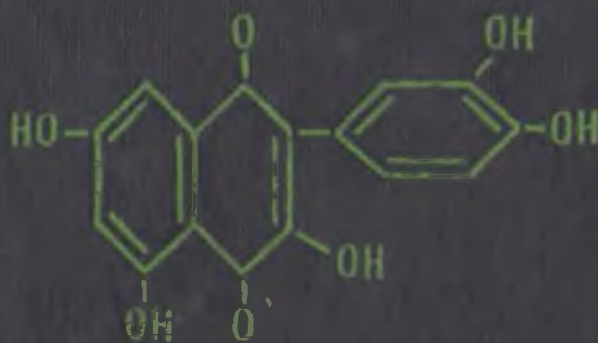


■ МОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В. А. БАРАБОЙ



АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. А. А. БОГОМОЛЬЦА

В. А. БАРАБОЙ

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКОВА ДУМКА»
КИЕВ — 1976

УДК 615.015

Первая в мировой литературе монография, в которой всесторонне и с современных научных позиций характеризуются особенности биологического действия растительных фенольных соединений, их распространение и функции в растительном мире, закономерности поступления в организм млекопитающих, обмена и выделения; подробно анализируются особенности физиологического и фармакологического действия растительных фенолов, их токсикология. Дается исчерпывающее представление о молекулярных основах и механизме биологического действия растительных фенольных соединений. Обосновываются пути и перспективы использования препаратов фенольной структуры в различных областях профилактической и клинической медицины.

Рассчитана на физиологов и биохимиков растений и животных, гигиенистов, фармакологов и врачей разных специальностей.

Рецензенты

д-р биол. наук М. Н. Запрометов,
д-р биол. наук Д. М. Гродзинский,
д-р мед. наук К. П. Балицкий

Вилен Абрамович Барабой

**Биологическое действие растительных
фенольных соединений**

Печатается по постановлению ученого совета ордена Трудового Красного Знамени Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР

Редактор З. Б. Янковская. Художественный редактор Р. И. Калыш. Оформление художника Е. И. Муштенко. Технический редактор Г. М. Терезюк. Корректор Э. Я. Белокопытова.

Сдано в набор 6. V. 1975 г. Подписано к печати 29. XII. 1975 г. Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага типографская № 1. БФ 02733. Зак. № 5-2899. Изд. № 378. Усл. печ. листов 15,75. Учетно-изд. листов 17,5. Цена 1 руб. 91 коп. Тираж 1500.

Издательство «Наукова думка», Киев, Репина, 3.

Отпечатано с матриц Головного предприятия республиканского производственного объединения «Полиграфкнига» Госкомиздата УССР, г. Киев, ул. Довженко, 3 на Харьковской книжной фабрике «Коммунист» республиканского производственного объединения «Полиграфкнига» Госкомиздата УССР, г. Харьков, ул. Энгельса, 11.

Реакция физиологии, биохимии и медицины

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к фенольным соединениям вообще и к их биологическому действию в частности вызван широким, практически всеобщим их распространением в растительном и животном мире, наличием у этого класса веществ достаточно высокой и разнообразной химической, биохимической и физиологической активности.

Исторически большой вклад в учение о биологическом действии фенольных веществ, их строении и активности внесли труды В. И. Палладина [535, 536], создавшего представление о фенолах как о «дыхательных хромогенах», А. И. Опарина и А. Л. Курсанова [528, 530] о влиянии дубильных веществ на ферменты, исследования А. Сент-Дьердьи с группой сотрудников [632, 633, 841, 843, 896—898, 958, 1518, 1519] о капилляроукрепляющем действии флавоноидов цитрусовых и перца, работы К. Фрейденберга, Е. Бейт-Смита, Т. Гейссмана, Дж. Харборна и других авторов по химии фенольных соединений и их распространению в растительном мире.

По мере выделения, очистки и изучения фенольных соединений стало возможным их использование и в качестве фармакологических средств, что, в свою очередь, стимулировало исследования механизма действия на организм животных и человека. Применение фенольных антиоксидантов в пищевой и парфюмерной промышленности, в производстве лекарственных препаратов в виде стабилизирующих, консервирующих добавок, а также в химической, нефтехимической, резиновой промышленности в качестве антирадикальных средств, стабилизаторов полимеров и т. п. — сделало актуальной задачу изучения длительного воздействия малых количеств фенольных соединений, придавало проблеме дополнительный токсикологический аспект.

Проблема биологического действия фенольных соединений, таким образом, достаточно сложна и многогранна. Поэтому автор счел необходимым несколько сузить проблематику книги, прежде всего в смысле полноты охвата представителей класса фенольных соединений и подвергающихся их воздействию биологических объектов.

Знакомство со структурой и химическими свойствами растительных фенольных соединений, рассмотренными в гл. 1, облегчает понимание биохимической активности фенолов, молекулярных механизмов их взаимодействия с белками, нуклеиновыми кислотами, а также с аскорбиновой кислотой, пирокатехинаминами и другими биологически важными соединениями, определяющими, в свою очередь,

их физиологическую и фармакологическую активность. В гл. 2 кратко характеризуется роль фенольных соединений в растительном организме, основные их функции в растительных клетках и тканях.

Постоянное поступление в организм человека значительного количества фенольных соединений в составе растительных пищевых продуктов ставит перед специалистами по физиологии и гигиене питания, перед фармакологами, токсикологами, диетологами и терапевтами проблему роли фенольных соединений как физиологических факторов питания человека. Эта проблема обсуждается в гл. 3. Из физиологических эффектов растительных фенолов наиболее изучено воздействие их на проницаемость и прочность стенки кровеносных сосудов (Р-витаминное действие), представляющее и важное проявление фармакологической активности фенолов, а также служащее одним из главных показаний к профилактическому и лечебному применению этих соединений. Токсикологическая характеристика растительных фенолов дана в гл. 4. Здесь же рассмотрены особенности их действия на функции органов и систем организма млекопитающих (гл. 5).

Своеобразие фармакологического действия растительных фенольных соединений, в сочетании с низкой токсичностью большинства из них, послужило основанием для использования ряда фенольных препаратов в качестве средств профилактики и лечения болезней человека (гл. 6), чему способствовало установление роли фенолов как действующих начал многих средств народной медицины. Такие аспекты профилактического и лечебного применения фенолов, как противолучевое и противоопухолевое действие, представляющие ввиду их важности и своеобразия лежащих в их основе механизмов самостоятельный интерес, освещены в гл. 7 и 8. Наконец, молекулярные основы действия фенолов и механизмы их биологической активности на клеточном, органном и организменном уровнях подробно рассматриваются в заключительных главах монографии.

Интерес к растительным фенольным соединениям закономерно возрастает, что нашло отражение в публикации ряда сборников и монографий, а также в быстро увеличивающемся количестве сообщений в научной периодике (см. библиографический указатель). К числу наиболее фундаментальных следует отнести коллективные монографии и сборники, вышедшие под редакцией Т. Гейссмана [1130], М. Гордона [1382], Дж. Фейрберна [1076], Т. Гора и др. [1144], Г. Джонсона и Т. Гейссмана [1237], А. Харвея [1182], У. Ол-лиса [1411], Р. Мак-Элроя [1322], Дж. Придхэма [1464, 1465], а также Ф. Браунса и Д. Браунса [953], Б. Финкля и Г. Рунклеса [1084], М. Габора [1121], Дж. Харборна [1178], [1111], Р. Николауса [1396], В. Тэйлора и А. Баттерсби [1421], В. Д. Шуберта [788], сборники [110, 112, 1482].

Существенный и все возрастающий вклад в разработку проблемы внесли советские ученые: А. Л. Курсанов [398], М. Н. Запрометов [288, 293а], Н. М. Эмануэль [805], В. В. Ершов, Г. А. Никифоров, А. А. Володькин [267], Б. Я. Голант и Н. А. Петров [195], М. А. Бо-

кучава [117], К. М. Джемухадзе [230], С. В. Дурмишидзе [258], В. И. Кефели [333], А. Л. Маркман и В. П. Ржехин [457], С. П. Лях и Е. Л. Рубан [443], Е. П. Феофилова [709]; об этом свидетельствуют и труды I (1966 г.) и II (1971 г.) Всесоюзных симпозиумов по фенольным соединениям, симпозиума по изучению природных кумаринов [708, 673, 639], а также вышедший на Украине сборник под редакцией Е. Ф. Шамрая [756]. Преимущественно противолучевому аспекту действия фенолов посвящены книги [63, 202].

Следует подчеркнуть, что наиболее важным итогом исследований последних лет явилось познание молекулярных механизмов действия фенольных соединений, в первую очередь связанное с работами Н. М. Эмануэля и его сотрудников.

Знакомя читателей с проблемой биологического действия растительных фенольных соединений в ее современном состоянии, автор излагает (наряду с данными литературы) и результаты собственных исследований, объектом которых являлись как представители наиболее многочисленной и относительно более изученной группы флавоноидных соединений ($C_6 - C_3 - C_6$), так и препараты галловой кислоты, относящейся к группе фенолокислот ($C_6 - C_1$), и ее производных. Принадлежит к числу наиболее простых фенольных соединений и обладая в то же время присущей фенолам разносторонней биологической активностью, препараты галловой кислоты оказались удобным объектом для изучения молекулярных механизмов и таких проявлений фармакологической активности, как противолучевое действие.

Целиком отдавая себе отчет в недостаточной полноте освещения всех сторон биологического действия растительных фенольных соединений (обусловленной как широтой и недостаточной изученностью самой проблемы, так и быстротой продвижения исследовательской мысли), автор все же рассчитывает, что в предлагаемой монографии читатель сможет найти изложение наиболее важных аспектов проблемы.

Автор выражает искреннюю признательность М. Н. Запрометову и Д. М. Гродзинскому за ценные советы и помощь при работе над отдельными разделами рукописи и подготовке ее к печати.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И АКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Широте распространения фенольных соединений в растительном мире соответствует разнообразие их химической структуры. Биосинтез и структура фенольных соединений генетически детерминированы, поэтому химический состав фенолов растений (наряду с другими биохимическими показателями) используется в систематике растений как один из таксономических признаков [527].

Изучению биосинтеза фенольных соединений посвящена довольно обширная область биохимии растений, подробное освещение которой находится вне темы книги. Проблеме биосинтеза фенолов посвящено большое количество исследований. Знакомство с последними обзорными работами [235, 290, 293а, 502] дает почти исчерпывающее представление о современном состоянии проблемы. Существенно, что биосинтез фенолов у различных групп растений протекает по одной и той же принципиальной схеме, из общих предшественников и через сходные промежуточные продукты.

Основной структурный элемент фенольных соединений — ароматическое (бензольное) ядро, в котором шесть атомов углерода благодаря чередованию одинарных и двойных связей образуют плоскую конфигурацию, обладающую значительной стабильностью.

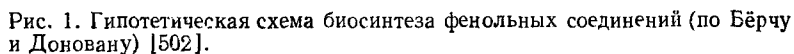
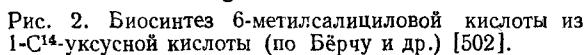
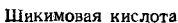


Бензол

Биосинтез бензольного ядра осуществляется в растительном мире двумя основными путями: а) так называемым ацетатно-малонатным путем; б) путем промежуточного образования шикимовой кислоты. Исследование этих путей удалось осуществить главным образом в результате применения меченых изотопами C^{14} , O^{18} соединений, а также бесклеточных систем и генетических методов. Биосинтез фенолов из ацетата подробно изучен у грибов и лишайников, у которых этот путь, по-видимому, играет основную роль. Концентрация остатков уксусной кислоты происходит по типу «голова — хвост» при обязательном участии коэнзима А (КоА) с промежуточным образованием ацетил-КоА и затем малонил-КоА (рис. 1—3).

Часть гидроксильных групп фенолов, биосинтез которых осуществляется по ацетатному пути, образуется из карбоксильных групп ацетата, остальные — в результате последующего гидроксиг-

Биосинтез через шикимовую кислоту (Дэвис, цит. по Нэйш [502]) более распространен у высших растений. Исходными продуктами

$$R-\text{COOH} + 3\text{CH}_3-\text{COOH}$$
 $\bullet\text{COOH}$ 
$$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$$


последовательных ферментативных реакций, протекающих при участии АТФ, количество двойных связей в кольце увеличивается до двух (префеновая кислота), а затем до трех (фенилпировиноградная или *p*-оксифенилпировиноградная кислота). В конечном счете образуются ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин и триптофан). Из 5-дегидрошикимовой кислоты, по-видимому, образуются также протокатеховая и галловая кислоты. По данным М. Н. Запрометова [287, 292, 293], при биосинтезе галлокатехинов чайного растения шикимовая кислота является естественным предшественником галловой. Применение метки (C^{14}) позволило установить,

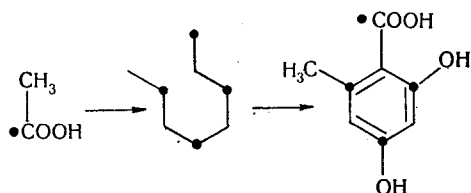


Рис. 3. Биосинтез орселлиновой кислоты [502].

что коричные кислоты, широко распространенные в растениях и играющие главную роль в биосинтезе лигнина, флавоноидов и других фенольных веществ, в свою очередь, образуются из фенилаланина, т. е. через шикимовую кислоту. В молекуле флавоноидов ($C_6 - C_3 - C_6$) кольцо А, по современным представлениям, образуется по ацетатному пути, тогда как кольцо В — из шикимовой кислоты (см. ниже).

Некоторую роль в образовании фенольных соединений растений может иметь также процесс дезаминирования ароматических аминокислот фенилаланина, тирозина и триптофана. Этот процесс протекает при участии фермента фенилаланинаммиаклиазы [853, 1110, 1208, 1687], и есть некоторые основания полагать, что он приобретает большее значение при необходимости экстренного образования повышенного количества фенольных соединений [1445] — в первую очередь в порядке реакции на проникновение вируса или патогенного гриба.

Введение в молекулы фенольных соединений дополнительных заместителей, а также гидроксирование осуществляются с помощью ферментативных реакций окисления, метилирования, восстановления, декарбоксилирования и т. п. Окислительная конденсация оксикоричных кислот, галловой и эллаговой кислот, ароматических спиртов, альдегидов через образование ди-, три-, тетрамеров приводит к возникновению сложных молекул полифенолов — лигнинов, меланинов, дубильных веществ.

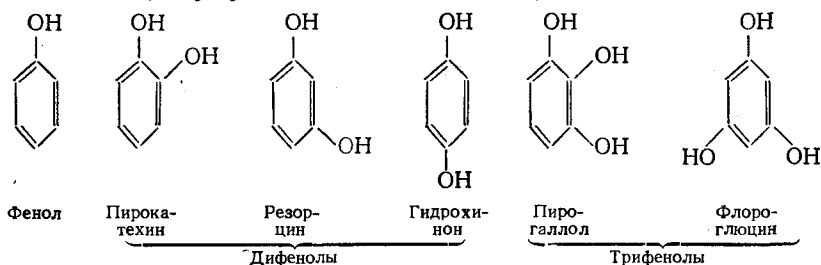
Химическая структура

Фенольными соединениями называют многочисленные вещества, содержащие ароматическое кольцо с одной или несколькими гидроксильными группами, и их многочисленные производные.

В настоящее время известно свыше 2000 природных фенольных соединений (в подавляющем большинстве — растительного происхождения). Из них наиболее многочисленны флавоноиды. Широко распространены также фенолохиноны, лигнаны, депсиды, ксантоны, многие простые моноциклические фенолы и полифенолы [882—884, 1130, 1498]. Фенольные ядра входят в состав и других растительных соединений (стероидов, алкалоидов и др.), которые, однако, по своему биогенезу, структуре и функциям принадлежат к другим классам веществ.

Различные классификации фенольных соединений исходят из особенностей биогенеза, таксономии и т. п. Нам представляется наиболее рациональной широко распространенная классификация [235, 288, 293а, 729, 1096, 1130, 1131], исходящая из структурных особенностей углеродного скелета фенолов.

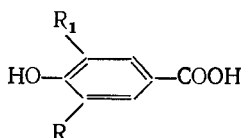
C_6 . Простые фенолы состоят из одного бензольного кольца (C_6) и одной или нескольких гидроксильных групп. Таким образом, различают монофенол (собственно фенол), дифенолы (пирокатехин, резорцин, гидрохинон с гидроксилами соответственно в *о*-, *м*-, *п*-положении), трифенолы (пирогаллол и флороглюцин).



Простые фенолы в свободном состоянии встречаются в растениях сравнительно редко. Так, фенол содержится в эфирных маслах листьев табака, в сосновых иглах и шишках, в некоторых лишайниках. Пирокатехин содержится в чешуе репчатого лука, плодах грейпфрута и немногих других растительных источниках. Он обнаружен у растений семейств *Ericaceae*, *Rosaceae*, *Proteaceae*, *Compositae*. Шире распространены простые фенолы с метильными и метоксильными заместителями. Особенно широко, почти повсеместно, встречаются более сложные многоатомные фенолы, в состав которых входят остатки пирогаллола, флороглюцина и пирокатехина.

При алкилировании фенола в положениях 2,6 образуются многочисленные производные — пространственно затрудненные фенолы [267]. Присутствие объемистых алкилов по соседству с фенольным гидроксилом оказывает существенное влияние на его реактивность. Пространственно затрудненные фенолы легко реагируют с разнообразными радикалами, образуя взамен стабильные и малоактивные феноксильные (ароксильные) радикалы [267, 135], что существенно влияет на их химические свойства и биохимическую активность.

