

СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ КАК ОСНОВА ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

© 2020 г. Л. Н. Шишкина^{1*}, М. В. Козлов¹, Л. И. Мазалецкая¹,
А. Ю. Повх¹, В. О. Швыдкий¹, Н. И. Шелудченко¹

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, Россия

*E-mail: shishkina@sky.chph.ras.ru

Поступила в редакцию 23.10.2019;

после доработки 23.10.2019;

принята в печать 20.11.2019

На основе ранее полученных экспериментальных данных предложены модельные системы, позволяющие изучить механизм участия липидов, выделенных из природных объектов, препаратов и различных компонентов водной среды, в регуляции окислительных процессов. К таким моделям можно отнести низкотемпературное окисление метилолеата в тонком слое как модельная система процессов перекисного окисления липидов в биологических мембранах; использование компьютерных программ для выявления участия липидов и биологически активных веществ на разных стадиях процесса автоокисления; модель спонтанного автоокисления водного раствора лецитина, используемая для оценки способности компонентов водной среды участвовать в регуляции окислительных процессов в биологических системах.

Ключевые слова: перекисное окисление, липиды, регуляция, лецитин, автоокисление, компьютерное моделирование.

DOI: 10.31857/S0207401X20060102

Изучение процессов окисления липидов в биологических системах было начато более 60-ти лет назад под руководством проф. Б.Н. Тарусова в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова и акад. Н.М. Эмануэля в Институте химической физики АН ССР. Бурное развитие мембранологии с начала 70-х годов XIX века позволило обосновать биологическую важность роли свободнорадикальных процессов, протекающих в разных компартментах клетки, в регуляции клеточного метаболизма [1–5]. Именно разработанный Н.М. Эмануэлем с сотр. механизм жидкофазного окисления органических соединений [6] рассматривается как основной в процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сложных биологических системах [1–3, 5, 7]. Несмотря на то, что положение о необходимости и существенной роли ПОЛ для нормального функционирования биологических систем было обосновано еще в работах [2, 8], в мировой литературе важность свободнорадикальных исследований для медицинской биофизики была отмечена лишь относительно недавно [9].

В норме стационарность процессов ПОЛ поддерживается физико-химической системой регуляции, функционирование которой осуществляется как на мембранном [10], так и на клеточном и органном уровнях [11]. Среди характеристик этой системы регуляции на органном уровне –

антиокислительная активность (АОА) и состав липидов, степень их окисленности (количество пероксидов в липидах), их способность разлагать пероксиды (антипероксидная активность), структурное состояние мембранной системы, способность липидов к окислению. Исходные значения параметров и их взаимосвязи обуславливают функционирование биологических мембран в норме и ответ биологической системы на внешние воздействия факторов разной природы. Выявленная ранее однотипность функционирования физико-химической системы регуляции ПОЛ на разных уровнях организации биологических объектов (липосомы, клетки, органы животных) [12] позволяет предложить использование модельных систем разной сложности для изучения механизма участия биологически активных веществ (БАВ), химических токсикантов и экологических факторов в регуляции окислительных процессов в биологических объектах.

МОДЕЛЬ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО АВТООКИСЛЕНИЯ МЕТИЛОЛЕАТА В ТОНКОМ СЛОЕ – АДЕКВАТНАЯ МОДЕЛЬ ПОЛ В БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАНАХ

Биологическая активность любых соединений при поступлении в организм обусловлена их спо-

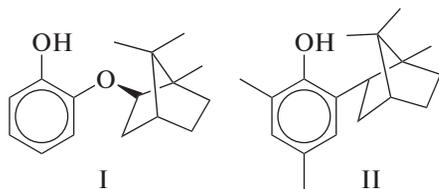


Рис. 1. Структурные формулы изоборнилфенолов.

