — P. 140—144.
33. Fukuzawa K., Tokumura A., Cuchi S., Tsucalani H. // *Lipids*. — 1982. — Vol. 17. — P. 511—513.
34. Gorman A. A., Gould I. R., Hamblett I., Standen M. C. // *J. Amer. chem. Soc.* — 1984. — Vol. 106. — P. 6956—6959.
35. Grams G. W., Eskins K. // *Biochemistry (Wash.)*. — 1972. — Vol. 2. — P. 606—608.
36. Hafeman D. G., Hoekstra W. G. // *J. Nutr.* — 1977. — Vol. 107. — P. 666—672.
37. Ingold K. U., Burton G. W., Foster D. O. et al. // *FEBS Lett.* — 1986. — Vol. 205. — P. 117—120.
38. Liebler D. C., Kling D. S., Reld D. J. // *J. biol. Chem.* — 1986. — Vol. 261. — P. 12114—12119.

39. Lindsey J. A., Zhang H., Kaseki H. et al. // Lipids. — 1985. — Vol. 20. — P. 151—157.
40. Machlin L. T. // Handbook of Vitamins: Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects. — New York, 1984. — P. 99—145.
41. McCay P. B. // Ann. Rev. Nutr. — 1985. — Vol. 5. — P. 323—340.
42. Mori Y., Yokoyama T. // Wakayama-ken Eisei Kagai Kenkyu Senta Nenpo. — 1985. — Vol. 31. — P. 50—54.
43. Niki E., Takahashi M., Komura E. // Chem. Lett. — 1986. — N 9. — P. 1573—1576.
44. Niki E., Tsuchida J., Yoshikawa Y. et al. // Bull. Chem. Soc. Jap. — 1986. — Vol. 59. — P. 497—503.
45. Ozawa T., Hanaki A., Matsuo M. // Biochem. int. — 1983. — Vol. 6. — P. 685—692.
46. Peake I. R., Bieri J. G. // J. Nutr. — 1971. — Vol. 101. — P. 1615—1622.
47. Rao A. M., Singh V. C., Rao C. N. R. // Biochim. biophys. Acta. — 1982. — Vol. 711. — P. 134—137.
48. Rose C. S., Gyorgy P. // Amer. J. Physiol. — 1952. — Vol. 168. — P. 414—420.
49. Scarpa M., Rigo A., Maiorino M. // Biochim. biophys. Acta. — 1984. — Vol. 801. — P. 215—219.
50. Schaefer H. // Ann. Nutr. Metab. — 1984. — Vol. 28. — P. 297—304.
51. Schaefer H., Elmadfa I. // Z. Tierphysiol. Futtermittelk. — 1984. — Bd 51. — S. 26—36.
52. Smith D. W. // J. Pediatr. Gastroent. — 1985. — Vol. 4. — P. 38—44.
53. Sokol R. J. // Amer. J. clin. Nutr. — 1985. — Vol. 4. — P. 66—72.
54. Tappel A. L. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1972. — Vol. 203. — P. 12—28.
55. Tappel A. L., Dillard C. J. // Fed. Proc. — 1981. — Vol. 40. — P. 174—178.
56. Tsuchiya J., Yamada T., Niki E., Kamiya Y. // Bull. Chem. Soc. Jap. — 1985. — Vol. 58. — P. 326—330.
57. Vitamin E and its Role in Cellular Metabolism // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1972. — Vol. 203.
58. Vitamin E. Biochemical, Hematological and Clinical Aspects // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1982. — Vol. 393.
59. Wu G.-S., Stein R. A., Mead J. F. // Lipids. — 1982. — Vol. 17. — P. 403—413.

Поступила 03.02.88

# MOLECULAR ASPECTS OF THE VITAMIN E ANTIOXIDATIVE ACTIVITY: SPECIFIC REACTIONS OF $\alpha$ - AND $\gamma$ -TOCOPHEROLS

B. B. Aydarkhanov, E. A. Lokshina, E. G. Lenskaya

Kazakh Branch of the Institute of Nutrition, Academy of Medical Sciences of the USSR, Alma-Ata

Current data on mechanisms of vitamin E action are reviewed with the specific reference to the antioxidant theory. Experimental data relevant to this theory on  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherols reactions in biological and nonbiological systems are considered. Distinctly lower biological activity of  $\gamma$ -tocopherol, as compared with that of  $\alpha$ -tocopherol, was shown not to depend only on dissimilar antiradical properties of these two homologues. Tocopherol-binding proteins, exhibiting high affinity only to  $\alpha$ -tocopherol, appear to be responsible for realization of the biologically important reactions.

УДК 615.384:547.221].015.4.07(048.8)

В. В. Образцов, А. Ю. Гришанова, В. М. Мишин

## ИНДУКЦИЯ МИКРОСОМНОЙ МОНООКСИГЕНАЗЫ ПОЛНОСТЬЮ ФТОРИРОВАННЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ (ОБЗОР)

Институт биологической физики АН СССР, Пушкино, Институт клинической и экспериментальной медицины СО АМН СССР, Новосибирск

В настоящее время широко известны примеры использования полностью фторированных органических соединений (ПФОС) в качестве газопереносящих сред в биологии и медицине. Так, эмульсия ПФОС апробирована в качестве основного компонента кровезамещающего раствора для животных и человека [11, 26, 44, 47]. Известны также подходы к использованию ПФОС для жидкостного дыхания [21], экстракорпоральной оксигенации крови [32], выращивания бактериальных и животных клеток [16, 35] и др. Низкая энергия межмолекулярного взаимодействия во фторуглеродных жидкостях обеспечивает им способность к растворению больших объемов газов,

в том числе  $O_2$  и  $CO_2$  [39, 52]. До недавнего времени считалось, что высокая химическая инертность ПФОС [26, 58] может обеспечить полную биологическую и, в частности, биохимическую инертность фторуглеродов. Однако исследования последних лет, проведенные в нашей стране и за рубежом, опровергают эту точку зрения. Обнаружена способность ПФОС индуцировать ферменты цитохром Р-450-зависимой монооксигеназной системы печени, принимающей участие в окислительном метаболизме огромного многообразия гидрофобных ксенобиотиков (лекарств, ядов, полициклических канцерогенных углеводов, пестицидов и т. д.) и эндогенных суб-