C_6-C_1 . Соединения этого класса — фенолокислоты, широко представленные у покрытосеменных растений, содержат карбоксильную группу. По взаимному расположению гидроксильной и карбоксильной групп (*o*- и *n*-) они делятся на две основные группы:



n-Оксикислоты

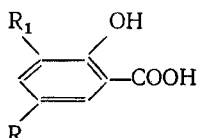
n-Оксибензойная ($R_1 = R_2 = H$)

Протокатеховая ($R_1 = OH$; $R_2 = H$)

Галловая ($R_1 = R_2 = OH$)

Ванилиновая ($R_1 = OCH_3$; $R_2 = H$)

Сиреневая ($R_1 = R_2 = OCH_3$)



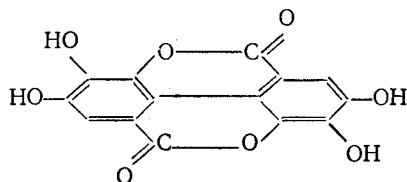
o-Оксикислоты

Салициловая ($R_1 = R_2 = H$)

o-Пирокатеховая ($R_1 = OH$; $R_2 = H$)

Гентизиновая ($R_1 = H_1$; $R_2 = OH$)

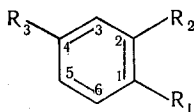
Гентизиновая кислота широко распространена и среди голосеменных растений и некоторых плесеней. Ванилиновая, сиреневая и *n*-оксибензойная кислоты входят в состав лигнинов. Часто, в особенности у двудольных растений, встречается продукт димерной конденсации галловой кислоты — эллаговая кислота; как и галловая



Эллаговая кислота

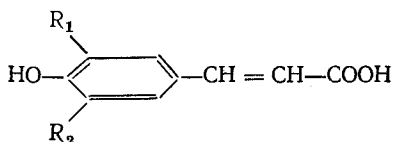
кислота, при поликонденсации образует галло- и эллаготанины, содержащиеся в значительном количестве в растениях семейств *Fagaceae*, *Combretaceae*, *Leguminosae*, *Anacardiaceae*. Галловая кислота обнаружена также у ряда плесеней.

C_6-C_2 . К этому классу фенолов относятся *ацетофеноны* и *фенилуксусные кислоты*. В ацетофенонах радикал R_1 представляет собой



группировку $-CO-CH_3$, а в фенилуксусных кислотах $-CH_2-COOH$. При замещении радикалов R_2 - и R_3 -гидроксильной группой возникают 2- или 4-оксиацетофенон, 2- или 4-оксифенилуксусная кислота в зависимости от характера заместителя в положении 1. Соединения этого класса встречаются относительно редко. 2,5-Диоксифенилуксусная (гомогентизиновая) кислота накапливается в организме людей, страдающих алкаптонурией — наследственной болезнью обмена.

C_6-C_3 . *Оксикоричные кислоты*, в особенности четыре наиболее распространенные из них (формулы приведены ниже), встречаются практически во всех высших растениях. Все это *p*-оксикоричные кислоты.



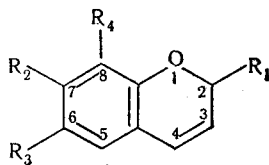
n-Кумаровая ($R_1 = R_2 = H$) Феруловая ($R_1 = OCH_3$; $R_2 = H$)

Кофейная ($R_1 = OH$; $R_2 = H$) Синаповая ($R_1 = R_2 = OCH_3$)

В отличие от них *o*-оксикоричные кислоты сравнительно редки, возможно, в связи с легкостью их циклизации в кумарины.

Спирты, соответствующие феруловой и синаповой кислотам, например, кониферилловый спирт, достаточно широко распространены в высших растениях. Все эти соединения рассматриваются как предшественники лигнина. При димеризации оксикоричных кислот и спиртов возникают лигнаны.

Такой же углеродный скелет (C_6-C_3) имеют *кумарины*, *изокумарины*, *хромоны* [391]. У соединений этого класса углеродная цепочка из трех атомов углерода замыкается через атом кислорода в дополнительное шестичленное кольцо (гетероцикл), сопряженное с основным. Кумарин — обычный летучий компонент многих растений, с запахом свежескошенного сена. Другие кумарины менее распространены. Изокумарины отличаются расположением атома кислорода между вторым и третьим углеродными атомами боковой цепи.



Кумарин ($R_1 = R_2 = R_3 = H$)

Умбеллиферон ($R_1 = O$; $R_2 = OH$; $R_3 = H$)

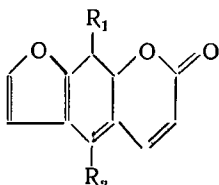
Эскулетин ($R_1 = O$; $R_2 = R_3 = OH$)

Скополетин ($R_1 = O$; $R_2 = OH$; $R_3 = OCH_3$)

Для хромонов характерно наличие хиноидной конфигурации в дополнительном кольце (карбонильная группа при четвертом атоме и двойная связь между вторым и третьим).

Введение в молекулу кумарина добавочного пятичленного (фуранозного) кольца превращает его в *фурукумарин*. Фурукумарины обладают свойствами кумаринов, но, кроме того, действуют как фотосенсибилизаторы.

Молекулы собственно кумарина и исходных фурукумаринов (псоралена, ангелицина) не содержат фенольных оксигрупп и лишь в силу биогенетической близости и наличия многочисленных оксипроизводных могут быть отнесены к фенольным соединениям [293а].

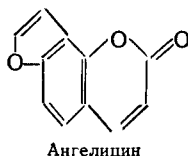


Псорален ($R_1 = R_2 = H$)

Ксантотоксин ($R_1 = OCH_3$; $R_2 = H$)

Бергаптен ($R_1 = H$; $R_2 = OCH_3$)

Императорин [$R_1 = O-CH_2-CH = C(CH_3)_2$; $R_2 = H$]

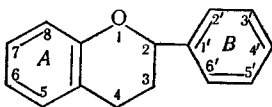


Ангелицин

$C_6-C_3-C_6$. Наиболее многочисленный класс природных фенольных соединений составляют *флавоноиды* — вещества с дифенилпропановым скелетом (Бейер, цит. по [112]; [235, 288, 289, 293, 728, 729, 752, 882—884]). Структурными элементами молекул этих соединений являются два ароматических кольца А и В, содержащие различное количество фенольных гидроксильных групп и других заместителей и соединенные между собой пропановым (C_3) мостиком, посредством которого в молекулах большинства флавоноидов образуется гетероцикл. При классификации флавоноидов учитываются такие признаки, как степень окисленности пропанового фрагмента, величина гетероцикла, положение бокового фенильного кольца В и т. п. [1130].

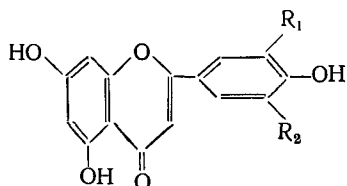
Нумерация атомов в молекулах большинства флавоноидов начинается с гетероатома (кислорода) с переходом на кольцо А; в халконах, отличающихся отсутствием гетероцикла, — с углеродного атома, связанного с пропановым мостиком; в кольце В отдельная нумерация атомов (1', 2' и т. п.) начинается с атома углерода, связанного с основной частью молекулы.

Собственно флавоноиды — наиболее многочисленные соединения со структурой $C_6-C_3-C_6$, в которых кольцо В соединено со вторым атомом углерода.



Различают структурные классы флавонов и изофлавонов, флаванонов, флавонолов, антоцианидинов, халконов, аурионов и т. п. Для *флавонов* характерно наличие двойной связи между C_2 и

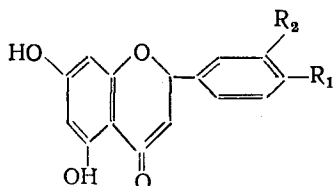
C_3 и карбонильной группы у C_4 . Исходный представитель этого



Апигенин ($R_1 = R_2 = H$)

Лутеолин ($R_1 = OH$; $R_2 = H$)

класса — флаван — лишен заместителей в кольцах А и В. Встречается в виде мучнистого налета на листьях и стеблях *Primula*. Апигенин и лутеолин распространены достаточно широко у покрытосеменных. *Флаваноны* отличаются от флавонов тем, что двойная связь в положении 2,3 заменена одинарной. В остальном эти классы флавоноидов близки, и аналоги отдельных их представителей имеются в другом классе соединений. Так, нарингенин и эриодиктиол соответствуют апигенину и лутеолину. Они также весьма часто встречаются в растениях, особенно в таких семействах покрытосе-

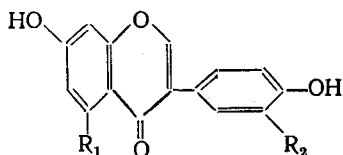


Нарингенин ($R_1 = OH$; $R_2 = H$)

Эриодиктиол ($R_1 = R_2 = OH$)

менных, как Rosaceae, Rutaceae, Leguminosae, Ericaceae, Hydrophyllaceae, Compositae.

Изофлавоны изомерны флавонам, отличаясь от них присоединением кольца В не к C_2 , а к C_3 , т. е. к середине пропанового мостика. Вероятно, и биосинтетически они близки к флавонам. Распространение изофлавонов сравнительно ограничено отдельными родами и видами Leguminosae, Tridaceae, Podocarpaceae и других семейств.



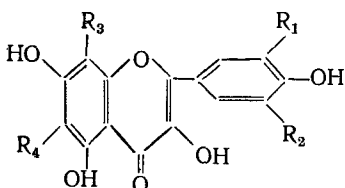
Даидзеин ($R_1 = R_2 = H$)

Генистеин ($R_1 = OH$; $R_2 = H$)

Оробол ($R_1 = R_2 = OH$)

Изофлавоны, содержащие свободные гидроксилы в ядре (производные даидзеина, генистеина, оробола), встречаются у бобовых.

Флавонолы отличаются от флавонов наличием гидроксильной группы в положении 3. Они распространены, пожалуй, наиболее широко. Особенно это относится к кемпферолу, кверцетину, мирицетину



Кемпферол ($R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$)

Кверцетин ($R_1 = OH$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$)

Мирицетин ($R_1 = R_2 = OH$; $R_3 = R_4 = H$)

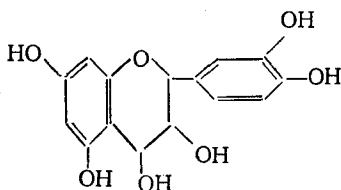
Изорамнетин ($R_1 = OCH_3$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$)

Кверцетагетин ($R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = OH$)

Госсипетин ($R_1 = R_2 = R_3 = H$; $R_4 = OH$)

тину и их многочисленным производным. Последние возникают при метилировании (например, 3-метил-, 3'-метил-, 5-метил-, 3,3'- и 7,4-диметил-, 3, 7, 4-триметилкверцетин, 5-метилмирицетин, 7-метилкемпферол) и гидроксильровании в положении 6 и 8,2' и т. п.

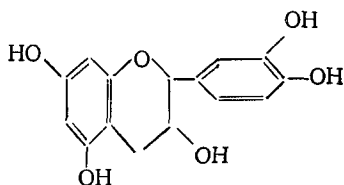
При замене двойной связи в положении 2,3 одинарной возникают **дигидрофлавонолы**. Замена карбонильной группы в положении



Лейкоцианидин

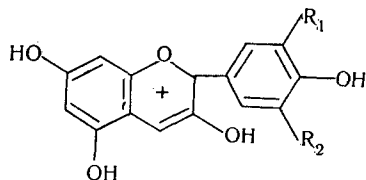
4 на гидроксильную приводит к **флавандиолам-3,4** или лейкоантоцианидинам. Для примера показана структура одного из них — лейкоцианидина. Назовем еще несколько представителей флавандиолов-3, 4: лейкодельфининдин, лейкопеларгонидин и др. Все эти соединения имеют три центра оптической асимметрии и потому существуют в нескольких стереоизомерных формах. Как и флавандиолы-3, 4, широко распространены среди покрытосеменных растений **катехины**. Они отличаются от флавонолов и флавандиолов отсутствием в положении 4 как карбонильной, так и гидроксильной группы и являются наиболее восстановленными соединениями в классе флавоноидов. Подобно флавандиолам, они оптически активны. Катехины — предшественники дубильных соединений, в которые

превращаются при аутоокислении и ферментативном окислении.



Катехин

Антоцианидины — еще одна немногочисленная (показана структура шести основных представителей), но широко распространенная в листьях, цветках и плодах растений группа флавоноидов. Это флавилий-катионы, близкие по структуре к флавонолам и отличаю-



Пеларгонидин ($R_1 = R_2 = \text{H}$)

Дельфинидин ($R_1 = R_2 = \text{OH}$)

Кианидин ($R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{H}$)

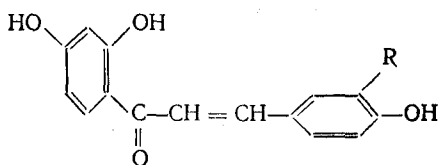
Петунидин ($R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{OCH}_3$)

Пеонидин ($R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$)

Мальвидин ($R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$)

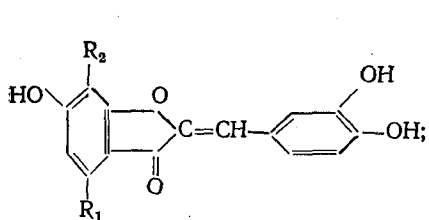
щиеся от соответствующих лейкоантоцианидинов наличием двойной связи в положении 3,4, а также способностью образовывать солеобразные соединения. Три неметилованных антоцианидина — кианидин, дельфинидин и пеларгонидин — распространены особенно широко. Это основные пигменты растений, придающие красную, синюю, голубоватую, пурпурную окраску цветкам.

Халконы и ауроны — желтые пигменты цветов. У халконов пропановый мостик не замыкается в гетероцикл; ауроны образуют пятичленный гетероцикл. При восстановлении олефиновой двойной связи халконы превращаются в *дигидрохалконы*; наиболее распространенный из них — флоретин.



Изоликвиритигенин ($R = \text{H}$)

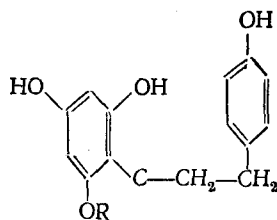
Бутенин ($R = \text{OH}$)



Сульфуретин ($R_1 = R_2 = H$)

Ауреузидин ($R_1 = OH$; $R_2 = H$)

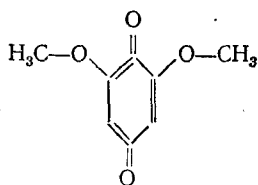
Маритиметин ($R_1 = H$; $R_2 = OH$)



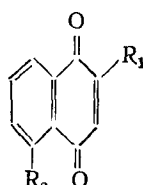
Флоретин ($R = H$)

Флоридзин ($R = \text{глюкоза}$)

Хиноны C_6 , C_{10} и C_{14} . Бензохиноны (C_6) встречаются главным образом у высших грибов. У высших растений обнаружен лишь 2,6-диметоксибензохинон. Структурной основой нафтохинонов (C_{10}) является нафталин, антрахинонов (C_{14}) — антрацен.



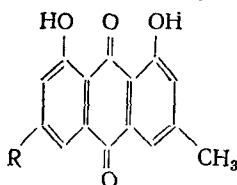
2,6-Диметоксибензохинон



Нафтохиноны

Юглон ($R_1 = H$; $R_2 = OH$)

Лаусон ($R_1 = OH$; $R_2 = H$)



Антрахиноны

Хризофановая кислота ($R = H$)

Эмодин ($R = OH$)

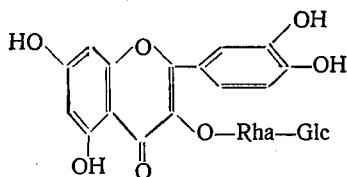
Перечисленные разнообразные структурные классы растительных фенольных соединений существуют в природе преимущественно в связанной форме с молекулами глюкозы и других моно- или дисахаридов. Такие соединения получили название гликозидов, а свободные (не связанные с углеводами) формы фенолов — агликонов. Низкомолекулярные фенольные агликоны с наиболее простой структурой особенно легко образуют гликозидные связи [235, 457, 728, 729, 1131].

Фенольные гликозиды обладают более высокой, чем соответствующие агликоны, растворимостью в воде и жидкостях организма, более подвижны. Установлено, что гликозидирование фенолов особенно

энергично происходит в активно метаболизирующих тканях растений. Можно поэтому думать, что гликозидирование существенно важно для жизнедеятельности растений. Свободные фенольные агликоны встречаются обычно в семенах, ягодах высших растений, плодах или в омертвеваяющих тканях высших растений. У низших растений, особенно у бактерий и грибов, преобладают свободные формы фенолов (антрахинонов, оксикоричных и фенолокислот). Не образуют гликозидных связей у высших растений лишь лейкоантоцианидины и полимерные лигнины.

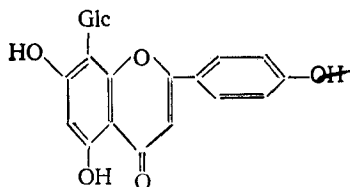
В соединение с фенолами вступают пять моносахаридов: *d*-глюкоза > *d*-галактоза > *d*-ксилоза > *l*-рамноза > *l*-арабиноза, а также галактуроновая кислота; из числа дисахаридов можно назвать рутинозу (рамноза + глюкоза), софорозу, гентобиозу (два остатка глюкозы), робинобиозу (рамноза + галактоза) и т. п. Реже присоединяются три, четыре (до шести) сахарных остатка.

Присоединение сахаров к флавонолам происходит обычно по месту расположения гидроксильных групп в положении 3 или, реже, в положении 7. Еще реже гликозируются гидроксильные группы в положении 4' или 3'. Во всех случаях возникающая связь замыкается через атом кислорода. Этот класс соединений носит название О-гликозидов. О-гликозиды образуют также антоцианы, флаваноны, халконы, ауруны, кумарины и т. п., но гликозиды флавонолов наиболее многочисленны; О-гликозиды кверцетина и кемпферола распространены у высших растений почти повсеместно.