способностью влиять на АОА липидов и структурное состояние клеточных мембран [2, 10], поэтому первой необходимой задачей является определение способности соединений модифицировать процессы окисления. Для оценки антиоксидантных свойств многокомпонентных систем часто используют различные варианты хемилюминесцентных и фотохемилюминесцентных методов и модельные системы с использованием инициаторов [2, 13–15]. Однако измеряемая этими методами суммарная антирадикальная активность изучаемых БАВ или компонентов сложных систем, как правило, не пропорциональна их АОА [2]. Важные результаты относительно роли малотоксичных синтетических антиоксидантов (АО) в регуляции процессов ПОЛ в норме и проявления их радиозащитных и противоопухолевых свойств были получены при использовании модели термического автоокисления метилолеата при физиологических (37.0 ± 0.1 °C) температурах [2, 16–18]. Однако в данной модельной системе автоокисление протекает в кинетической области, в то время как в биологических системах процессы ПОЛ преимущественно протекают в режиме автоокисления, но в условиях простой диффузии кислорода через липидный бислой, т.е. в диффузионной области. Это позволяет рассматривать низкотемпературное автоокисление модельного субстрата (метилолеата) в тонком слое при свободном доступе воздуха, протекающее в диффузионной области, в качестве более адекватной модели процесса ПОЛ в биологических системах.

Зависимость скорости окисления от концентрации кислорода влияет и на эффективность ингибирующего действия АО. Так, при сравнительном изучении эффективности ингибирующего действия кверцетина (Q) и дигидрокверцетина (QH₂) в зависимости от условий окисления обнаружено, что при инициированном окислении эффективность Q в 2.2 раза выше, чем QH₂, тогда как согласно модели автоокисления метилолеата в тонком слое (температура 50 °C) эта величина уменьшается до 1.6 раза [19]. В свою очередь, антирадикальная активность зависит от природы окисляющегося субстрата. Так, на основе модели инициированного окисления метилолеата обнаружено, что константа скорости взаимодействия Q с пероксильными радикалами на порядок ниже

[19], чем аналогичная величина при инициированном окислении дифенилметана в кинетической области [20].

Зависимость реакционной способности АО от условий окисления выявлена и на примере полусинтетических терпенофенолов, в молекуле которых присутствует изоборнильный заместитель. Ингибирующую эффективность 2-изоборнилокси-фенола (I) и 2,4-диметил-6-изоборнилфенола (II), структурные формулы которых представлены на рис. 1, исследовали на модели инициированного окисления этилбензола при 333 К и автоокислении метилолеата в тонком слое при 323 К. Методические подробности изложены в работах [19, 21]. На рис. 2 приведены кинетические кривые поглощения кислорода при инициированном окислении этилбензола в присутствии добавок изученных АО. Видно, что АО I менее эффективно тормозит окисление этилбензола по сравнению с АО II, что обусловлено образованием внутримолекулярной Н-связи в молекуле АО I [21]. Коэффициенты ингибирования fk_7 , где f – стехиометрический коэффициент, а k_7 – константа скорости взаимодействия АО с пероксильными радикалами, оказались равными (14.7 ± 0.3) · 10⁴ и (0.8 ± 0.05) · 10⁴ л · моль⁻¹ · с⁻¹ для АО II и I соответственно. Следовательно, в реакциях инициированного окисления эффективность ингибирующего действия АО II более чем в 18 раз выше, чем АО I. Согласно модели автоокисления метилолеата в тонком слое АО II также более эффективно тормозит накопление гидропероксидов по сравнению с АО I, однако их эффективность различается уже не столь значительно. Это четко видно из данных, представленных на рис. 3, и соответствует литературным данным о росте ингибирующей эффективности АО I в полярных химических и биологических системах [22, 23].

АНАЛИЗ УЧАСТИЯ ЛИПИДОВ В РЕАКЦИЯХ АВТООКИСЛЕНИЯ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПРОЦЕССА

Автоокисление, будучи цепной реакцией с вырожденным разветвлением, представляет собой автоинициированный процесс с положительной обратной связью, которая осуществляется через гидропероксид. Использование компьютерных программ для обработки кинетических кривых накопления гидропероксидов в окислительной модели метилолеата существенно расширяет возможности последней, позволяя оценить участие компонентов биологических систем или различных БАВ в регуляции окислительных процессов. Детальный анализ кинетики низкотемпературного термического автоокисления метилолеата (37 °C) и его растворов с липидами, выделенными из тканей разных видов и линий лабораторных грызунов, с помощью пакета компьютерных программ KINS [24] показал, что во всех случаях (общее количество про-