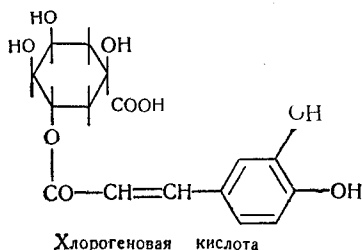
Кверцетин-3-рамноглюкозид
рутин (О-гликозид)

Все О-гликозиды более или менее легко подвергаются кислотному и ферментативному гидролизу. Однако известна группа фенольных гликозидов, не поддающихся гидролизу. В них моносахарид присоединен к молекуле фенола не через атом кислорода, а непосредственно, обычно по соседству с гидроксильной группой. Это так называемые С-гликозиды. С-гликозиды встречаются гораздо реже О-гликозидов. Почти все они — производные флавонов.



8-Гликозилапигенин
витексин (С-гликозид)

Оксикоричные кислоты взаимодействуют не только с углеводами, но и с органическими кислотами (например, винной), с циклогексан-карбоновыми кислотами (хинной), терпеноидами, алкалоидами, образуя различные сложные структуры. В качестве примера приводится формула хлорогеновой кислоты — депсида кофейной кислоты (из группы коричных) и хинной.



Последний большой класс растительных фенольных соединений составляют так называемые *конденсированные фенолы*, оксиароматические полимеры, полифенолы [82, 133, 203, 308, 781, 1130, 1131]. Наиболее широко распространены среди них лигнины и танины.

Лигнин — почти универсальный компонент тканей высших растений, уступающий по массе органического вещества только целлюлозе. Химическая структура лигнина полностью не раскрыта, однако установлено (главным образом работами К. Фрейденберга [714, 1100—1103], что мономерами лигнина являются вещества структуры $C_6—C_3$ с гидроксилами в конце боковой цепи и в *п*-положении бензольного ядра. Наиболее часто мономером лигнина является кониферилловый, реже — оксикоричный и синаповый спирты. Связи между мономерами носят не только линейный, но и сетчатый характер, что еще более затрудняет расшифровку структуры. Молекулярный вес так называемого растворимого лигнина составляет 800—4000, тогда как молекулярный вес истинного лигнина значительно выше. Естественная лигнификация — ферментативный процесс. Лигнин, как и целлюлоза, служит в растительной ткани своего рода основным веществом и в метаболизме, по-видимому, не участвует.

В лигнине голосеменных растений преобладают производные феруловой кислоты, а у покрытосеменных — феруловой и синаповой кислот [1570], причем метоксилирование осуществляется при участии фермента пирокатехин-О-метилтрансферазы. Лигнины более низкоорганизованных растений содержат, таким образом, меньшее количество метоксильных групп, чем высшие растения [197, 991, 1532]. Однако сравнительный количественный анализ содержания *п*-бензальдегида, ванилина и сиреневого альдегида в современной и ископаемой древесине растений нескольких родов (*Araucaria*, *Cedrus*, *Gordonia* и др.) показал, что соотношение мономеров лигнина с разным содержанием метоксигрупп не изменилось [1305].

Танины (дубильные вещества) — вторая группа полифенолов. Их дубящее действие (способность связываться с белками) [107,

209, 467, 482] известно с доисторических времен: дублением кожи люди занимаются не менее 12 тыс. лет [1671]. Далеко не все танины способны превращать шкуры животных в не поддающуюся гниению и прочную кожу. Дубильные вещества подразделяются на две главные группы: гидролизуемые и конденсированные. Гидролизуемые танины — продукты поликонденсации преимущественно галловой, а также эллаговой и орселиновой кислот. Молекулярный вес галлотанинов порядка 1000—3000. Структура галлотанина еще не полностью расшифрована, однако основным структурным элементом его является, очевидно, пентадигаллоилглюкоза [1088, 1101, 1199]. Несколько остатков галловой (дигалловой), эллаговой или орселиновой кислот связаны в танине сложноэфирной связью с центральным остатком глюкозы. Предшественниками галловой кислоты в биосинтетических процессах являются моносахариды (глюкоза), эритрозофосфат, а обязательным промежуточным образованием — хинная кислота [235, 288, 289, 502].

Грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, а также дрожжи отщепляют от танинов галловую кислоту с выходом 50—80%, а после обработки мутагенами и селекции из штаммов *A. niger* и *P. chrysogenum* получены мутанты, расщепляющие танины с выходом до 92—99% галловой кислоты [1223].

Конденсированные дубильные вещества образуются в результате окислительной конденсации катехинов и флавандиолов-3,4, т. е. построены из дифенилпропановых мономеров. Внутренние связи в конденсированных танинах более прочны, не поддаются гидролизу, что и отличает их от гидролизуемых танинов. По мнению К. Фрейдберга [714], полимеризация катехинов и флавандиолов-3,4 — неферментативный процесс, протекающий автокаталитически. Его реальность несомненна: при окислении, видимо, происходит промежуточное образование *o*-хинонов по свободнорадикальному механизму. Связывание происходит по типу «голова — хвост» [1185, 1340]. При ферментативном окислении катехинов полифенолоксидазы процесс протекает аналогично, с образованием практически неотличимого продукта.

Аутоокисление и конденсация многих фенольных веществ сопровождаются изменением окраски, появлением темно-коричневых и черных пигментов меланиноподобной структуры [683, 1625].

Меланины — третья большая группа конденсированных фенольных соединений, они присутствуют в тканях растений, многих микроорганизмов, а также животных. У высших животных меланины — наиболее распространенная группа пигментов. По Г. Мейсону [1340], меланины — это высокомолекулярные полимеры, образующиеся при энзиматическом окислении фенолов, главным образом пирокатехина, 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА) и 5,6-диоксииндола. Р. Николаус [1394—1397] в качестве предшественников меланинов называет незамещенные *o*-дифенолы (пирокатехин, 5,6-диоксииндол и 1,8-диоксинафталин). Хотя термин меланин (от греческого мелас — черный) означает черный пигмент, но к меланинам относят и светло-

коричневые, и желтые пигменты, химически и биологически родственные черным или темно-коричневым пигментам (эумеланинам, по Р. Николаусу).

Подобно дубильным веществам (танинам) растений, меланины образуются в результате окислительной (ферментативной и частично свободнорадикальной неферментативной) поликонденсации фенольных соединений. Основное отличие — присутствие в меланинах небольшого и непостоянного количества азотсодержащих продуктов. Разнообразие мономеров меланина (к их числу могут относиться, помимо *o*-дифенолов и ароматических аминокислот, также пирокатехинамины и индоламины [1566]), их полифункциональность и отсутствие жесткой детерминированности в характере и последовательности образования связей делают состав этих пигментов крайне непостоянным, варибельным [1395].

В силу особенностей образования молекулы меланина имеют весьма сложную сетчатую структуру. Молекулярный вес их различен. Растворимые формы меланина менее полимеризованы, чем нерастворимые [1508]. В результате глубоких и систематических исследований структуры меланинов было вскрыто также известное различие таксономического характера: для растений характерны преимущественно «пирокатехиновые» меланины, с минимальным содержанием азота, для животных — «индольные» [1394—1396]. Меланины микроорганизмов особенно разнообразны по структуре и наряду с «растительным» и «животным» типами строения содержат еще и свои особые, «микробные» меланины [443, 709].

Отмечено далеко идущее сходство микробных меланинов с гуминовыми кислотами — еще одной обширной группой конденсированных фенольных соединений, столь же непостоянного и разнообразного состава, как и меланины [552]. По-видимому, образование бурых и черных пигментов актиномицетами, некоторыми почвенными бактериями входит как составная часть в процесс образования гуминовых кислот в результате как прижизненных, так и посмертных выделений микроорганизмов [443].

Химические свойства.

Антиокислительная активность

Колоссальное разнообразие фенольных соединений растительного происхождения вовсе не противоречит общности их химического строения и близости важнейших свойств. Наличие в молекулах фенолов одного или нескольких бензольных колец в значительной мере определяет такие свойства, как поглощение лучей определенной длины волн, наличие максимума поглощения в области 250—280 *нм*, растворимость в липидных фазах и т. п. Система сопряженных двойных и одинарных связей в кольце облегчает делокализацию электронов и является причиной того, что основная масса растительных фенолов — красители и пигменты [676—678].

За небольшим исключением, все фенолы — твердые вещества.

Они хорошо растворяются в полярных растворителях, в метаноле и бутаноле, в растворах едкого натра или карбоната натрия и лишь некоторые — в растворе бикарбоната натрия. Большинство фенольных гликозидов растворимо в воде, но соответствующие агликконы обычно слабо растворимы. Фенолы с небольшим числом гидроксильных групп растворяются в эфире, бензоле, хлороформе и этилацетате [296].

Измерение поглощения в УФ-области спектра дает ценный материал для идентификации фенолов, интенсивно поглощающих в этой области. Положение максимумов часто указывает на число гидроксильных групп в молекуле фенола [1201, 1248, 1635]. Окрашенные фенолы дают характерные спектры поглощения и в видимой области. Химическая активность фенолов связана, с одной стороны, с гидроксильными группами, с другой — с ароматическим кольцом.

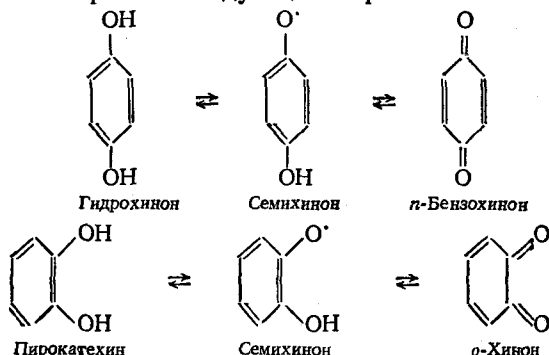
Реакции гидроксильной группы фенолов. Фенолы — слабые кислоты. Кислотные свойства возрастают с введением в ядро нитрогрупп и карбонильных групп. В качестве слабых кислот фенолы образуют соединения с металлами. Натриевые соли фенолов хорошо растворяются в воде с образованием фенолят-иона. Превращение фенола в фенолят (в растворах едкого натра) сопровождается характерным батмोटропным сдвигом максимума поглощения в УФ-области. Взаимодействие фенолов с хлорным железом с образованием комплексной соли железа сопровождается возникновением зеленой, синей или коричневой окраски и используется в качестве наиболее универсальной пробы на фенолы. Многие фенолы образуют соли и комплексные соединения со свинцом, магнием, медью, никелем, алюминием и другими металлами. Эти реакции в случае образования окрашенных солей также используются в качестве проб на отдельные группы фенольных соединений. Образование нерастворимых солей свинца (при воздействии ацетата свинца) нередко используют с целью выделения (с осаждением) фенолов из растительного материала [293a].

За счет атомов водорода фенольных гидроксильных групп более или менее легко возникают внутри- и межмолекулярные водородные связи, количество и прочность которых оказывают немаловажное влияние на физико-химические свойства фенолов. Так, образование водородных связей повышает температуру плавления и кипения фенолов, снижает упругость паров, растворимость, оказывает влияние на кристаллическую структуру, УФ- и ИК-спектры, спектр ЯМР. Растворимость простых фенолов снижается по мере усложнения их структуры; увеличение числа гидроксильных групп не компенсирует этого процесса, так как образование водородных связей усиливает тенденцию к образованию прочной кристаллической решетки. Наличие водородных связей препятствует очистке фенолов, так как межмолекулярные взаимодействия обуславливают образование своего рода «молекулярных клеток», захватывающих часть молекул растворителя. Водородные связи оказывают определенное влияние и на течение химических реакций. «Реакционная способность фенольных

гидроксильных групп уменьшается при образовании внутримолекулярных водородных связей, и в предельных случаях свойства, характерные для фенолов (растворимость в щелочах, образование простых и сложных эфиров и т. п.), почти полностью подавлены» (Р. Томсон [683], с. 14).

Фенолы *in vitro* легко образуют сложноэфирные связи за счет своих гидроксильных групп. Однако в природе сложные эфиры фенолов встречаются редко. Лишь в галлотанинах и депсидах эти связи играют существенную роль. Депсидные связи образуют, по-видимому, лишь галловая и орселлиновая кислоты и близкие соединения. О-оксикоричные кислоты подвергаются внутримолекулярной конденсации с образованием лактонов (кумаринов). Простые эфиры фенолов возникают легко, причем их образованию способствует кислотность фенольных гидроксильных групп.

Реакции окисления имеют важное значение в химии и биохимии фенолов. Склонность к делокализации электронов, обусловленная особенностями системы связей внутри бензольного кольца, весьма облегчает отдачу электронов с одновременным превращением молекулы фенола в моно- или бирадикал [338, 553, 574, 677, 678, 694], способствует вступлению ее в окислительно-восстановительные реакции. Легкая окисляемость большинства фенолов проявляется в их способности восстанавливать металлическое серебро из аммиачного раствора нитрата серебра и образовывать берлинскую лазурь при взаимодействии с феррицианидом и хлорным железом. Эти реакции используются для выявления фенолов и их идентификации. Многочисленными исследованиями, начиная с работ Л. Михаэлиса [1350—1352], установлено, что отдача электронов фенолами происходит, как правило, ступенчато, по так называемому одноэлектронному механизму. Это означает, что в процессе окисления (а в силу обратимости этой реакции — также и при восстановлении) фенолов обязательным промежуточным продуктом реакции является радикал — молекула, содержащая неспаренный электрон, что схематически можно изобразить следующим образом:



Несмотря на лабильность, нестойкость промежуточной радикальной формы (феноксильного, или семихинонного, радикала), ее обра-

зование в ходе окислительно-восстановительных превращений фенолов убедительно доказывается, в частности, методом ЭПР [44, 1094, 1386, 1407]. Радикалы образуются как при аутоокислении, так и при ферментативном окислении фенолов, причем образующиеся семихиноны и хиноны автокаталитически ускоряют (во всяком случае при доступе кислорода) течение реакции. Рекомбинация радикалов может способствовать образованию димеров фенолов. В результате окисления относительно простых фенольных соединений развивающийся процесс окислительной конденсации приводит к образованию и гораздо более сложных полимерных молекул лигнина, меланина, а также других сложных темноокрашенных веществ [1625]. Так, в процессе ферментативного или каталитического (катализатор — MnO_2) окисления кониферилового спирта образуется около 40 соединений, среди которых идентифицированы ди-, три- и тетраметры; при дальнейшем окислении образуется продукт, практически не отличимый от природного лигнина [953].

Наряду с описанным окислением — по существу дегидрированием, в растениях осуществляется ферментативное прямое гидроксילирование фенолов. По мере увеличения числа гидроксильных групп фенольные соединения становятся все более чувствительными к дальнейшему окислению и к реакциям, ведущим к разрыву бензольного кольца. Гидроксילирование и разрыв кольца — общий путь разложения ароматических соединений *in vivo* [1193] с последующей перегруппировкой и синтезом новых органических структур.

Следует подчеркнуть, что особенно легко вступают в реакции окисления фенолы с *o*-, *n*- и рядовым расположением гидроксильных групп. При их окислении в качестве обязательных промежуточных продуктов возникают семихинонные радикалы и хиноны. Фенолы с *m*-оксигруппами (резорцин, флороглюцин, их производные и т. п.) не окисляются по этому механизму, зато легко вступают в реакции прямого алкилирования по атому углерода, расположенному по соседству с гидроксилом. Эти реакции, как и галогенирование, связаны уже с функцией ароматического кольца. Фенолы и ароматические амины образуют с солями диазония в нейтральных и щелочных растворах азосоединения, обычно ярко окрашенные. Образование азокрасителей, особенно при взаимодействии с сульфаниловой кислотой и *n*-нитроанилином, довольно широко используется с целью идентификации фенолов. Наконец, фенолы способны к реакции таутомерии.

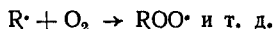
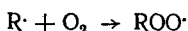
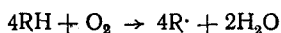
Обзор структуры и свойств растительных фенольных соединений позволяет утверждать, что главными функциональными группами фенолов, определяющими их поведение, химическую активность, биохимическое и, стало быть, фармакологическое действие, являются фенольные гидроксилы. Из числа реакций, обусловленных активностью гидроксильных групп, наибольший интерес и практическую важность представляют, пожалуй, реакции окисления.

Если говорить о собственно фенольных соединениях, т. е. о полностью восстановленных гидрохинонных структурах, то их

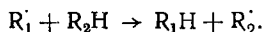
определяющим химическим свойством, очевидно, является склонность к легкой отдаче протона — к окислению. Легко окисляясь сами, фенольные соединения в силу сопряженности окислительно-восстановительных реакций способствуют восстановлению других веществ в реакционной смеси либо во всяком случае препятствуют их окислению. Такое действие фенольных соединений может быть охарактеризовано как восстановительное, или, точнее, как антиокислительное [1534].

В отличие от чистых восстановителей, для проявления эффекта которых необходимо их присутствие в реагирующей смеси по крайней мере в таком же количестве, как и восстанавливаемого вещества, фенольные антиоксиданты способны, даже в виде ничтожных добавок, сильно угнетать процесс окисления.

Объяснение механизма антиокислительного действия фенольных соединений, в частности производных галловой кислоты, может быть дано на основе представления об окислительно-восстановительной реакции как о ступенчатом свободнорадикальном самоускоряющемся процессе [671, 697, 791—793, 797, 803]. Ниже приводится схема процесса окисления органических соединений молекулярным кислородом с учетом радикального механизма:



Образующиеся в ходе реакции свободные радикалы $R\cdot$ и $ROO\cdot$ являются активными распространителями процесса: они взаимодействуют с нейтральными молекулами и вовлекают их в реакцию. Количество активных продуктов более или менее быстро увеличивается, приводя, в конечном счете, к окислению всех способных окисляться молекул. Представление о лавинообразном цепном механизме процесса окисления (в данном случае — самоокисления молекулярным кислородом) позволяет утверждать, что эффективность вмешательства в этот процесс зависит не только от количества антиоксиданта, но и от момента вмешательства. Чем раньше оно осуществляется, тем легче при прочих равных условиях затормозить, блокировать этот процесс путем связывания, инактивации имеющихся активных продуктов, тем меньше потребуется антиоксиданта. Реакция радикала с нейтральной молекулой всегда приводит к образованию новой нейтральной молекулы и нового радикала:



Антиокислительный эффект достигается лишь в том случае, если образующийся в результате реакции радикал фенольного ингибито-

ра не продолжает цепи или, во всяком случае, обладает меньшей энергией окисления, чем исходный радикал.