анализированных кривых – более 1300) накопление гидропероксидов описывается экспоненциальной зависимостью $[ROOH] = a \exp(kt)$ с коэффициентами корреляции $R = 0.95–1.0$. Это свидетельствует о бимолекулярном характере реакции вырожденного разветвления при окислении как самого метилолеата, так и его растворов с липидами. При этом на начальных стадиях реакции, когда расходом субстрата можно пренебречь, между величиной предэкспоненциального множителя a и скоростью зарождения радикалов в системе, W_0 , выявлена прямая корреляция, а величина показателя экспоненты k преимущественно зависит от общей скорости окисления [25]. Было показано, что липиды из тканей животных даже в концентрации менее 3% участвуют в реакциях окисления на стадиях зарождения радикалов и продолжения цепи, а масштаб их участия зависит от скорости зарождения радикалов в системе и физико-химических свойств липидов [25].

Для проверки способности участия липидов, выделенных из других природных объектов, в регуляции процессов окисления, был проведен анализ кинетических кривых накопления пероксидов в присутствии липидов, выделенных из мицелия ксилотрофных базидиомицетов в конце фазы замедления роста разных культур грибов белой и бурой гнили (максимальное накопление биомассы). Ранее нами было доказано существование у ксилотрофных базидиомицетов физико-химической системы регуляции, поддерживающей протекание процессов ПОЛ на стационарном уровне как в мицелии грибов разных видов, так и в процессе их роста в глубинной культуре [26]. Было выявлено, что липиды мицелия грибов белой гнили, более активно разлагающих лигнин, обладают прооксидантными свойствами, в то время как грибы бурой гнили разных видов, преимущественно разлагающих целлюлозу, могут характеризоваться как антиоксидантной, так и прооксидантной активностью [27].

Накопление пероксидов при автоокислении метилолеата в присутствии липидов мицелия базидиомицетов, как и липидов из тканей лабораторных грызунов, хорошо описывается экспоненциальной зависимостью ($R > 0.95$), что позволило оценить вклад физико-химических характеристик этих липидов в регуляцию процессов ПОЛ на разных стадиях процесса окисления. Так, для липидов мицелия грибов белой гнили разных видов обнаружено, что увеличение их прооксидантных свойств сопровождается ростом в них концентрации пероксидов ($R = -0.91 \pm 0.05$, количество измерений $n = 12$). Это обуславливает рост общей скорости окисления за счет участия липидов на стадии продолжения цепи окисления, очевидно, вследствие более высокой окисляемости липидов мицелия грибов белой гнили по сравнению с окисляемостью метилолеата. Уменьшение значения параметра a кинетической

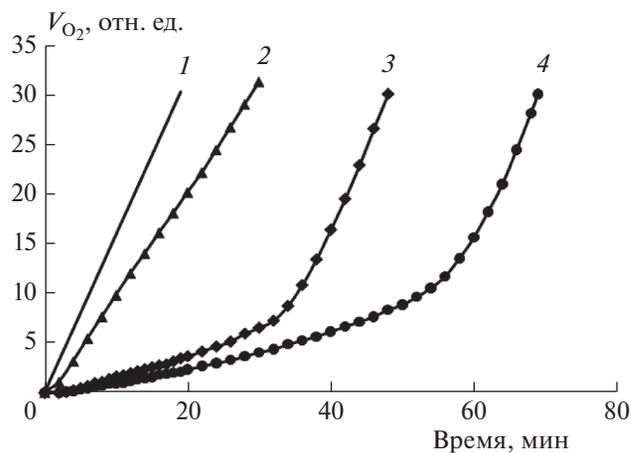


Рис. 2. Кинетические кривые поглощения кислорода при инициированном окислении этилбензола без добавок (1) и в присутствии антиоксидантов в следующих концентрациях (моль/л): 2 – $1.0 \cdot 10^{-4}$ АО I; 3 – $0.6 \cdot 10^{-4}$ АО II; 4 – $1.0 \cdot 10^{-4}$ АО II. Температура – 333 К, $W_i = 5 \cdot 10^{-8}$ моль/(л · с).