При взаимодействии галловой кислоты, ее производных и некоторых других фенольных соединений с окислительными радикалами образуются семихинонные радикалы и ион-радикалы с относительно невысокой энергией окисления. В их присутствии интенсивность окисления падает, число активных продуктов медленно нарастает или остается на прежнем уровне, а весь процесс резко замедляется [792, 793, 798, 803].

Практически все фенольные соединения, от простых до полимерных конденсированных фенолов, обладают антиокислительной активностью. Но при использовании фенольных соединений в качестве антиоксидантов в пищевой, легкой, парфюмерной, фармацевтической промышленности учитываются наряду с собственно антиокислительной активностью токсичность, растворимость в воде или жирах (в зависимости от области применения антиоксиданта), влияние на органолептические свойства пищевых продуктов и т. п.

Французский фармацевт Дешамп в 1843 г. впервые в качестве антиокислителя при консервации пищевых продуктов предложил использовать фармакологические вещества. Он добавлял к топленому свиному салу бензойную кислоту [1535]. Простые фенолы в качестве антиоксидантов начали использоваться в 1932—1935 гг. Это были гидрохинон, пирокатехин, пирогаллол, гваякол, нафтол и др. [1535, 1608, 1618]. Консервирующие свойства копильного дыма во многом зависят от присутствия в нем простых фенолов — гидрохинона, пирокатехина, 3- и 4-метилпирокатехина и особенно пирогаллола.

Особенно широко и с большим успехом в качестве пищевых антиоксидантов применяются эфиры галловой кислоты — метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый и додециловый [1522, 1524, 1573, 1627]. С их помощью удается значительно увеличить сроки хранения молока [1608], свиного жира и других животных жиров [1324, 1522, 1682], растительных масел [1573], олеиновой, линолевой и других легко окисляющихся ненасыщенных жирных кислот [1343, 1487, 1615, 1616, 1617], рыбы [1620]. Эфиры галловой кислоты, наряду с другими фенольными антиоксидантами, нашли широкое применение и в парфюмерной промышленности в качестве добавок к кремам [1209, 1685], а также в фармацевтической промышленности с целью повышения стойкости к окислению витаминов [929] и других препаратов.

Наряду с препаратами галловой кислоты в качестве пищевых антиоксидантов начали широко применяться и другие соединения: пространственно затрудненные фенолы — бутилоксианизол и бутилокситолуол (ионол) [1356, 1487, 1524, 1617, 1618], нордигидрогваяретовая кислота [1524, 1573, 1618]. Заметной антиокислительной активностью обладают также многие соединения класса $C_6-C_3-C_6$. Это флавоноиды кверцетин [1195], рутин [1343, 1569] и др. Кверцетин, кверцитрин и рутин используются в качестве антиоксидантов

масла и сала [1489], тогда как гесперидин практически неактивен. Дегидрохверцетин эффективен как антиокислитель масла, сала и хлопкового масла [1278].

В последние годы и в нашей стране развернуты исследования по использованию фенольных антиоксидантов, главным образом пропилгаллата, бутилоксанизола и бутилокситолуола, для консервации пищевых жиров [137, 153, 222, 223, 327, 328, 419, 805 и др.]. Высокая антиокислительная активность галлатов и их весьма низкая токсичность для организма делают эти соединения весьма перспективными в качестве пищевых консервантов.

Принцип ингибирования самопроизвольного и ферментативного окисления жиров и липидов с помощью фенольных антиоксидантов широко используется в природе. По существу, все жиры — как растительные, так и животные, содержат в естественных условиях некоторое количество антиоксидантов, в первую очередь токоферолов, а также нафтохинонов — препаратов витамина К, каротиноидов, флавинов и т. п. [276, 278]. Естественно поэтому, что очищенные жиры — рафинированные растительные масла, свиной смалец и т. п., лишенные этой природной защиты, оказываются особенно нестойкими при хранении и нуждаются в добавке искусственных антиоксидантов (например, пропилгаллата). При получении и хранении для научных целей белков мембран клеток и других органических систем, содержащих значительные количества липидов или ненасыщенных жирных кислот, добавка антиоксидантов предотвращает самоокисление липидов и воздействие на белки продуктов этого окисления [1356].

Основной структурный элемент клеток — мембраны, состоящие из монослоев белков и фосфолипидов. Нормальная структура и функция мембран — необходимое условие нормальной жизнедеятельности любых клеток организма. Ввиду легкой окисляемости липидов мембран в нативных условиях очень важно присутствие биоантиоксидантов, среди которых главная роль принадлежит токоферолам, а также убихинонам. Недостаток биоантиоксидантов ведет к пероксидации липидов, к ряду обменных нарушений, способствует, в частности, развитию атеросклероза [188]. Присутствие антиоксидантов (3,4-дифенолов) стабилизирует и кутикулу насекомых в естественных условиях [852].

По одной из наиболее распространенных и аргументированных теорий старения к числу внутриклеточных процессов, ускоряющих наступление старости, относится накопление свободных радикалов. Биоантиоксиданты — важнейшие регуляторы протекающих внутриклеточно ферментативных и неферментативных свободнорадикальных процессов. Недостаток антиоксидантов стимулирует, таким образом, накопление свободных радикалов, приближает старение, тогда как оптимальный уровень антиоксидантов способствует продлению жизни. С позиций этой теории возможна химическая защита от старения путем длительного введения в организм антиоксидантов — ингибиторов свободнорадикальных процессов. Получе-

но достоверное увеличение продолжительности жизни мышей при постоянном добавлении в их пищу бутилокситолуола [1179, 1180], однако в некоторых экспериментах такого эффекта не удалось наблюдать [1617].

Широко применяются фенольные антиоксиданты также в качестве стабилизирующих добавок к полимерным материалам, резинам, синтетическим каучукам. В связи с этим возникает новый аспект биологического действия фенольных антиоксидантов — токсикологический: охрана здоровья рабочих соответствующих отраслей промышленности, в частности и от нежелательного воздействия антиоксидантов, главным образом пространственно затрудненных фенолов [36, 37, 329, 407, 658, 659]. Более подробно эти вопросы рассматриваются в гл. 4.

Кинетика свободнорадикальных реакций окисления жиров и ингибиторного действия антиоксидантов глубоко и всесторонне исследована Н. М. Эмануэлем (и его школой). Эти исследования послужили впоследствии прочной основой для использования фенольных антиоксидантов в качестве противолучевых и противоопухолевых средств.

Присутствие в организме животных жирорастворимых антиоксидантов является важным фактором, ограничивающим, по крайней мере в первые часы, развитие свободнорадикальных окислительных реакций в липидных фазах облученного организма. Истощение запасов естественных антиоксидантов при воздействии на организм ионизирующей радиации в большой дозе, обуславливает резкое возрастание темпа окислительных процессов, быстрое накопление токсических продуктов (липидных и хиноидных радиотоксинов) и, в конечном счете, развитие тяжелой формы острой лучевой болезни.

Количество и активность тканевых антиоксидантов — один из важнейших эндогенных факторов регуляции обмена веществ и жизнедеятельности клеток и, в частности, таких процессов, как митоз, злокачественное перерождение клеток [141, 145—150, 278], что позволяет (см. гл. 8) использовать некоторые фенольные соединения в качестве противоопухолевых препаратов [261, 791, 793, 794, 799—801].

В плане фармакологического применения растительных фенольных соединений, легко вступающих в разнообразные окислительно-восстановительные реакции, важно, что в условиях организма мы в большинстве случаев имеем дело с действием не одного фенола (гидрохинонной, полностью восстановленной формы), а с эффектом системы полифенол — хинон, в которой в качестве обязательного промежуточного продукта присутствует и радикал — семихинон. Есть достаточно оснований полагать, что все компоненты этой системы способны оказывать более или менее значительный химический, а стало быть, и биохимический эффект, а семихинонный радикал ввиду наличия свободной, незамещенной валентной связи может оказаться биологически особенно активным.

Антиокислительные свойства растительных фенолов являются основой их взаимодействия с аскорбиновой кислотой [606, 607, 660] и антибиотического их действия, которое возрастает с окислением растворенных фенольных веществ и потемнением растворов, особенно при щелочном рН [247, 1129]. За антимикробный эффект, как и за антиокислительное действие ответственны фенольные гидроксилы; ацетилирование уменьшает, а метилирование устраняет оба эффекта [247].

Не исключено, что в основе других проявлений биологического действия фенольных соединений (Р-витаминное действие, ингибирование ряда ферментативных систем) лежит все тот же антиокислительный эффект.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РАСТЕНИЯХ

Количество описанных фенольных соединений растительного происхождения чрезвычайно велико (по-видимому, оно уже превышает 2000) и продолжает увеличиваться [293а]. По данным 1964 г. [111], из растительного материала выделено около 10 простых фенолоспиртов, 32 лигнана, около 150 кумаринов [391], около 20 ксантонов, 25 флаванонов, 34 изофлавонона, 90 флавонов и флавонолов, 11 дигидрофлавонолов, около 20 халконов и аурионов, свыше 100 оксихинонов.

Одновременно в довольно широких масштабах синтезируются фенольные соединения — стабилизаторы полимеров, красителей, промышленные и пищевые антиоксиданты, медицинские лекарственные средства, причем как исходный материал для синтеза используют природные фенолы. Синтез нередко «повторяет» биосинтез. Так, Х. Домингес [1048] сообщает о выделении из кактуса *Ariocarpus retusus* флавоноида ретусина, синтезированного ранее искусственным путем.

Исследования, проводимые во всем мире со второй половины XIX в. и особенно широко развернувшиеся в последние годы [752, 753, 870, 882—884, 1130], свидетельствуют о том, что фенольные соединения обнаружены по существу «во всех тех растениях, где их поиски велись достаточно тщательно и с применением современных методов анализа» (М. Н. Запрометов, [288], с. 7). Однако лишь крайне мало веществ фенольной структуры можно отнести к действительно универсальным компонентам живых клеток. К их числу принадлежат: тирозин, кофермент Q_{10} (убихиноны) — компоненты ряда дыхательных ферментов. Тирозин входит в состав практически всех растительных и животных белков. Убихиноны — необходимые компоненты механизма клеточного дыхания, транспорта электронов, совершающегося на всех ступенях лестницы живых существ практически одинаково.

Распространенность в растительном мире других фенольных соединений зависит от их структуры и особенностей метаболизма растений. Наиболее многочисленная группа флавоноидных соединений встречается практически у всех высших растений, а также у многих грибов, мхов, папоротников, лишайников, причем гликозиды кверцетина и кемпферола распространены наиболее широко, особенно в листьях, цветах и плодах высших растений [728, 729, 882—884]. Так, в листьях покрытосеменных кверцетин встречается

у 56%, а кемпферол — у 48% видов [1607]. Простые фенолы присутствуют в 80% исследованных растений Аргентины, лейкоантоцианы — в 87%, флавонолы — в 55%, дубильные вещества — в 32%, нафто- и антрахиноны — в 15% [870].

Еще в 1917 г. М. Иоахимович [1236], используя в качестве реагента на флороглюцин и катехины раствор *n*-диметиламинобензальдегида в серной кислоте, обнаружила катехины в растениях, принадлежащих к 24 семействам. Антоцианы, обуславливающие алую, красную, лиловую и синюю окраску цветов, присутствуют почти во всех цветковых растениях. Самый распространенный пигмент плодов — простейший антоциан — 3-гликозид цианидина [728]. Наряду с такими распространенными фенолами существуют соединения, встречающиеся лишь у нескольких родственных видов растений. Вот почему набор фенольных соединений во многих случаях может служить таксономической характеристикой [502, 527]. Таким образом, фенольные соединения, подобно аминокислотам, моносахаридам, нуклеотидам и т. п., являются универсальными компонентами растительных тканей и как таковые, бесспорно, несут значительную функциональную нагрузку. Исследование биологической роли фенолов в растениях пока не дало цельной, законченной картины. Имеющиеся данные отрывочны и в известной мере противоречивы. По мнению одного из крупнейших специалистов по растительным фенольным соединениям Дж. Харборна, «наши сведения о значении фенолов в метаболизме настолько неполны, что нельзя сделать никаких надежных обобщений даже в том случае, если функция какого-то соединения нам известна» ([729], с. 97). Все же некоторые функции растительных фенолов изучены относительно подробно. Менее систематические данные о других функциях также представляют известный интерес.

Фенольные соединения и метаболизм растений

Наиболее давним (1865 г.) является представление о фенольных соединениях как о конечных, метаболически инертных продуктах превращений [1523]. Накопленный за последующее столетие фактический материал свидетельствует о справедливости этого представления применительно к значительной части фенолов растений, в первую очередь к конденсированным фенолам. В высших растениях нет эффективной системы удаления побочных продуктов метаболизма. Частично эти продукты удаляются через корни и листья, но главная масса шлаков накапливается в так называемых органах локального выделения, какими являются вакуоли и стенки клеток [502, 557]. Лигнины, дубильные вещества, меланины, гуминовые кислоты — все они, очевидно, продукты разнообразных, главным образом окислительных, превращений простых фенолов (типа C_6-C_1 и C_6-C_3); дальнейшим изменениям в ходе обмена веществ они, видимо, не подвергаются [844, 969, 1065, 1185, 1340,

1625], выполняя в растительных тканях определенные функции, рассмотренные ниже. Гликозидирование фенолов также расценивается некоторыми авторами как форма «детоксикации», снижения метаболической активности и даже исключения из цикла обменных реакций [684]. Если первичный биосинтез ряда фенольных соединений происходит в хлоропластах [290, 295], то гликозидирование, а также галлирование катехинов и метилирование совершаются вне хлоропластов, а гликозиды и конденсированные фенолы накапливаются в вакуолях и клеточных стенках [684, 728, 969, 1463]. По мнению Дж. Харборна, «образование гликозидов может быть способом накопления фенолов в растениях в форме, в которой они не мешают другим более важным клеточным механизмам» ([728], с. 109). Поскольку подавляющее большинство фенолов присутствует в тканях растений в виде гликозидов или малоподвижных конденсированных структур, можно предполагать, что такие фенольные соединения действительно не являются обязательными участниками наиболее ответственных и постоянно совершающихся метаболических процессов (дыхания, фосфорилирования, фотосинтеза, гликолиза и т. п.). Единственная группа фенолов, не образующих гликозидов, — это катехины, лигнинны и лейкоантоцианы, но лигнинны входят наряду с полисахаридом целлюлозой в состав клеточных стенок; лейкоантоцианы также могут образовывать подобные структуры.

Все же фенольные гликозиды, а также лейкоантоцианы не могут рассматриваться как тупики обмена — скорее это своеобразная форма сохранения, резервирования, облегчающая мобилизацию запасных веществ при увеличении интенсивности или перестройке обменных процессов, например, при прорастании. Фенольные гликозиды, подвергаясь реакциям гидроксилирования и разрыва кольца, могут использоваться в качестве субстратов окисления как энергетический материал [290, 331, 683, 684, 908]. Активное участие фенольных соединений в реакциях обмена веществ этим не ограничивается. Несомненно, оксикоричные кислоты, фенолокислоты и некоторые группы флавоноидов, чье участие в обмене подтверждено экспериментом с меткой, выполняют в ходе этих превращений какие-то, еще не известные функции.

Исторически важную роль в развитии представлений об активном участии фенольных соединений в обмене веществ растений сыграли исследования В. И. Палладина [535, 536]. По представлениям Палладина, фенольные соединения («дыхательные хромогены», по его терминологии) участвуют в процессах клеточного дыхания растений, а окисленные (хинонные) формы фенольных веществ выступают в качестве акцепторов водорода на конечных этапах процесса дыхания и затем вновь окисляются специфическими оксидазами. Участие системы полифенолы — хиноны наряду с аскорбиновой кислотой в конечных этапах дыхания растений постулировалось на основании исследований *in vitro* также в других работах [528, 632, 808].

Фенольные соединения, обратимо окисляющиеся полифенолоксидазой или пероксидазой до хинонов, действительно способны к

переносу водорода в некоторых модельных бесклеточных системах с участием фенолоксидаз и аскорбиновой кислоты [121, 358—361, 595, 1657]. Однако в растительном организме, как и в животном, терминальным ферментом в дыхательной цепи является цитохром-оксидоза, действие которой не зависит от присутствия фенольных кофакторов. Зато на промежуточных этапах транспорта водорода участвуют флавины и фенольные кофакторы типа убикинона, витамина К (нафтохиноны), сосредоточенные в митохондриях. Важную роль фенольных соединений в осуществлении некоторых промежуточных этапов процесса дыхания растений можно считать установленной. Но это сугубо специализированные и крайне немногочисленные вещества, приспособленные для выполнения именно этой роли. Что касается основной массы растительных фенольных соединений, то их участие в нормальных реакциях клеточного обмена веществ пока не установлено и сомнительно [110а, 293а].

Некоторые по крайней мере фенольные соединения могут использоваться растениями в качестве энергетического материала, вовлекаясь по мере потребности в обмен веществ. Пластохиноны участвуют в качестве кофакторов циклического и нециклического фотофосфорилирования в переносе водорода в хлоропластах в процессе фотосинтеза. В хлоропластах ряда растений на свету осуществляется первичный синтез некоторых флавоноидов. С другой стороны, флоридзин, кемпферол, кверцетин способны разобщать процессы фосфорилирования и дыхания [110а, 293а].