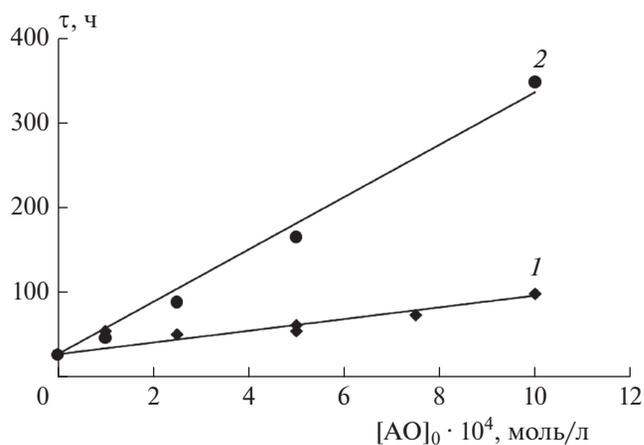


Рис. 3. Зависимость периода индукции (τ) автоокисления метилолеата при 323 К в тонком слое от концентрации антиоксидантов: 1 – АО I, 2 – АО II.

зависимости накопления пероксидов при окислении растворов липидов в метилолеате относительно аналогичной величины для самого метилолеата связано с ростом АОА липидов мицелия для базидиомицетов разных физиологических групп (рис. 4). Это свидетельствует об участии липидов мицелия дереворазрушающих грибов в регуляции ПОЛ на стадиях зарождения радикалов, обусловленное, очевидно, преобладанием в составе фосфолипидов (ФЛ) дереворазрушающих базидиомицетов таких более легкоокисляемых фракций, как фосфатидилэтаноламин, кардиолипидов и фосфатидная кислота [28].

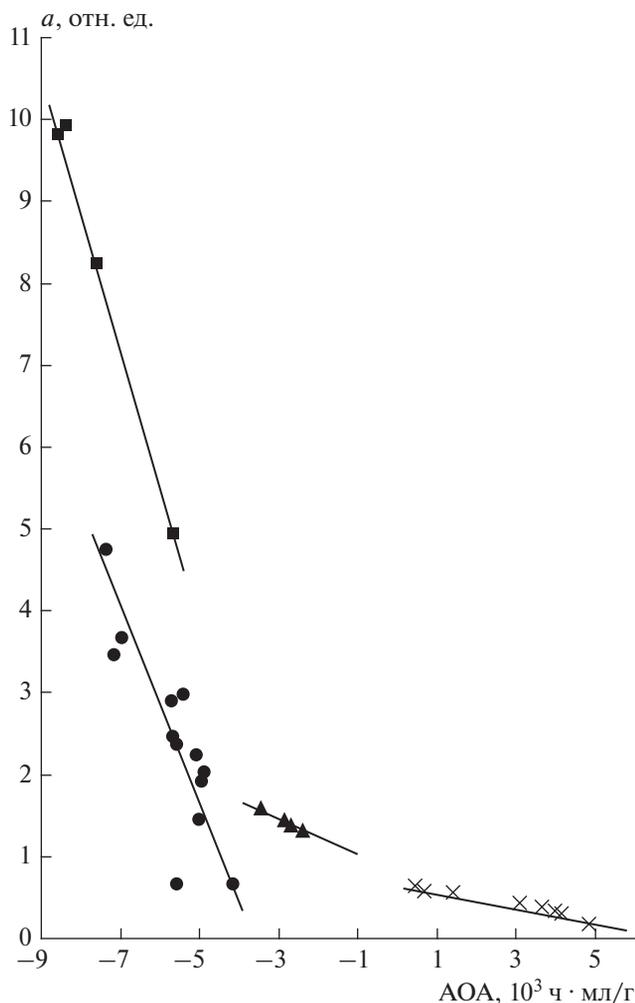


Рис. 4. Зависимость относительного значения параметра a от величины АОА липидов мицелия ксилотрофных базидиомицетов разных видов: ■ – *Serpulla sclerotiorum* M18; ● – *Panus tigrinus* ИБК-131, *Ganoderma lucidum* M148, *Fomes fomentarius* M71; ▲ – *Piptoporus betulinus* M60; × – *Gloecophyllum separium* ВКМ 708 F, *Laetiporus sulfureus* M131.

СПОНТАННОЕ АВТООКИСЛЕНИЕ ЛЕЦИТИНА В ВОДНОЙ СРЕДЕ – МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ КОМПОНЕНТОВ СРЕДЫ НА ПРОЦЕССЫ ПОЛ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Оценка как ранних, так и отдаленных биологических последствий воздействия на организм загрязнения окружающей среды химическими токсикантами в малых дозах становится все более актуальной фундаментальной и практической проблемой. Это обуславливает необходимость разработки различных модельных систем и поиска информативных тестов как для оценки последствий неблагоприятных экологических факторов на биологические объекты, так и для первичного отбора наиболее перспективных соединений для практического ис-

пользования. Предполагается, что интоксикация природной водной среды есть следствие разбалансировки внутриводоемных окислительно-восстановительных и свободнорадикальных процессов [29]. Кроме того, биологическая активность любых соединений обусловлена их способностью модифицировать интенсивность ПОЛ при введении этих соединений в организм и влиять на структурное состояние клеточных мембран за счет взаимодействия с основными компонентами последних – фосфолипидами [2, 11, 17]. Именно высокая чувствительность параметров системы регуляции ПОЛ в тканях млекопитающих к действию особенно слабых повреждающих факторов на организм [11, 30, 31] позволяет предложить модель спонтанного низкотемпературного автоокисления лецитина в водной среде для оценки способности компонентов среды участвовать в регуляции ПОЛ. Выбор лецитина обусловлен следующими факторами. Во-первых, он является смесью природных липидов, среди которых не менее 50% составляют ФЛ, при этом на долю одного из основных фосфолипидов мембран млекопитающих – фосфатидилхолина – приходится более 70%. Во-вторых, в полярной среде лецитин образует достаточно устойчивые агрегаты [32], что позволяет рассматривать наноразмерные структуры лецитина в водной среде в качестве моделей биологических мембран. Это соответствует и активно развиваемым в последнее десятилетие представлениям о возможности влиять на механизм химических процессов благодаря способности полярных органических соединений образовывать нано- и мезоразмерные структуры в водных растворах [33–35].

Препараты лецитина, как и любого природного объекта, характеризуются различным соотношением фракций ФЛ и содержанием последних в составе общих липидов. Это обуславливает необходимость определения состава липидов в каждой из использованных в работе партий лецитина. Качественный и количественный состав ФЛ определяли методом тонкослойной хроматографии, (подробности методики приведены в работах [11, 28]). Об интенсивности процессов ПОЛ в биологических системах обычно судят по содержанию продуктов окисления, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты (ТБКАП)), анализ которых осуществляли по методу, описанному в работе [36]. Содержание ТБКАП в пробе относили к 1 мг лецитина. Спонтанное автоокисление лецитина в дистиллированной воде проводили при 20 °С, анализ количества ТБКАП в каждой пробе повторяли по три раза. Статистическую обработку результатов проводили стандартными методами вариационной статистики и с помощью пакета компьютерных программ KINS [24]. Результаты представлены в табл. 1 и на рисунках в виде средних арифметических значений с указанием их среднеквадратичных ошибок

Таблица 1. Состав фосфолипидов использованных в работе партий лецитина

Фракция (%P)	Номер партии лецитина		
	1	2	3
Лизоформы ФЛ	3.66 ± 0.04	4.50 ± 0.26	3.26 ± 0.29
Сфингомиелин	4.47 ± 0.36	5.05 ± 0.60	2.44 ± 0.12
Фосфатидилхолин	80.90 ± 0.85	73.0 ± 1.5	87.25 ± 1.05
Фосфатинозит + фосфатидилсерин	4.36 ± 0.07	4.87 ± 0.36	1.91 ± 0.47
Фосфатидилэтаноламин	3.90 ± 0.36	2.6 ± 1.0	3.57 ± 0.63
Кардиолипид + фосфатидная кислота	2.72 ± 0.06	10.0 ± 0.9	1.57 ± 0.12

Примечание: количество параллельных хроматографических дорожек равно пяти для каждой партии.

($M \pm m$). Количественный состав ФЛ использованных в работе партий соевого лецитина (Харьков, Украина) также приведен в табл. 1.