Фенольные соединения и рост растений

Участие в регуляции роста — одна из важнейших функций растительных фенольных соединений. Регуляция роста растений осуществляется сложной биохимической системой, главная роль в

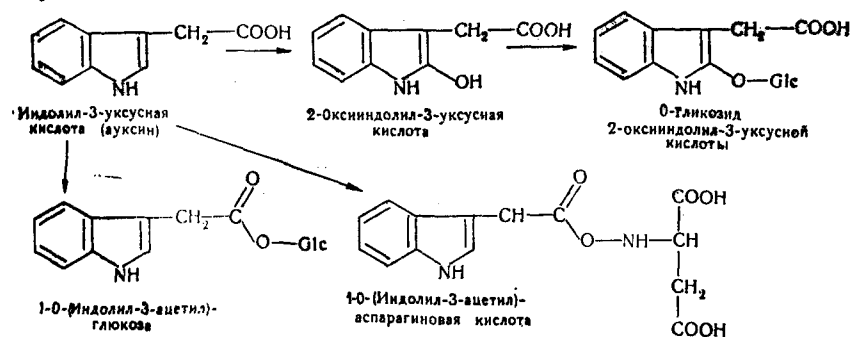
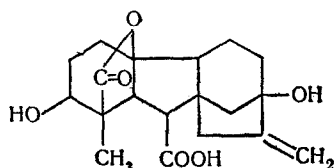


Рис. 4. Продукты метаболизма индолил-3-уксусной кислоты в высших растениях [684].

которой принадлежит ростовым гормонам — сложным ароматическим соединениям, представителям трех основных групп. Это ауксины, гиббереллины и кинины.

Ауксин (или гетероауксин) — это индолил-3-уксусная кислота (ИУК). Ростстимулирующей активностью обладают также индолилацетонитрил-*n*-ацетальдегид, индолилацетамид, этилиндолилацетат. Продукт окисления ауксина — 2-оксииндолил-3-уксусная кислота — также сохраняет некоторую способность стимулировать рост (рис. 4). Стимулируя растяжение клеток и рост корней, ауксины одновременно способны подавлять рост боковых побегов (феномен апикального доминирования). Молекулярный механизм действия ауксинов, как и других гормонов роста, неизвестен [428, 447, 617, 1404].

Гиббереллины (сейчас их известно 23) энергично стимулируют рост стебля, действуя непосредственно в зоне, примыкающей к верхушке. Гиббереллины — дитерпеноиды, сложные оксидоциклические соединения [744, 745].



Гиббереллиновая кислота

Кинины — химические стимуляторы роста, возникающие при разрушении клеток и стимулирующие клеточное деление (главным образом цитокинез) в смежных областях. По своей структуре — это производные пуринов, преимущественно аминозамещенные аденина. Кинины стимулируют рост листьев, фотосинтетические процессы, увеличивают уровень белков и нуклеиновых кислот в клетках [330—337, 428, 1252].

Участие фенольных соединений в регуляции роста растений многообразно. В литературе имеются довольно многочисленные сведения как о стимулирующем [333, 617, 1143], так и об ингибирующем [333, 428, 447, 617] действии фенолов, причем нередко противоположные выводы делаются в отношении одних и тех же соединений — хлорогеновой кислоты [428, 985, 1224, 1400, 1401, 1429], резорцина, флороглюцина [472, 547, 1400, 1644], кемпферола [14, 387, 1520]. В большой мере эта разноречивость объясняется различиями в концентрации и дозировке препаратов. Для многих фенольных соединений, в том числе указанных выше, доказан переход стимулирующего эффекта в ингибиторный с увеличением дозы или концентрации препарата [81, 83, 84, 428]. Цис-форма коричной кислоты — стимулятор роста, а транс-форма — ингибитор [83, 84].

Существенно и то, что фенольные соединения, принадлежащие к разным классам, группам, оказывают различное влияние на рост растений. Так, наиболее сильными ингибиторами роста, к тому же широко распространенными, являются кумарин и многие его производные, например скополетин, скополин, эскулин [186, 270, 271, 428, 1021, 1225, 1247, 1261, 1605, 1606, 1631], некоторые

фурукумарины: ангелицин, ксантотоксин, бергаптен и др. [270, 391], флаваноны нарингин, нарингенин и их производные [333, 1009, 1400, 1401], халкон флоридзин [489, 617, 691, 1007, 1172], изофлавоны [413, 988], в меньшей степени такие простые фенолокислоты, как кофейная, *о*- и *п*-оксибензойные [209, 333], а также некоторые другие соединения, например, конденсированные фенолы [208, 690]. Ингибируют ростовые процессы преимущественно *о*- и *п*-фенолы, а стимулируют — *м*-фенолы [473]. Наряду с фенольными ингибиторами, в растениях широко распространены ингибиторы роста терпеноидной природы — абсцизовая кислота и ксантоксин [333].

Природные ингибиторы роста растений накапливаются в особенно большом количестве в покоящихся растениях и их частях, в основном в покоящихся клубнях (в их коже) и в осенних почках древесных растений. Растущие органы растений также могут содержать в большом количестве фенольные ингибиторы, однако они содержат и фитогормоны — стимуляторы роста, которых нет в покоящихся частях растений [333]. Высокое содержание кумаринов, изофлавонов, антоцианов, флоридзина, хлорогеновой, кофейной, оксикоричных кислот и других фенольных ингибиторов в коже семян препятствует их прорастанию [333, 428, 988, 1007], и лишь после набухания семян и вымывания значительной части молекул ингибитора становится возможным прорастание [185, 331, 336, 940, 1206, 1510]. Таким образом, фенольные ингибиторы — важнейшие факторы покоя растений, накопление которых осенью подавляет процессы распускания почек и растяжения стеблей. Те же фенольные ингибиторы препятствуют и прорастанию спор патогенных грибов и других микроорганизмов [827, 1020].

В активно растущих частях растений присутствие фенольных ингибиторов является фактором регуляции нормального протекания ростового процесса. Инактивируя присутствующие в клетках растений фитогормоны и ограничивая их биосинтез, фенольные ингибиторы тем самым непосредственно участвуют в регуляции роста. Действие ингибиторов лишено специфичности в том смысле, что они подавляют активность не отдельных фитогормонов, а практически всех — и ауксинов, и гиббереллинов, и кининов [333].

Значительная часть других фенольных соединений, в частности флавоноидные агликоны и гликозиды [330], некоторые фенолокислоты и коричные кислоты [428, 447], возможно, и не играют существенной роли как регуляторы роста растений, но оказывают на ростовые процессы слабо стимулирующее или тормозящее влияние в зависимости от их концентрации в растительных тканях в данный момент. Флавонол-3-гликозид ингибирует рост томатов [571, 572]. α -Нафтилуксусная кислота (10^{-7} М) стимулирует нарастание биомассы водоросли *Scenedesmus obliquus* [225] и клубнеобразование у картофеля, устраняя ингибиторный эффект минеральных солей [1433].

Механизм действия фенольных соединений на рост растений пока изучен крайне недостаточно. Существенное место в этом механизме

зме принадлежит воздействию фенольных ингибиторов ростовых процессов на разные звенья обмена ауксинов — индольных фитогормонов: 1) на синтез ауксина из триптофана; 2) на декарбоксилирование триптофана и 3) на окисление индолилуксусной кислоты (ИУК). Все эти процессы носят ферментативный характер, протекают при участии соответствующих ферментативных систем.

Прямое влияние на биосинтез ИУК из триптофана со стороны фенольных ингибиторов пока не может считаться доказанным. Однако они могут подавлять процесс декарбоксилирования триптофана [333], что в конечном счете может уменьшать продукцию ауксина. Наряду с этим фенолы могут и стимулировать синтез ИУК из триптофана [428], в частности, такой эффект способна давать система, состоящая из *o*-дифенола и полифенолоксидазы [291]. Фенолы могут влиять и на механизм стимуляции роста растений ауксином [1306] и особенно на скорость инактивации ИУК [617].

Фенолокислоты с орто- и рядовым расположением гидроксильных групп (пирокатеховая, кофейная, сиреневая, синаповая, хлорогеновая, галловая) и флавоноиды с *o*-гидроксильными группами в кольце В (кверцетин, мирицетин, лутеолин) выступают как синергисты ИУК, стимуляторы роста растений, в частности, вследствие ингибирования ИУК-оксидазы. Фенолокислоты и флавоноиды с *p*-гидроксильными группами (*p*-оксибензойная, *p*-кумаровая, ванилиновая кислоты, апигенин, нарингенин, нарингин и др.), выступая в качестве кофакторов ИУК-оксидазы, обладают свойствами антагонистов ИУК, ингибиторов роста [187, 332—334, 368, 447, 1178, 1224, 1367, 1444, 1496, 1612]. Сильными ингибиторами ИУК-оксидазы (и, следовательно, стимуляторами роста) являются β -резорциловая кислота [1342], гидрохинон и особенно *p*-бензохинон [1466].

Таким образом, стимуляция или ингибирование ростовых процессов осуществляются фенольными соединениями в обязательном присутствии ауксинов. Однако существование ИУК-оксидазы как самостоятельного фермента со специфической функцией не доказано и оспаривается [291, 1132]. Не исключено, что функции ИУК-оксидазы фактически выполняет окислительный фермент более широкого спектра действия — пероксидаза или каталаза, а фенолы выступают в роли ее кофакторов, субстратов или ингибиторов. Таким образом, разные группы фенолов действуют на обмен и функцию ауксинов прямо противоположным образом. Так, у растений рода *Pisum* гликозиды кемпферола ингибируют ИУК-оксидазу, а гликозиды кверцетина действуют противоположно [728].

Введение дополнительной гидроксильной группы в состав молекулы фенолов — антагонистов ИУК — влечет за собой превращение их в стимуляторы роста или усиливает стимуляторную активность фенольных соединений [617, 669, 1108]. Окисление фенольных соединений в хиноны может являться одной из причин изменения их влияния на рост растений. Так, было показано [464], что в проростках *Vicia faba* L. содержатся фенольные ингибиторы роста, окисленная форма которых обладает обратным, стимулирующим

действием. По некоторым данным [661, 662], наоборот, предварительное окисление дифенолов усиливало их ингибиторное действие. Присутствие аскорбиновой кислоты, препятствующей окислению фенолов, ослабляет и эффект задержки роста [661, 662], хотя сама аскорбиновая кислота обладает свойствами ингибитора [428, 1630]. Ортофенолы (или их хиноны), возможно, непосредственно блокируют ИУК, образуя с ней комплексы под влиянием полифенолоксидазы [1078], либо конкурируют с ауксинами за тканевые рецепторы [428], причем имеет значение соотношение концентраций ауксинов и ингибиторов [1108, 1109].

Фенольные ингибиторы роста способны в известной степени ослаблять эффект всех групп ростовых гормонов, что характеризует действие фенолов как неспецифического. По данным Л. П. Сарапуу, В. И. Кефели [617], эффект ингибирования наблюдается лишь при накоплении фенолов в достаточно высокой концентрации, способной вызывать нарушение энергетического обмена в клетке (разобщающий эффект).

Физиологическая функция фенольных ингибиторов состоит в регуляции интенсивности ростовых процессов в зависимости от фазы циклических природных явлений — времени года, времени суток и т. п. Так, накопление фенольных ингибиторов роста осенью и зимой в почках, в верхушках побегов, в цитоплазме клеток листьев наряду со снижением содержания ауксинов и других ростовых гормонов обеспечивает переход растений в состояние покоя. Снижение уровня ингибиторов в вечернее и ночное время, а также весной стимулирует интенсивность ростовых процессов [334—336]. Любопытно, что уровень животных фенолов (адреналина) в крови также снижается в ночное время, что способствует усилению митотической активности тканей, ингибитором которой является адреналин [263, 965, 966]. Регуляция количества фенольных ингибиторов в тканях растений и, следовательно, интенсивности торможения ростовых процессов на разных физиологических этапах развития растений осуществляется в большой мере за счет изменения продолжительности светового дня и интенсивности освещения. Фенольные ингибиторы роста синтезируются в тканях растений из тех же предшественников (шикимовой и хоризмовой кислот), что и индольные фитогормоны [333]. Свет, очевидно, переключает определенные звенья биосинтетических процессов, усиливая синтез фенольных ингибиторов. Установлено, что такие ферменты, участвующие в их образовании, как фенилаланинаммиаклиаза и гидроксилаза коричной кислоты, активируются при освещении, что влечет за собой интенсификацию синтеза фенолов. На свету резко активируется синтез фенолкарбоновых кислот и флавоноидов. Под влиянием света высокой интенсивности ингибируется процесс фотосинтеза, количество фитогормонов снижается и увеличивается количество флавоноидных соединений и природных ингибиторов роста [333]. Снижение интенсивности фотосинтеза (без влияния на темновые процессы, в том числе на дыхание) показано под влиянием скополетина

[1067], кемпферола [1544]. Под влиянием кофейной кислоты и скополетина существенно ингибируется синтез ДНК и разных видов РНК [366], нарушаются процессы транскрипции [473]. Кемпферол-гликозид и кемпферол-гликозид-кумарат (в высоких концентрациях) ингибируют процесс фотофосфорилирования в хлоропластах. Ряд фенолкарбоновых кислот ингибирует поглощение фосфатов корнями проростков ячменя, вероятно, в результате изменения свойств мембран [1135].

Длительность и интенсивность освещения оказывают, таким образом, непосредственное влияние на количество и состав фенольных соединений растений, а это может оказать влияние на пищевую ценность растений [1636].

Рост coleoptилей (проростков) растений, стимулируемый ауксинами и гиббереллинами, обеспечивает преодоление механического препятствия — почвенного покрова — и выход проростков на поверхность почвы. Воздействие света на coleoptили приостанавливает их рост и вызывает развитие листочков. Прекращение роста coleoptилей совпадает с накоплением в них антоцианов и других фенолов. Свет в этом случае играет роль регулятора, переключающего пути синтеза фенольных соединений coleoptили с образования лигнинов и пектинов (нужных в период роста) на образование антоцианов, кумаринов и тому подобных ингибиторов роста [358, 359, 1331].

Синтез и накопление фенольных веществ в тканях растущих растительных организмов регулируется фитохромной системой [1505] и связан с процессами фотосинтеза. Изменение продолжительности светового дня может, таким образом, через обмен фенольных ингибиторов влиять на скорость ростовых процессов.

Структурная и опорная функции

Основой структуры клеточных стенок и главным опорным элементом растительных клеток и тканей являются полисахариды — прежде всего целлюлоза, а также гемицеллюлоза и пектины [308, 614].

Наряду с ними важным компонентом одревесневших клеточных стенок является лигнин — группа полимерных продуктов ферментативной окислительной конденсации таких фенольных соединений, как коричные спирты, ванилин [81, 82, 133, 308, 453, 1402, 1403]. При разрушении лигнина грибами в продуктах метаболизма обнаруживаются эти же соединения [684, 796]. Являясь конечным продуктом метаболизма фенолов в растительных клетках, лигнин в процессе «локального выделения» пропитывает клеточные стенки, обуславливая их одревеснение. Этот процесс играет важнейшую структурообразовательную и опорную роль, обеспечивая образование древесных волокон, трахеид и сосудов растений [502]. Таким образом, лигнин — основной структурный элемент волокон, стенок

сосудов. Существенную опорную роль играют содержащие лигнин клеточные стенки и волокна.

Некоторую структурную и опорную роль играет и другая группа полифенолов — дубильные вещества, танины [203, 482, 736], образующиеся из фенолоксилов (галловой, эллаговой), трифенолов (пирогаллол) и катехинов в результате окислительной конденсации с глюкозой и являющиеся, подобно лигнину, продуктами «локального выделения» при метаболизме фенолов.

Защитная функция

Защита растений от разнообразных вредных воздействий извне — важнейшая функция фенольных соединений, реализуемая несколькими путями.

Прежде всего, необходимо учитывать барьерную роль фенолов, главным образом конденсированных, тесно связанную с их структурной и опорной функциями. Обеспечивая прочность клеточных стенок и стенок сосудов, древесных волокон, полифенолы наряду с целлюлозой образуют барьер на пути проникновения патогенных микроорганизмов (прежде всего грибов), а также препятствуют механическим повреждениям содержимого растительных клеток. Дубильные вещества, содержащиеся в значительном количестве в коре многих деревьев, в покровных тканях семян, плодов, овощей, образуют своеобразный защитный покров, предохраняющий более нежную сердцевину растений как от физических воздействий, так и от вредных насекомых, грибов и т. п. [1263, 1589].

Высокая концентрация фенольных соединений в покровных тканях препятствует размножению в них патогенных микроорганизмов, грибов, насекомых и их проникновению внутрь растения. В кутикуле листьев многих растений присутствуют в значительной концентрации вещества, в том числе и фенольной природы, ограничивающие возможность инокуляции паразитических грибов. В листьях яблони таким веществом является флоридзин [380]. Присутствие значительного количества фенольных соединений делает древесину эвкалипта, хвойных и других деревьев устойчивой к загниванию [381]. Антибиотические вещества выделены и из листьев эвкалипта [568]. Фенольные гликозиды оболочки клеток сфагновых мхов также предотвращают гниение отмершего мха, чем способствуют образованию торфа [454]. Аналогично действуют фенольные, так называемые лишайниковые кислоты, заметно угнетающие размножение грамположительных бактерий и некоторых плесеней [823], а также гуминовые кислоты почвы [552]. В окрашенных наружных покровах луковицы *Allium cepa* L. содержатся в значительном количестве протокатеховая кислота, катехин и кверцетин, а также антоцианы, защищающие внутренние слои луковицы от проникновения некоторых микроорганизмов [291, 1117, 1277, 1420, 1475].

Относительно более просто устроенные полифенольные соединения оказывают защитное действие не путем образования барьеров

на пути инфекции или механических повреждений, а в силу присущей многим из них антибиотической активности, путем более активного воздействия на микроорганизмы. А. И. Опарин, О. И. Купленская [529] впервые экспериментально показали, что метаболиты нормального обмена растений могут обладать антибиотическими свойствами. По данным Б. П. Токина [682], продуцирование антибиотических веществ, названных им фитонцидами, представляет собой универсальную функцию растений. Более того, одно и то же растение продуцирует, как правило, целую группу разнообразных антибиотических соединений. Первоначально к фитонцидам причисляли главным образом летучие вещества, к числу которых наряду с эфирными маслами (аллиин, аллицин лука), некоторыми смолами, ванилиновой кислотой, алкалоидами относят также соединения фенольной природы: кумарины, некоторые фенольные альдегиды, гликозиды и т. п. К числу нелетучих фитонцидов относят дубильные соединения, катехины, антоцианы, фенолокислоты [245, 247, 451, 558, 559, 573, 625, 682].

Выраженной антибиотической активностью обладают простые фенолы, способные к окислению в хиноны, — пирокатехин [906, 1470, 1479], гидрохинон [907] — и особенно образующиеся из них хиноны [906, 946, 1470, 1679]. Фенолкарбоновые кислоты (феруловая, сиреневая, ванилиновая, *n*-оксибензойная, кофейная, *n*-кумаровая и др.) участвуют в защите растений от вредителей, главным образом грибковой природы, но обладают и антибактериальным действием [26, 297, 298, 735, 750, 1479]. Значительным фунгицидным и антимикробным действием обладают также 2-оксибензофеноны, используемые в текстильной промышленности (1058), оксикоричные кислоты и альдегиды [962, 1422, 1479, 1664], кумарины [962]. Нозобиоцин — антибиотик кумариновой природы, выделенный из *Streptomyces*, действует на грамположительные бактерии, включая *Proteus vulgaris* [1195]. Фенольные пигменты, обладающие антибиотическим действием, выделены из некоторых актиномицетов [441, 686].

Антибиотическая активность присуща и флавоноидам — соединениям дифенилпропанового ряда: антоцианам [560], замещенным флавонам [1645], антибиотикам флавоноидной природы [113, 226, 227, 1328], катехинам [226, 227, 298, 1470].

Значительное антибиотическое действие кверцетина показано А. Андерсеном и Дж. Берри [837], Дж. Наски и др. [1384] на ряде патогенных бактерий. Е. Шрауфштеттер [1548] описал бактериостатическое действие ряда флавоноидов на *Staphylococcus aureus*. Кверцетин, кверцитрин и рутин при даче мышам в течение четырех суток перед интратрахеальным заражением фиксированным вирусом бешенства проявили хорошее антивирусное действие [1017]. Не обнаружено антибактериальное действие рутина, кверцетина, гесперидина, кверцитрина, апиина и других биофлавоноидов на возбудителей тифа и паратифов [910, 1262].

Из большого количества испытанных флавоноидов активными против вируса экстромелии оказались кверцитрин и нарингин [926].

Антибиотическими свойствами обладают фенольные вещества чайного растения [117], некоторых вин [258] и ягод [297]. Слабым антибиотическим действием обладают рутин и другие флавоны, а также конденсированные катехины [373]. Довольно высока антибиотическая активность галловой кислоты, ее эфиров и солей [246, 247, 259, 260].

После окончания второй мировой войны, когда во всем мире развернулись широкие исследования антибиотиков, из плодов клена было выделено активное вещество ацерин, проявившее значительную противовирусную активность [895]. Однако при более подробном изучении выяснилось, что активным началом ацерина является галловая кислота, антибиотические свойства которой к тому времени были уже изучены. Метилловый и этиловый эфиры галловой кислоты являются природными антибиотиками ряда высших растений (*Acacia*, *Roegneria paniculata*, *Caesalpinia brevifolia*, *Geranium onoli* и др.). По мере замены метильного радикала в эфире все более высокомолекулярным алкилом антибиотическая активность возрастает [247, 1522, 1531, 1604].

Если галлаты по силе своего антибиотического эффекта в отношении кокков и грамотрицательных бактерий не могут конкурировать с пенициллином, стрептомицином и другими известными антибиотиками, то их действие на другие микроорганизмы может оказаться полезным. Таково антимикробное действие галлатов на *Proteus vulgaris*, коклюшную палочку, многие фитопатогенные бактерии [259] (благодаря чему их можно использовать для протравы семян и обработки растений [1263]), на грибы и плесени [995]. Сильное антимикробное действие, сравнимое с эффектом стрептомицина, оказывают галлаты на туберкулезные микобактерии [1241, 1315].

Особый интерес представляет противовирусное действие галлатов. Галловая кислота, ее эфиры и соли *in vitro* и *in vivo* инактивируют вирус гриппа [978, 1152, 1153], вирус ядерного полиэнцефалита насекомых [193], некоторые онкогенные вирусы [791]. Техническая галловая кислота при введении обезьянам в 100% случаев предотвращает заболевание полиомиелитом при последующем заражении и даже при введении через пять суток после заражения втрое уменьшает заболеваемость животных. В то же время химически чистая галловая кислота не обнаружила ни профилактического, ни лечебного действия [1129]. Очевидно, антивирусная активность технической галловой кислоты связана с присутствием продуктов ее окисления. В пользу предположения о роли окисления галлатов в механизме их антибиотического эффекта говорит также увеличение их антибактериальной активности в щелочной среде и при выдерживании раствора на воздухе, более сильное действие щелочных солей галловой кислоты [246, 247].

Наконец, ценность галлатов состоит в их способности стабилизировать растворы пенициллина и тем усиливать его действие: плесневые грибы продуцируют галловую кислоту одновременно с пенициллином [259, 260]. Аналогично действуют и другие фенолы,

медицинский танин [549], растворимые и легко гидролизуемые дубильные вещества [113], гуминовые кислоты сапропелей [369]. Лигнин и нерастворимые конденсированные дубильные вещества могут использоваться в реакциях иммунитета как резерв фенольных соединений. Во всяком случае их количество при заражении уменьшается [750], а количество мономеров растет. Некоторые плесневые грибы обладают ферментом танинацилгидролазой, гидролизующим галлотанины [748, 1223]. Таким образом, антибиотической или фитонцидной в широком смысле активностью обладает значительное количество растительных фенольных соединений, принадлежащих практически ко всем основным их классам. Находясь постоянно в тканях и выделяясь в окружающую среду в ходе обменных процессов или при повреждениях, эти соединения являются важным фактором устойчивости и выживания растений.

В последние десятилетия описана группа антибиотических веществ, названных фитоалексинами, которые отсутствуют в нормальных тканях и возникают при их поражении [1379]. Фитоалексины являются продуктом некроза клеток растения-хозяина, поврежденных паразитом, и образуются в местах его локализации и в прилежащих тканях. Образование фитоалексинов обнаружено при заражении моркови, картофеля, фасоли, зеленого перца, риса, соевых бобов и других растений. Из шести выделенных и химически идентифицированных фитоалексинов пять (изокумарин, фазеолин, орхидол, пизатин, а также трифолиризин) имеют более или менее сложную гидроксикарбоксильную природу и могут быть отнесены к фенольным соединениям [474, 1178, 1257].

Образование фитоалексинов в тканях растений определенного вида может быть вызвано множеством различных возбудителей и, следовательно, представляет собой неспецифическую защитную реакцию. Фитоалексины возникают и под действием химических агентов — ионов тяжелых металлов, некоторых метаболитических ядов и т. п. «Исследователей фитонцидов и фитоалексинов объединяет единый подход к изучению природы иммунитета растений, основанный на признании за антибиотическими веществами растений решающей роли в защитных реакциях растений против возбудителей инфекционных болезней. И фитонциды, и фитоалексины рассматриваются в качестве метаболитов обмена растительной ткани» ([1474], с. 30). Вместо деления на фитонциды и фитоалексины, в известной мере случайного, эти авторы предлагают различать конституционные антибиотики (ингибиторы), присутствующие в тканях растения до контакта с паразитом, и антибиотики индуцированные, являющиеся результатом обмена веществ, измененного паразитом.

Выработка антибиотических веществ — один из важнейших факторов выживания растительных организмов в их борьбе с многочисленными патогенными микроорганизмами, имеющими перед растением-хозяином такие неоспоримые преимущества, как скорость размножения, изменчивость, быстрота приспособления к неблагоприятным условиям среды существования.

Однако защитная функция фенольных соединений не исчерпывается их барьерной ролью в тканях растений и их антибиотической (фитонцидной, фитоалексинной) активностью. Далеко не все фенольные вещества представляют опасность для паразитов. Напротив, большинство фенолов растений малотоксично или совсем не угнетает жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. Поэтому само лишь присутствие фенольных соединений в ткани растения не является показателем устойчивости к данному паразиту [291, 1451]. Однако фенолы, не обладающие антибиотической активностью, могут участвовать в защите от инфекции иным способом. В процессе эволюционного развития и приспособления к условиям межвидовой борьбы, паразитизма и т. п. высшие растения выработали и более сложные реакции иммунитета, позволяющие им противостоять патогенным влияниям. К их числу относятся раневые реакции, которые мы рассмотрим на примере картофеля.

Механическое повреждение клубней картофеля, разрушая защитные барьеры, облегчает проникновение инфекции. Раневая реакция клубня обеспечивает в этих условиях возобновление устойчивости, воздвигает на пути инфекции новый барьер. Прежде всего за счет усиленного деления клеток формируется так называемая раневая перидерма — несколько рядов вытянутых клеток, напоминающих кирпичную кладку, — своего рода заменитель естественной оболочки. Однако дело не ограничивается созданием чисто механического барьера. Оболочка картофельных клубней содержит значительное количество фенольных соединений, во много раз превышающее их уровень в клубне. Формирование раневой перидермы сопровождается интенсивным синтезом и притоком фенольных соединений, так что концентрация их приближается к таковой в естественной оболочке [521, 880].

Но и это еще не все. Механическое повреждение клубня вызывает частичное освобождение полифенолоксидаз и пероксидаз — ферментов, окисляющих фенолы. При контакте ферментов с субстратом происходит окисление, в процессе которого фунгитоксичность фенолов (хлорогеновой кислоты, особенно катехина и пирокатехина) существенно возрастает [12, 476, 521]. Образующиеся в процессе последующей окислительной конденсации полифенолы типа меланина, танина придают перидерме темно-коричневую или черную окраску и как бы завершают формирование защитного барьера [475, 594, 595, 954]. Щелочная реакция (рН 7,5—8,5), благоприятствующая окислению фенолов в хиноны, способствует повышению токсичности и стимулирует формирование полифенольного барьера [1238].

Усиление дыхания, сопровождающее формирование раневой перидермы, свидетельствует об интенсификации обменных процессов, в частности биосинтеза фенолов и белков, в том числе ферментных [521], а также об окислительных превращениях фенолов с образованием полимерных меланиноподобных пигментов.

Существенное значение в иммунитете растений имеют также так называемые некротические реакции или реакции «сверхчувстви-

тельности», механизм которых сходен с раневыми реакциями. Вместо механической травмы в качестве детерминирующего агента выступает патогенный грибок.

Концентрация и токсичность фенольных соединений в тканях пораженного растения обычно недостаточны, чтобы воспрепятствовать проникновению и размножению паразита. Растения реагируют на инфекцию принципиально так же, как и при раневой реакции: в месте проникновения возбудителя и в прилегающих тканях накапливаются фенолы, увеличивается интенсивность дыхания, синтез и активность фенолоксидаз и пероксидаз, причем у устойчивых сортов растений все эти изменения развиваются быстрее и выражены больше, чем у восприимчивых к данному возбудителю. Под их влиянием фенолы окисляются в хиноны, концентрация которых в пораженных клетках оказывается столь велика, что погибает и клетка и проникший в нее возбудитель. Появляются темноокрашенные некротические пятна [13, 593—597, 635, 1105, 1267, 1393, 1445], отделенные от здоровой ткани барьером из антоцианов, меланинов и т. п. [790]. Фенолы с *o*- и *p*-расположением гидроксильных групп легко окисляются в хиноны, многократно увеличивая токсичность. *m*-Производные малотоксичны и не окисляются [302, 595].

При заражении хлопчатника грибом *Verticillium albo-atrum* увеличивается количество эфирорастворимых фенолов, среди которых преобладает флавонольный гликозид госсипол [893]. Те же биохимические сдвиги, что и при вышеописанных реакциях иммунитета, развиваются в тканях растений (как и в клубнях картофеля) под влиянием значительных доз ионизирующей радиации [493, 1406, 1494, 1624] и просто в процессе длительного хранения [653].

Таким образом, растительные фенольные соединения участвуют в целом ряде защитных механизмов, начиная с формирования естественных барьеров на пути инфекции, активного антибиотического воздействия на возбудителя и кончая раневыми и некротическими реакциями. Однако деятельность систем, обеспечивающих иммунитет растений, ни в коей мере не сводится только к защитной функции фенолов. Вместе с тем далеко не все фенолы играют роль защитных средств. Наоборот, ряд фенольных соединений в тканях растений используется паразитами в качестве питательных веществ. Немаловажное значение имеет и концентрация фенолов в пораженных тканях, и быстрота их накопления после заражения, и другие особенности действия. Все это затрудняет оценку роли конкретных веществ в патогенезе грибкового поражения. В частности, это относится к хлорогеновой кислоте и к некоторым другим фенолам [380, 595, 651—653]. Есть и иные не до конца изученные детали, затрудняющие восприятие общей картины участия фенольных соединений в реакциях иммунитета растений, в частности детали механизма антигрибкового и антибактериального действия фенолов.

Заслуживает особого внимания ряд фактов, свидетельствующих о близости, если не идентичности, механизмов, с помощью которых фенолы ингибируют рост паразитов и рост самих растений.

В обоих случаях решающее значение имеет накопление фенолов в ингибируемых клетках; их аутоокисление, воздействие фенолоксидаз и пероксидаз существенно усиливают как антибиотический эффект, так и ингибирование роста растений; в обоих случаях максимальной активностью обладают фенолы с *п*- и *о*-расположением гидроксильных групп, а введение добавочных гидроксильных групп действует инактивирующим образом [380, 617]. Создается впечатление, что природа действительно использует для реализации этих двух функций растительного организма один и тот же механизм [474], детали которого все еще не вполне ясны [367, 1226].

Защитная функция фенолов в растениях имеет еще один аспект. Речь идет о способности фенольных соединений воздействовать на генетический аппарат клеток, на интенсивность естественного или индуцированного мутационного процесса [65]. У значительного количества фенольных соединений обнаружено свойство увеличивать частоту мутаций в эксперименте на таких объектах, как *Allium cepa* L., *Vicia faba* L., *Tulbaghia violacea*. Исследования ряда авторов [1029, 1234, 1309, 1490, 1492] показали, что антимитотической, мутагенной, или, скорее, модифицирующей (+) — активностью обладают моно-, ди- и трифенолы, оксихиноны, нафтолы, метоксифенолы и алкилированные фенолы, кумарины.

Можно думать, что этот эффект является составной частью механизмов ингибирования роста и антибиотического эффекта. Воздействие на генетический аппарат, ингибирование митозов совершенно необходимы в обоих этих случаях. Окисление фенолов (образование хинонов) резко усиливает, как уже отмечалось, их действие на рост растений и на размножение инфекционных возбудителей. Аналогичная закономерность установлена и для мутагенного действия фенолов. Исследования А. М. Кузина и его сотрудников [365, 381—386] показали, что окисление фенолов, вызванное облучением растений радиацией в больших дозах, приводит к образованию метаболитов фенольной (хинонной) природы, обладающих высокой мутагенной активностью. Флавоноиды, обладающие слабой противоростовой и антибиотической активностью, не оказывают мутагенного влияния. Воздействие фенолов на генетический аппарат также способно изменяться на противоположное с изменением концентрации или дозы препарата.

Наши исследования [78] с натриевой солью галловой кислоты (натрийгаллатом) показали, что по отношению к бобам *Vicia faba* L. с высоким уровнем естественного мутагенеза (16%) действие этого препарата зависит от концентрации. В разведении 0,00001 *мкг/мл* он уменьшал, а в более высоких концентрациях (0,01—100 *мкг/мл*) повышал частоту мутаций (табл. 1).

Аналогичные данные с пропилгаллатом получила Г. С. Юкова в лаборатории Н. П. Дубинина [251, 252, 809]. Мутагенная и антимутагенная активность были обнаружены также у кумарина [181], катехинов [180], естественного полифенольного комплекса *Vicia faba* L. [182].

Можно предполагать, что переход антимуtagenного эффекта в мутагенный связан с окислением фенолов и накоплением хинонов, как в случае антибиотического и противоростового действия, причем совершается этот переход, возможно, также под влиянием внешнего неблагоприятного воздействия. Фактов, относящихся к этой области, пока недостаточно для серьезных обобщений, однако не исключено, что фенольные вещества растений выполняют наряду с другими защитными функциями и функцию защиты наследственности. Во всяком случае, присущая им антирадикальная активность может играть в этом эффекте важную роль. Не исключено,

Таблица 1

Влияние натрийгаллата на естественный мутационный процесс у *Vicia faba* L.

Концентрация натрийгаллата в растворе, мкг/мл	Изучено		Процент		
	корешков	анафаз	измененных анафаз	клеток с мостами	мостов
Контроль (вода)	14	700	15,7 ± 1,00	3,8	3,8
0,00001	9	450	9,9 ± 1,33	2,1	2,1
0,0001	9	450	15,6 ± 0,76	3,5	3,6
0,001	14	700	20,0 ± 0,83	5,4	6,0
0,01	10	500	22,8 ± 1,40	4,9	5,3
0,1	12	600	20,8 ± 1,02	4,6	4,6
1,0	10	500	23,5 ± 1,71	5,1	5,5
100,0	11	550	32,7 ± 1,61	10,3	11,3

кроме того, что антимуtagenная активность фенолов связана с их противолучевым и противоопухолевым действием (так же, как их мутагенная активность может иметь отношение к радиосенсибилизующему и канцерогенному или промоторному эффекту), о чем более подробно речь идет в соответствующих главах книги.

Переход антимуtagenного эффекта фенолов в мутагенный в условиях растения-хозяина может быть результатом внешнего воздействия (травма, проникновение микроорганизмов и т. п.), способствующего окислению фенола, и также представлять собой защитную реакцию, обеспечивающую выживание организма ценою гибели инфицированных клеток.