Необходимо отметить, что партии лецитина существенно различались не только по соотношению фракций ФЛ, но и по исходному содержанию продуктов окисления и количеству ФЛ в составе общих липидов. Поскольку спонтанное окисление лецитина представляет собой автоускоренный процесс, то указанные различия оказывают существенное влияние на скорость окисления. Начальную скорость окисления W_0 определяли по тангенсу угла наклона кинетических кривых накопления ТБК-активных продуктов к начальному моменту окисления ($t = 0$ мин). Обнаружено, что зависимость W_0 от исходного содержания ТБКАП является прямой, но для каждой партии лецитина имеет разный масштаб (рис. 5). Неудивительно, что высокая доля ФЛ в составе общих липидов в партии 1 ($64.1 \pm 2.7\%$) обуславливает существенно большую начальную скорость окисления (рис. 5, прямая 1) в зависимости от начальной концентрации ТБКАП по сравнению с аналогичной взаимосвязью для партии 2 лецитина (рис. 5, прямая 2), характеризующейся низким содержанием ФЛ ($[ФЛ] = 39.1 \pm 0.7\%$). Это соответствует предположению, что именно ФЛ являются основными субстратами окисления в биологических мембранах.

В сложных биологических системах эффект воздействия различных факторов в малых дозах существенно зависит от исходного состояния параметров системы регуляции ПОЛ [30, 31]. Поэтому было изучено влияние компонентов водной среды, участвующих в формировании в ней баланса окислительно-восстановительных процессов, на их способность участвовать в спонтанном автоокислении лецитина в зависимости от исходного состояния параметров его липидов. Доля ФЛ в составе общих липидов партии 3 лецитина составляла $47.1 \pm 3.0\%$. Исходное содержание ТБКАП в партиях 1, 2 и 3 было равно 7.7, 2.85 и 2.85 нмоль/мг лецитина соответственно. Выбор

тиофосфата натрия в качестве модельного объекта обусловлен следующими обстоятельствами. Он обладает выраженными восстановительными свойствами и способен образовывать комплексы с ионами металлов переменной валентности [37], присутствующими в природных водных объектах наряду с серо- и фосфорсодержащими соединениями. Анализ данных, представленных на рис. 6, позволяет заключить, что масштаб и направленность влияния компонентов водной среды на интенсивность окисления лецитина обусловлены как содержанием продуктов окисления в лецитине, так и составом его липидов. Так, ионы Fe^{2+} в полтора раза увеличивают интенсивность окисления партии 1 лецитина, характеризующейся высоким уровнем окисленности и наибольшим содержанием ФЛ в составе общих липидов. Их присутствие практически не оказывает влияния на интенсивность окисления партии 3 лецитина, ФЛ которой содержат наибольшую долю фосфатидилхолина и самую низкую долю более легкоокисляемых фракций ФЛ. При спонтанном автоокислении партии 2 лецитина при равном с пар-

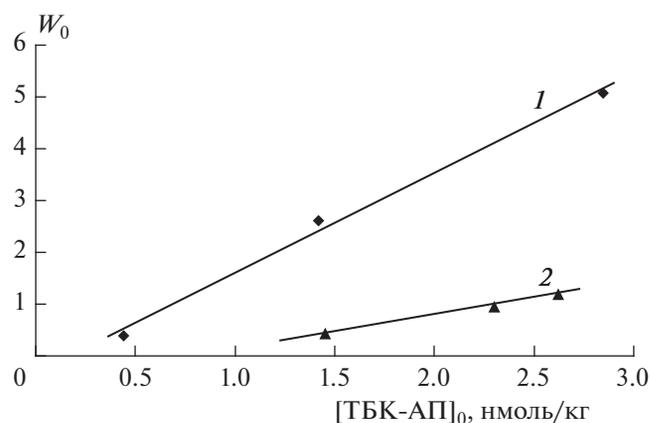


Рис. 5. Зависимость начальной скорости (W_0) окисления партий лецитина 1 (1) и 2 (2) в дистиллированной воде от исходной концентрации ТБК-активных продуктов; $T = 20^\circ C$, $[лецитин] = 3.88 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

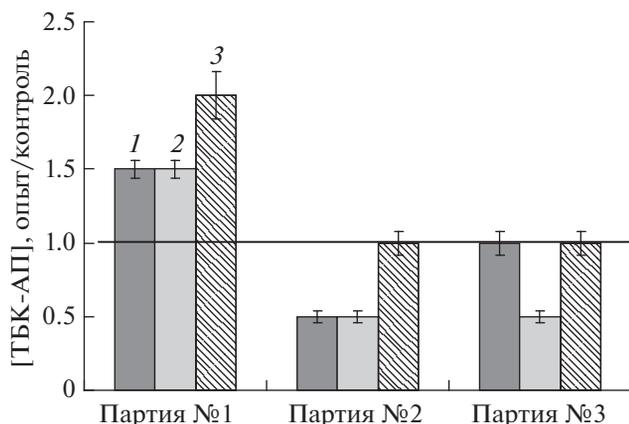


Рис. 6. Влияние ионов Fe^{2+} (1), тиофосфата натрия (2) и их комплекса (3) на содержание ТБК-активных продуктов при спонтанном автоокислении разных партий лецитина в дистиллированной воде спустя несколько минут после начала реакции относительно исходного значения в соответствующей партии лецитина; $T = 20^\circ\text{C}$, концентрации всех реагентов равны $3.87 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

тией 3 исходном уровне окисленности липидов и самой низкой долей ФЛ в составе общих липидов добавление ионов Fe^{2+} вызывает снижение концентрации продуктов окисления лецитина в 2 раза (рис. 6, табл. 1). Участие тиофосфата натрия и его комплекса с ионами Fe^{2+} в процессе автоокисления лецитина преимущественно зависит от интенсивности окисления лецитина. При высокой степени окисленности лецитина наблюдается рост интенсивности его окисления в 1.5 и 2 раза в присутствии тиофосфата натрия и его комплекса с ионами Fe^{2+} соответственно. При низком исходном уровне интенсивности окисления лецитина обнаружены уменьшение концентрации ТБКАП в 2 раза в присутствии тиофосфата натрия и отсутствия эффекта при наличии в системе комплекса $[\text{Fe}^{2+} + \text{тиофосфат натрия}]$. Следовательно, способность компонентов водной среды участвовать в процессе спонтанного автоокисления лецитина, как и при введении в организм различных БАВ, обусловлена исходным состоянием параметров ПОЛ в системе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ представленных данных свидетельствует о том, что физико-химическая система регуляции ПОЛ может быть основой экологического мониторинга как для анализа способности клеточных компонентов и БАВ принимать участие в регуляции окислительных процессов на разных стадиях окисления, так и для оценки последствий воздействия компонентов среды, в том числе в малых дозах, на биологиче-

ские объекты. Для выявления эффективности ингибирующего действия БАВ при введении их в организм может быть использована модель автоокисления метилолеата в тонком слое как наиболее адекватная модель ПОЛ в тканях и органах млекопитающих. Использование компьютерных методов анализа кинетических кривых накопления продуктов окисления в присутствии липидов, выделенных из биологических объектов, или различных БАВ позволяет оценить их вклад в регуляцию процессов ПОЛ в зависимости от стадии окисления. Способность компонентов водной среды принимать участие в регуляции ПОЛ при попадании их в организм может быть оценена при использовании модельной системы спонтанного низкотемпературного автоокисления лецитина. Зависимость масштаба и направленности эффекта от исходной степени окисленности лецитина и его состава может служить основой для прогнозирования последствий воздействия компонентов водной среды на организм с разным исходным антиоксидантным статусом.

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам ФИЦ Институт химии Коми НЦ УрО РАН чл.-корр. РАН А.В. Кучину, д. х. н. И.Ю. Чукичевой и к. х. н. И.В. Федоровой за любезно предоставленные изоборнилфенолы для исследований.

Работа выполнена в рамках госзадания 44.4 (№ темы 0084-2019-0014).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972.
2. *Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М. и др.* Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975.
3. *Frankel E.N.* // Prog. Lipid Res. 1980. V. 19. P. 1.
4. *Oxidative Stress* / Ed. Sies H. L.: Acad. Press, 1980.
5. *Membrane Lipid Oxidation* / Ed. Vigo-Pelfrey C. V. III. Boston: CRC Press, 1991.
6. *Emanuel N.M., Zaikov G.E., Maizus Z.K.* Oxidation of organic compounds. Effect of medium. Oxford: Pergamon Press, 1984.
7. *Frankel E.N.* // Chem. and Phys. Lipids. 1987. V. 44. № 2–4. P. 73.
8. *Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г.* // Успехи химии. 1985. Т. 54. Вып. 9. С. 1540.
9. *Hensley K., Robinson K.A., Gabbita P. et al.* // Free Radic. Biol. & Med. 2000. V. 28. № 10. P. 1454.
10. *Burlakova Ye.B., Pal'mina N.P., Mal'tseva Ye.L.* // Membrane Lipid Oxidation / Ed. Vigo-Pelfrey C. V. III. Boston: CRC Press, 1991. P. 209.
11. *Шушкина Л.Н., Кушнирева Е.В., Смотровая М.А.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 3. С. 289.