При естественном мутационном процессе главную роль, по-видимому, играет накопление химических аутомутагенов в ходе нормальных метаболических реакций или при их извращении. Защитное, антимуtagenное значение фенольных веществ может состоять в ингибировании тех ферментативных реакций, продукты которых обладают мутагенными свойствами. Такое представление логически вытекает из имеющихся в нашем распоряжении доказательств ингибиторной активности фенольных веществ. Необходимая для такого ингибирования активация собственных фенольных веществ растения может явиться следствием того же нарушения обмена, которое

способствовало накоплению мутагенов. В этом случае эффект ингибитора должен выразиться в одинаковом уменьшении частоты всех типов естественно возникающих мутаций. По данным Г. С. Юковой [809], антимутагенный эффект пропилгаллата и натрийгаллата проявляется именно таким образом [1567]. Согласно предположению автора, он может явиться следствием уменьшения концентрации естественных мутагенов в результате избирательного угнетения гликолиза. Способность галлатов ингибировать гликолитические реакции доказана [500, 501].

При увеличении дозировки галлатов их ингибирующий эффект распространяется и на другие ферментативные системы, в том числе на те, которые в естественных условиях разрушают или инактивируют мутагенные продукты гликолиза и других обменных реакций. Результирующим эффектом может явиться некоторое увеличение частоты естественного мутирования. Возможно, именно с этим связан отмечавшийся выше факт перехода антимутагенного эффекта галлатов в мутагенный. В обоих случаях эффект фенольных соединений более правильно трактовать не как собственно мутагенный или антимутагенный, а как модифицирующий (+) или (—).

Вторым возможным механизмом антимутагенного эффекта является взаимодействие фенольных веществ с самими мутагенами (имеющими, вероятно, радикальную, ион-радикальную или иную активную природу), обуславливающее их инактивацию.

Наконец, в суммарном антимутагенном эффекте может иметь значение непосредственное взаимодействие фенольного вещества с функциональными группами ДНК. Такое взаимодействие, с одной стороны, может экранировать важные участки ДНК от воздействия мутагенов. С другой стороны, молекулы фенольных веществ, образуя непрочную связь с теми или иными звеньями генетического аппарата клетки, могут выступать в роли факторов «разрядки» возбужденных или радикальных состояний биополимеров, отводя избыточную энергию, инактивируя радикалы, — устраняя, иными словами, какие-то предмутационные изменения генетических структур. Легкость отдачи электрона или протона фенольными веществами — едва ли не самое характерное их физико-химическое свойство. Не исключено, что это свойство фенолов способствует «залечиванию» повреждений хромосом, не ставших еще необратимыми.

Нельзя а priori исключить и возможности активирования фенолами восстановительных систем клетки. Хотя для фенолов характерен ингибиторный эффект, в частности неспецифическое структурное ингибирование, вполне возможно, что в малых дозах они могут выступать и как активаторы. Разработка этой интересной проблемы весьма актуальна и перспективна.

Фенольные соединения — красящие вещества растений

Фенольные гликозиды определяют окраску цветков, чем обеспечивают привлечение насекомых-опылителей и надежное функционирование механизма размножения, продолжения рода. Антоциа-

ны придают цветкам алую, красную, лиловую, синюю окраску. Халконы, ауруны, некоторые флавонолы ответственны за желтый цвет, а флавоновые гликозиды наряду с антоцианами придают голубой оттенок окраске цветков. Флавоны присутствуют также в белых и цвета слоновой кости цветках [293а, 728, 1177, 1178].

Антоцианы являются и главными пигментами разнообразных плодов. Яблоня и груша содержат в листьях и такие гликозиды, как флоридзин и арбутин. Окраска плодов также является важным звеном механизма распространения семян растений. Антоцианы, ауруны, халконы выполняют свою функцию растительных пигментов благодаря особенностям структуры их молекул, обеспечивающим их поведение в качестве селективных приемников излучения отдельных участков спектра солнечного света. И эта функция фенолов имеет значение в механизме защиты важнейших клеточных компонентов от чрезмерно сильного светового воздействия, особенно УФ-света. Повышение интенсивности окраски цветков с увеличением высоты над уровнем моря может рассматриваться как такого рода защитно-приспособительная реакция.

Особый интерес с этой точки зрения представляет меланин. Его структура обеспечивает не только поглощение солнечного света в наиболее активной УФ-области, но и улавливание, стабилизацию и обезвреживание возникающих при этом свободных радикалов. Этот процесс имеет место и в коже животных и человека, где присутствие и новообразование меланина представляет собой защитную реакцию организма на действие значительных интенсивностей солнечного излучения (загар), особенно ультрафиолетовой его части [1004, 1212, 1441]. Сложная сетчатая структура молекул меланина делает их идеальными «молекулярными ситами», в ячейках которых и застревают активные осколки молекул, радикалы и другие продукты фотоллиза. Феноксильные радикалы, образующиеся при окислительной конденсации мономеров меланина, частично сохраняют свою активность и после образования полимера, придавая меланину свойства стабильного радикала, обнаруживаемые методом электронного парамагнитного резонанса [914, 915, 1227].

Ионизирующая радиация наряду с ультрафиолетовым излучением является причиной возникновения свободных радикалов, в том числе и в биологических системах. Способность меланина улавливать, стабилизировать и инактивировать возникающие при этом свободные радикалы широко используется в природе для защиты клеток от поражающего действия радиации. У многочисленных видов микроскопических грибов, актиномицетов и некоторых бактерий бурые и черные меланиновые пигменты служат защитой от жестких электромагнитных излучений и являются главной причиной высокой устойчивости пигментированных микроорганизмов к ультрафиолетовому (в том числе и коротковолновому) и рентгеновскому излучению. Грибы, обитающие в высоких слоях атмосферы, в почве пустынь и высокогорных районов и выдерживающие смертельные для непигментированных организмов дозы ультрафиолетового

излучения (грибы *Cladosporium*, *Stemphylium*, *Alternaria*, *Horodendrum*, *Helminthosporium*, *Pullularia*), все обладают значительным количеством меланина [443]. Меланин сосредоточен в наиболее поверхностных слоях оболочки спор и гиф гриба и играет роль защитного экрана. По-видимому, толщина оболочки тоже играет определенную защитную роль.

Другая, быть может, не менее важная защитная функция меланинов у грибов и бактерий — способность противостоять действию литических ферментов, выделяемых микроорганизмами-антагонистами в почвенных и иных экологических системах. И с этой точки зрения поверхностное расположение меланинов в оболочке грибов имеет приспособительное значение [443]. С одной стороны, молекулы самого пигмента, будучи чрезвычайно устойчивыми к энзиматическому гидролизу, играют пассивно-защитную, экранирующую роль. С другой стороны, молекулы меланина могут ингибировать активность многих энзимов, активно препятствуя их разрушительному действию на протоплазму клеток грибов. Наконец, по крайней мере в одном случае (у фитопатогенного гриба *Venturia inaequalis*) меланин участвует в осуществлении паразитической функции: меланопротеиды этого гриба, выделяемые экстрацеллюлярно, увеличивают зону поражения в листьях чувствительных к этому грибу сортов яблони [443]. Образование меланиновых пигментов у микроорганизмов и растений может служить также способом детоксикации при высокой концентрации биологически активных фенолов.

Наряду с меланинами у микроорганизмов встречается еще ряд пигментов фенольной природы. Так, у *Bac. anthracis* на средах с недостаточным содержанием железа синтезируются фенолокислоты (главным образом 3,4-диоксибензойная кислота), которые затем при взаимодействии с ионами трехвалентного железа образуют яркоокрашенные комплексы. При pH 7—10 пигмент приобретает пурпурную и красную окраску. Аналогично синтезируется красный пигмент *Bac. subtilis*, бесцветным предшественником которого является 2,3-диоксибензоилглицин. У *Azotobacter vinelandii* и *E. coli* предшественниками являются соответственно 2,6-ди-(2,3-диоксибензоил)-L-серин [709]. Биологическая роль этого типа пигментов пока не ясна. Есть предположение, что фенолокислоты таким образом переводят железо в растворимую форму и облегчают его транспорт внутрь клеток. Возможно, что и эти пигменты защищают от повреждающего действия ультрафиолетового излучения. Во всяком случае, устойчивость к его действию у пигментированных штаммов по крайней мере вдвое выше, чем у непигментированных.

Широко распространены в природе также хиноновые пигменты, встречающиеся главным образом у актиномицетов и низших грибов, а также в растениях. Различают следующие классы хиноновых пигментов:

1. **Бензохиноны:** тетраоксibenзохинон (*Ps. bejerinckii*), фумигатин (*A. fumigatus*), спинулозин (*Penic. spinulosum*, *A. fumigatus*, *P. cinerascens*), гентизилхинон (*Penic. patulum*) и др.

2. **Нафтохиноны:** флавиолин (*Aspergillus sp.*), актинородин, целикомицин (*Act. coelicolor*), аурофузарин (*Fusarium culmorum*), гризеородины (*Act. californicus*) и др.

3. **Антрахиноны:** эмодин, хризофранол, лутеоскирин (*Penic. islandicum*, *Penic. cyclopium*), флавоскирин, ругулозин (*Penic. brunneum*, *Penic. islandicum*), миномицин (*Act. minoensis*) и др.

4. **Нафтаценхиноны**, или антрациклиноны, встречающиеся в виде гликозидов (пирромицин, цинерубины, родомицины, рутилантины) или свободных агликонов (пирромициноны, родомициноны и т. п.).

5. **Фенантрахиноны:** пилохинон (*Act. pilosus*).

К хиновым пигментам относят также пурпурные пигменты актиномицетов митомицины, а также стрептонигрин-хинолинхинон, обладающие противоопухолевой активностью [683, 709].

Наиболее изученной биологической функцией хиновых пигментов также является активная антибиотическая защита против бактерий, грибов и простейших. Так, по данным японских авторов (Уэно и др., цит. по [709]), желтый хиновый пигмент *Penic. islandicum* лутеоскирин ингибирует жизнедеятельность кишечной палочки, подавляя функцию ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Благодаря этому механизму действия лутеоскирин, а также флавоскирин, ругулозин и эмодин ингибируют синтез ядерной РНК у *Protozoon*, *Tetrahymena* и в клетках некоторых опухолей.

Выяснение разнообразных функций, выполняемых фенольными соединениями в растении, и их биологической роли представляет самостоятельный интерес и помогает понять особенности их поведения в организме животных, своеобразие их физиологической и фармакологической активности. Особенно следует подчеркнуть, что реализация каждой из описанных выше функций фенолов раскрывает первостепенную роль окислительно-восстановительных превращений фенолов, функционирования их в виде системы фенол $\rightleftharpoons$ семихинон $\rightleftharpoons$ хинон.

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТЕНИЙ КАК ФАКТОРЫ ПИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Фенольные соединения растительного происхождения неизбежно, постоянно и в значительном количестве поступают в организм растительноядных животных и человека в составе пищи. Универсальное распространение фенолов в растительном мире делает их практически обязательным компонентом почти любого пищевого продукта растительного происхождения [339]. Высокое содержание фенольных соединений (флаванонов гесперидина, нарингина, эридиктиола) характерно для апельсинов, лимонов, грейпфрутов и других плодов цитрусовых [704, 883, 1098, 1131, 1216, 1359]. В кожуре мандаринов содержится 5,2%, а в мандариновом соке — 0,98% флавоноидов.

Богаты фенольными соединениями также ягоды и плоды, особенно черная смородина. Кверцетин и его производные содержатся в черной смородине в количестве 67—144 мг%, а в некоторых сортах — до 200—230 мг%, в крыжовнике 9—75, вишне 27—97, малине 8—98, сливе 13—47, землянике 14—18, черешне 9—25 мг% [357, 478, 606, 607, 770, 1184, 1484]. Помимо кверцетина и других флавонолов в ягодах и плодах содержатся в значительном количестве антоцианы, главным образом производные цианидина. По данным разных авторов, полученным в различных климато-географических зонах, их содержание значительно колеблется. Так, в условиях Ленинградской области содержание антоциановых пигментов составило: в черной смородине 512,3 мг%, в красной смородине 221,9, вишне 119,1, черешне 100,9, землянике 131,4, малине 138,1, клюкве 132,0 мг% [606]. На Среднем Урале черная смородина содержит антоцианов 1000—1500 мг%, красная смородина — 1000, вишня — 300—400, малина — 150—200, земляника — 100 мг% [687]. В Сибири отдельные сорта черной смородины содержат свыше 5% антоцианов (гликозиды дельфинидина и цианидина) [224]. Наряду с цианидином, преобладающим в смородине, клюкве и крыжовнике, особенно в вишне и малине, в ягодах, плодах кизила присутствуют и производные пеларгонидина (в землянике), дельфинидина и др. [1052].

Яблоки содержат в значительном количестве катехины. При их концентрации более 1% яблоки приобретают грубую консистенцию и терпкий вкус. Катехины локализованы преимущественно в самых периферических слоях мякоти и в кожце. Хроматографически в яблоках обнаружено до 3—4 различных катехинов [176—178]. Помимо катехинов, яблоки содержат флоридзин (в семенах) и фла-

вонолы [159], цианидин и его гликозиды [42, 606], хлорогеновую кислоту [1240].

В коже, мякоти и косточках винограда также обнаружены катехины, антоцианы, а в красных сортах — еще и флавонолы, галлокатехины, галлотанин, довольно большое количество антоциановых пигментов [258, 710, 1191, 1242, 1488]. Значительное содержание катехинов, антоцианов и других фенольных соединений в столовых винах, особенно красных и приготовленных так называемым кахетинским способом, следует учитывать при расчете поступления фенолов в организм [158, 258, 710].

Одним из наиболее важных источников биологически активных фенольных соединений являются плоды шиповника [156, 769, 782], рябины, хвоя [175], используемые в народной медицине и лечебной практике как натуральные носители аскорбиновой кислоты. В плодах шиповника рутин составляет 2,5%, кверцетин 2,8 и гесперидин 1,8% сухого веса, а в черноплодной рябине соответственно до 3,5, 1,8 и 0,9% [704]. В коже плодов граната найдена галловая кислота [496], а в плодах *Rhus succedanea* — бифлавонолы [992].

Фенольные соединения, принадлежащие к классам флавонолов, катехинов, антоцианов и др., обнаружены также в персиках [1149], кокосовых орехах [1389] и других плодах, фруктах и ягодах [450], где содержатся исключительно в периферических слоях [1632]. Ниже указано содержание некоторых фенольных соединений в плодах по сводным данным Н. Н. Березовской [103а]:

		в мг % сы- рого веса
Абрикосы	Катехины, лейкоанто- цианы	50—200
Айва	Катехины, лейкоанто- цианы	200—825
Виноград (разные сорта)	Катехины	300—600
	Лейкоантоцианы	1000—1500
Вишня	Антоцианы	1300—2500
Гранат	Антоцианы	200—700
Грейпфрут		
целый плод	Нарингин	120—360
сок	Нарингин	36
Груши	Катехины, лейкоанто- цианы	100—250
Земляника	Лейкоантоцианы	180—210
Крыжовник	Катехины, лейкоанто- цианы	225—550
Малина	Лейкоантоцианы	150
Персики	Катехины	80—350
	Лейкоантоцианы	50—200
Рябина черно- плодная (арония)	Антоцианы	4000
Смородина черная	Лейкоантоцианы	1000—1500
Черешня темно- окрашенная	Антоцианы	225—900
Яблоки	Катехины	100—150
	Лейкоантоцианы	450—600

		в % сухого веса плодов
Апельсины (целый плод)	Гесперидин	3,07
Мандарины (кожура мякоть)	Гесперидин	5,68
	Гесперидин	1,1
Облепиха	Рутин	2,3
	Гесперидин	1,3
Шиповник	Рутин	2,5
	Кверцетин	2,8
	Гесперидин	1,8

Однако фрукты и ягоды не занимают значительного и постоянного места в рационе человека, особенно в условиях умеренного и умеренно холодного климатических поясов. Поэтому с точки зрения обеспечения питания людей биологически активными веществами фенольной структуры и растительного происхождения наибольший интерес и ценность представляют продукты, постоянно употребляемые в пищу и богатые фенольными веществами.

К числу таких продуктов относится чай. Листья (и другие органы) чайного растения содержат в значительном количестве катехины: (+)-катехин, (—)- и (±)-эпикатехин, катехингаллат, галлокатехин, галлокатехин-галлат, а также галловую кислоту [139, 232, 283—286, 288, 294, 395, 398, 531, 1614] и некоторые флавоноидные соединения [129, 234].

В ряде работ исследованы качественные и количественные особенности фенольного состава листьев чайного растения в различных географических районах и влияние этих особенностей на качество чая [233, 395, 468, 495, 618]. Правда, следует иметь в виду, что высокое содержание катехинов в чайном сырье не гарантирует само по себе усвоение фенолов при употреблении чая. Дело в том, что в процессе технологической переработки чайного листа, особенно при его ферментации, фенольные соединения подвергаются окислительной конденсации с образованием полимерных меланиноподобных продуктов темно-коричневой окраски, придающих чаю характерный цвет и аромат, но биологически малоактивных — теафлавинов и теарубигинов [117, 128, 477, 566, 1003, 1659]. Стремление обогатить чай активными фенольными соединениями, сделать этот продукт важным источником Р-витаминных веществ [117, 122, 124, 125, 730, 731, 739] привело к разработке новой технологии производства чая, обеспечивающей максимальное сохранение в нем наиболее ценных фенольных соединений за счет сокращения сроков и некоторого изменения режима ферментации [118, 124—127, 730, 731].