12. *Shishkina L.N., Klimovich M.A., Kozlov M.V.* // Pharmaceutical and Medical Biotechnology. New Perspectives / Eds. Orlicki R., Cienciala C., Krylova L., Pielichowski J., Zaikov G.E. New York: Nova Sci. Publ., 2013. P. 151.
13. *Эмануэль Н.М., Гал Д.* Окисление этилбензола (модельная реакция) / Под. ред. Березина И.В. М.: Наука, 1984.
14. *Сапежинский И.И.* Биополимеры: кинетика радиационных и фотохимических превращений. М.: Наука, 1988.
15. *Popov I.N., Lewin G.* // Free Radic. Biol. & Med. 1994. V. 17. P. 267.
16. *Шишкина Л.Н., Бурлакова Е.Б.* // Хим. физика. 1996. Т. 15. № 1. С. 43.
17. *Бурлакова Е.Б.* // Панорама современной химии России. Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты. Т. 2. Биологическая кинетика. М.: Химия, 2005. С. 10.
18. *Шишкина Л.Н.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 5. С. 536.
19. *Mazaletskaya L.I., Sheludchenko N.I., Shishkina L.N.* // Chemical Reactions in Gas, Liquid and Solid Phases Synthesis, Properties and Application / Eds. Zaikov G.E., Kozilowsky R.M. New York: Nova Sci. Publ., 2012. P. 11.
20. *Belyakov V.A., Roginsky V.A., Bors W.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1995. V. II. № 12. P. 2319.
21. *Мазалецкая Л.И., Шелудченко Н.И., Шишкина Л.Н. и др.* // Нефтехимия. 2011. Т. 51. № 5. С. 354.
22. *Мазалецкая Л.И., Шелудченко Н.И., Луканина Ю.К., Шишкина Л.Н.* // Хим. физика. 2013. Т. 32. С. 31.
23. *Шевченко О.Г., Плюснина С.Н., Шишкина Л.Н. и др.* // Биол. мембраны. 2013. Т. 30. № 1. С. 40.
24. *Брин Э.Ф., Травин С.О.* // Хим. физика. 1991. Т. 10. № 6. С. 830.
25. *Шишкина Л.Н., Хрустова Н.В.* // Биофизика. 2006. Т. 51. Вып. 2. С. 340.
26. *Капич А.Н., Шишкина Л.Н.* // Микробиология. 1995. Т. 64. № 3. С. 320.
27. *Капич А.Н., Шишкина Л.Н.* // Микология и фитопатология. 1992. Т. 26. Вып. 6. С. 486.
28. *Капич А.Н., Шишкина Л.Н.* // Микология и фитопатология. 1993. Т. 27. Вып. 3. С. 32.
29. *Шведкий В.О., Штамм Е.В., Скурлатов Ю.И. и др.* // Хим. физика. 2017. Т. 36. № 8. С. 23.
30. *Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л.* // Хим. физика. 2003. Т. 22. № 1. С. 21.
31. *Шишкина Л.Н., Климович М.А., Козлов М.В.* // Биофизика. 2014. Т. 59. Вып. 2. С. 380.
32. *Парамонов Д.В., Трофимов В.И.* // Химия высоких энергий. 2003. Т. 37. № 2. С. 115.
33. *Li Zh., Cheng H., Li J. et al.* // J. Phys. Chem. B. 2011. V. 115. P. 7887.
34. *Kononov L.O.* // RSC Adv. 2015. Issue 58. P. 46718.
35. *Бункин Н.Ф., Ляхов Г.А., Шкирин А.В. и др.* // Тр. ИОФАН. 2017. Т. 73. С. 75.
36. *Asakawa T., Matsushita S.* // Lipids. 1980. V. 15. № 3. P. 1137.
37. *Шведкий В.О., Штамм Е.В., Байкова И.С., Скурлатов Ю.И.* // Биоантиоксидант. Тр. IX Междунар. конф. М.: РУДН, 2015. С. 96.