Важнейшим источником фенольных соединений в пищевом рационе жителей умеренного пояса являются овощи. Исследования Е. Ф. Шамрая [666, 673] и других авторов [130, 157, 466, 606, 660, 772, 1175] показали, что картофель, капуста, свекла, шпинат, салат, перец, в меньшей степени лук, кабачки, баклажаны и другие овощи содержат в значительном количестве фенольные соединения и не только многочисленные флавоноиды, но также фенолокислоты и

депсиды (картофель, капуста) и т. п. Ниже указано суммарное содержание фенольных соединений в овощах (в мг % сырого веса) по разным источникам (в квадратных скобках):

Баклажаны	78,0	[130]	Петрушка	33,0	[130]
	204,9	[466]		131,3	[772]
Кабачки	52,0	[466]		156,0	[466]
Капуста бело- качанная	1—69,0	[157]	Редис	18—31	[130]
	45—103	[130]		—	[157]
	29,9	[772]	Салат	187—201	[130]
	60—100	[84]		—	[157]
	108,5	[466]		23,0	[466]
Капуста цвет- ная	61,0	[130]	Свекла сахар- ная	6,6	[466]
	40,0	[84]			
Картофель	15—35	[157]	Свекла столо- вая	37—75	[157]
	19—30	[130]		126,9	[466]
	34,4	[772]	Сельдерей	139,0	[466]
	57,8	[466]	Томаты	20—39	[130]
Лук	77,8	[772]		27,2	[772]
	—	[157]		60—70	[84]
Морковь	48,0	[130]		—	[157]
	24,0	[772]		88,2	[466]
	10—40	[84]	Укроп	—	[157]
	38,4	[466]		170,0	[466]
Огурцы	36—50	[130]	Хрен	160,0	[130]
	59,8	[466]	Чеснок	255,6	[772]
Перец сладкий	65,0	[130]		—	[157]
До 325		[466]	Шпинат	63,0	[466]
			Щавель	500,3	[466]

В красном перце основную массу фенольных соединений составляют флавоноиды: рутин — 2,1 %, кверцетин — 0,95 и гесперидин — 1,2% влажного веса [704], а также апин, лутеолин и др. [1476]. Флавоноиды обнаружены и в других овощных культурах — в головках лука и чеснока, в листьях петрушки, щавля, салата, в томатах и моркови [265, 301, 491]. Листья капусты, семена горчицы содержат лейкоантоцианы и синаповую кислоту, клубни картофеля и томаты — хлорогеновую, кофейную и феруловую кислоты, гликозиды кверцетина и кемпферола [883, 1365], листья шпината и свекла — феруловую кислоту и другие фенольные соединения [704, 883, 1130, 1131].

Существенные расхождения в данных, полученных разными авторами при исследовании количества фенольных соединений и их качественного состава в овощах, лишь частично объясняются различиями сортового состава овощей и географическими условиями. Не менее важное значение имеют методические различия. Так, в более старых работах [157] вследствие применения менее чувствительных методик выявления фенолов (главным образом флавоноидов) содержание фенольных соединений в овощах оказалось заниженным, а в луке, укропе, салате, редисе фенолы вообще не были обнаружены.

В целом потребность человека в фенольных соединениях — примерно 50 мг в сутки [101, 444, 563, 602, 779, 1300] — может быть удовлетворена главным образом за счет овощей и чая; фрукты и ягоды являются важным сезонным источником поступления фенолов.

Однако ни содержание фенольных веществ в продуктах питания человека, ни их биологическая активность не изучены в достаточной степени, для того чтобы можно было точно оценить снабжение ими организма. Потребность организма человека в этом пищевом ингредиенте также не вполне доказана и некоторыми авторами ставится под сомнение.

Тем не менее фенольные соединения, как компонент растительной пищи, независимо от характера решения вопроса о витаминной природе фенольных соединений («биофлавоноидов») должны рассматриваться, в силу присущей им биологической активности, как важные, быть может, незаменимые факторы питания и не могут оставаться вне поля зрения физиологов, фармакологов и специалистов по гигиене питания [377, 636, 1538]. Регулярно поступая в организм человека и животных с растительной пищей, фенольные вещества оказывают длительное и систематическое, хотя и умеренное по величине, воздействие на все отделы пищеварительного тракта, а после всасывания в кровь — на сердечно-сосудистую систему, на почки и другие органы и системы, являясь одним из важных биологически активных компонентов пищи. Большинство растительных экстрактов, настоев, декоктов, отваров и иных средств народной медицины, в значительной части взятых на вооружение современной медициной, содержат определенное количество фенольных соединений. В последние десятилетия становится все яснее, что полифенолы не просто присутствуют в растительных препаратах, но наряду с растительными алкалоидами, фитонцидами, антибиотиками и иными биологически активными веществами являются действующим началом многих галеновых препаратов и средств народной медицины.

Таким образом, исследование биологического действия растительных фенольных соединений представляет не только научный, но и практический интерес.

Поступление в организм, всасывание, обмен и выведение

Важнейшая особенность поведения растительных фенольных веществ в организме млекопитающих — зависимость от пути поступления.

При оральном поступлении растительная пища подвергается прежде всего механической обработке — размельчению, перемешиванию и пропитыванию слюной в ротовой полости. Разрушение при этом клеточных и тканевых барьеров в натуральных растительных продуктах облегчает их переваривание и является подготовительным этапом к нему. Оно оказывает существенное влияние и на судьбу фенольных компонентов растительной пищи. С одной стороны, разрушение клеточных стенок делает содержимое клеток, в том числе и фенолы, доступным воздействию пищеварительных ферментов. С другой стороны, механическая (нередко и термическая) обработка растительной пищи облегчает контакт ее фенолов с собственными

полифенолоксидазами (окисляющими фенолы за счет молекулярного кислорода воздуха) и пероксидазами (окисляющими перекисным кислородом). Окислению фенолов способствует и щелочная среда ротовой полости, пищевода, пилорической части желудка и кишечника, и температура тела млекопитающих.

В желудке и особенно в кишечнике растительные фенолы подвергаются частичному гидролизу вследствие щелочной реакции среды, деятельности гидролитических пищеварительных ферментов и активности кишечной микрофлоры. При этом наблюдаются частичное освобождение простых фенолов и депсидов из конденсированного состояния в полифенольных структурах, гидролиз гликозидов с освобождением агликонов, частичное высвобождение фенолов благодаря разложению целлюлозы клеточных оболочек и в некоторой степени разрушение фенолов с раскрытием кольца (последние два эффекта связаны с деятельностью микрофлоры и, по-видимому, серьезного значения не имеют). Таким образом, в условиях энтерального введения растительные фенолы подвергаются частичному гидролизу и окислению, что в известной мере облегчает их всасывание, которое, однако, требует известного времени. Некоторая часть фенолов, прежде всего конденсированных, плохо растворимых в жидкостях организма, не усваивается. Доля всосавшегося вещества зависит как от его природы, так и от состава пищи, кислотности желудочного содержимого, скорости продвижения пищевого комка и т. д.

При парентеральном введении фенольных соединений все эти процессы, естественно, не имеют места. Введенный препарат быстро разносится с током крови и распределяется по организму. Изменения фенольных веществ в пищеварительном тракте (при энтеральном поступлении) накладывают известный отпечаток и на их метаболизм в организме млекопитающих; поэтому продукты превращений того или иного фенольного соединения и особенно их соотношения несколько разнятся в зависимости от пути поступления в организм человека или животного. Существуют, видимо, и определенные видовые особенности обмена фенольных веществ.

Несмотря на большое количество проведенных исследований, обмен растительных фенолов в организме все еще не изучен достаточно глубоко, и картина их превращений в организме не вполне ясна. В отдельных работах отмечалось выведение с мочой некоторой части введенного препарата в неизменном виде. Так, М. Гарино еще в 1913 г. [1125] при даче собакам значительного количества рутина, кверцетина, гесперидина и нарингина обнаружил в моче рутин и гесперидин. Е. Жеро и П. Галмич [1133] обнаружили в моче человека эпикатехин после дачи его *per os* (50 мг). Выделилось около 20% введенного препарата в течение 7 ч, с максимумом в течение первого часа. А. Ватанабе, И. Ошима [1652] нашли в моче кролика галловую кислоту после дачи ее с кормом. Н. Даз и др. [1032] обнаружили в моче у крыс, получавших *per os* флаванон (50 мг/кг), неизмененный препарат и его метаболиты — флаван и флав-3-ен. Образование последних не подавляется ауреомицином и фталоил-сульфатазолом

и, следовательно, не является продуктом деятельности кишечной микрофлоры. Однако в большинстве работ такого характера, выполненных на крысах, морских свинках [999], кроликах [1371] после орального введения рутина, гесперидина, цитрина и других флавоноидов в моче не обнаруживаются вовсе исходные препараты, а продукты их распада встречаются лишь в ничтожном количестве. При исследовании на людях выведения с мочой флавоноидов и продуктов их распада после дачи per os 30 мг/кг рутина, кверцетина, цитрина, ксанторамнетины и т. п. ни в моче, ни в кале не было обнаружено никаких следов препаратов [999].

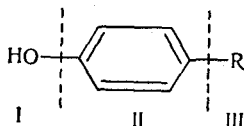
При парентеральном же введении значительная часть флавоноидов выводится в неизмененном виде с мочой и в меньшей степени — через печень с желчью и калом. При этом выведение начинается уже спустя 15—20 мин после введения препарата и завершается практически в течение 24 ч с максимумом в первые 2—4 ч [834, 1019, 1116].

При рассмотрении метаболизма растительных фенолов в организме млекопитающих необходимо иметь в виду, что в теле человека и животных постоянно присутствуют немногочисленные, но выполняющие важные физиологические функции животные фенолы (точнее, аминокислоты), к которым следует отнести аминокислоты тирозин и продукт ее гидроксирования диоксифенилаланин (ДОФА), пирокатехинамины (адреналин, норадреналин, дофамин), индоламины (серотонин) и т. п. Очевидно, поэтому, а также в связи с постоянством поступления растительных фенолов в ткани млекопитающих располагают значительным количеством ферментативных систем, участвующих в реакциях метаболизма фенолов. Это предопределяет и множественность путей превращения растительных фенолов в организме животных и человека [1120].

Значительная часть введенных в организм, особенно оральным путем, фенолов подвергается полному окислению до углекислоты и воды. Исследования М. Н. Запрометова [287], Е. Ф. Шамрая и В. В. Федурова [768], выполненные с мечеными C^{14} катехинами чайного растения, показали, что до 75% углерода катехинов, введенного крысам, выделяется через легкие в виде C^{14}O_2 в течение первых суток; у морских свинок — 30%. По-видимому, в основе этого метаболического процесса лежит гидроксилирование бензольного кольца с последующим его разрывом и окислением [683]. Можно полагать, что этот путь превращений играет определенную роль в обмене не только катехинов, но и других соединений с дифенилпропановым скелетом, а также более просто устроенных моно-, ди- и трифенолов, фенолокислот, например галловой, входящей также в состав некоторых чайных катехинов [290]. При введении крысам 2- C^{14} -кумарина 37% метки обнаруживается в моче, 30% — в выдыхаемой углекислоте и 14% — в кале. При введении 2- C^{14} -умбиллиферона в моче обнаруживается 80% метки, в кале — 8,5%, в углекислоте выдыхаемого воздуха — 2,3% [1641]. После перорального введения крысам и морским свинкам 50 мг (+)-катехина (равномерно меченного C^{14} и меченного по кольцу А) в моче за 24 ч обнаруживается соответ-

ственно 64 и 34% введенной дозы. Значительная часть метки выделяется в виде $C^{14}O_2$, с калом — не более 0,5—1,5% [1031].

В составе молекул фенольных соединений имеются три участка, потенциально пригодных для обменных превращений: фенольные гидроксильные группы, система бензольных колец и радикалы, присоединенные к кольцу



Соответственно различают три основные группы обменных реакций фенолов. Наиболее специфичной является, конечно, первая. Что касается бензольного кольца, то его разрыв — необходимый этап полного окисления фенолов, описанного выше.

К метаболическим реакциям фенольных гидроксильных групп относятся: 1) образование парных соединений с серной кислотой; 2) образование парных соединений с глюкуроновой кислотой; 3) метилирование; 4) дегидроксилирование; 5) окисление в семихиноны и хиноны.

1. Первые данные о наличии в моче человека и животных эфирсерных кислот, в которых сульфат соединен с фенолом или пирокатехином, введенным в организм с пищей, были получены около 100 лет назад [885, 886]. В настоящее время известно, что образование «парных» серных кислот представляет собой ферментативную реакцию инактивации, детоксикации фенольных соединений, протекающую в печени, почках и слизистой оболочке кишечника млекопитающих [1514, 1669]. Образование фенольных эфиров серной кислоты — трехстадийная реакция, каждый этап которой катализируется соответствующим ферментом: а) АТФ-сульфурилаза катализирует реакцию активации сульфата с образованием аденозин-5-фосфосульфата (АФС); б) АФС под влиянием АФС-фосфокиназы и в присутствии АТФ превращается в 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат; в) последний взаимодействует с фенолами в присутствии фенолсульфокиназы с образованием парного соединения. Экспериментально доказана способность печени образовывать серные эфиры с фенолом, крезолом, тимолом, *m*- и *p*-оксибензойными кислотами, *l*-адреналином и тирамином [1592], 3-оксипиридином [1578]. С увеличением кислотности (снижением pK_a) фенолов уменьшается их способность образовывать сульфаты [1667].

2. Печеночная ткань осуществляет еще одну реакцию блокирования, детоксикации фенолов — с помощью глюкуроновой кислоты. Эта реакция также была описана давно [1276], однако ферментативный механизм изучен сравнительно недавно. Необходимыми участниками реакции являются фермент глюкуронилтрансфераза и термостабильный кофактор — уридиндифосфатглюкуроновая кислота [1057, 1368]. По-видимому, и эта реакция в некоторой степени протекает в

почках и желудочно-кишечном тракте. Наряду с одно-, двух- и трехатомными фенолами, к ней склонны и 3-оксипиридины, и кумарины [1346, 1621, 1641], и флавоноиды [1122, 1167]. Отношение сульфатных конъюгатов фенолов к глюкуронидным составляет обычно 1 : 3 (табл. 2).

3. Реакция метилирования играет существенную роль в метаболизме как растительных, так и животных фенолов. Этой реакцией

Т а б л и ц а 2

Соотношение конъюгатов (сульфата и глюкуронида) в моче кроликов после введения моно- и дифенолов в дозе 100—150 мг/кг [179, 1670]

Соединение	Процент дозы, экскретированный в виде конъюгата	
	сульфата	глюкуронида
Монофенолы		
Фенол	20	70
Однозамещенные фенолы *	10—20	40—90
Двухзамещенные фенолы *	8—14	50—70
Нафтолы (α и β)	20	50—60 **
Хинолины (3-, 5-, 6-, 8-)	4—12	20—60
3-пиридин	11	30
Оксикумарины (3-, 5-, 6-, 8-)	8—28	50—80
Дифенолы		
Пирокатехин	18	70
4-хлорпирокатехин	15	87
Резорцин	14	52
4-хлоррезорцин	24	76
Гидрохинон	30	43

* Кроме фенолоспиртов и фенолов с низким pK_a .

** У крыс.

подвергаются лишь фенолы с *о*- или рядовым расположением гидроксильных групп. Метилируется при этом обычно одна из двух-трех рядом расположенных гидроксильных групп. Так, 3,4-диоксисбензойная (протокатеховая) кислота при перфузии изолированной печени крысы в присутствии S-аденозил-метионина подвергается метилированию с образованием 4-окси-3-метоксисбензойной (ванилиновой) и 3-окси-4-метоксисбензойной (изованилиновой) кислот. Эти кислоты являются, вероятно, также нормальными метаболитами пирокатехинаминов в печени крысы [1623]. В течение 24 ч после внутривенного введения людям 2-С¹⁴-3,4-диоксифенилуксусной кислоты 40% метки обнаруживается в моче в виде 3-метокси-4-оксифенилацетата [832]. А. Бут и др. [933] нашли, что при введении кроликам рутина и кверцетина выделяется с мочой 4-окси-3-метоксифенилуксусная (гомованилиновая) кислота. Метилируются и трехатомные фенолы [930—933]. Далее было установлено, что 3-О-ме-

тирование — основной путь инактивации адреналина и норадrenalина в организме млекопитающих, с образованием 3-метокси-4-окси- α -миндальной кислоты [845, 854].

Осуществляет метилирование фенолов в присутствии ионов магния фермент пирокатехин-О-метилтрансфераза (ПОМТ), в качестве кофактора и донора метильных групп выступает S-аденозил-метионин [858], образующийся, в свою очередь, ферментативным путем из АТФ и метионина. ПОМТ присутствует в печени, почках и некоторых других органах млекопитающих и метилирует наряду

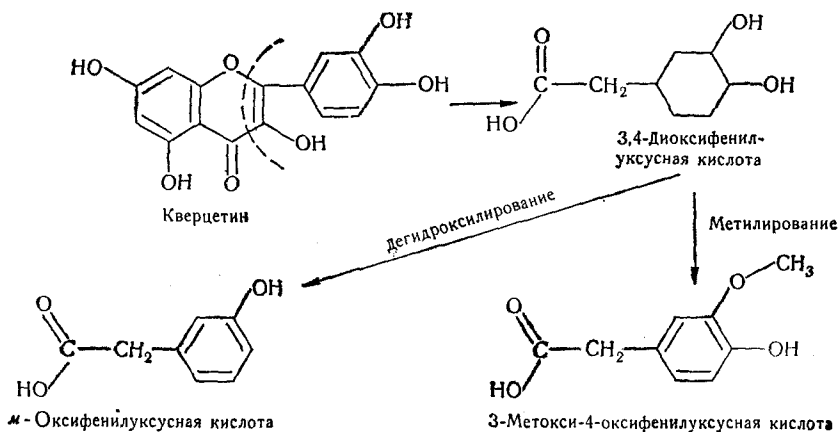


Рис. 5. Схема метаболизма кверцетина [1036].

с пирокатехинами также ДОФА, протокатеховую, гомопротокатеховую, 3,4-диоксиминдальную, кофейную кислоты, пирокатехин [862, 930, 1028, 1037], кверцетин, галловую кислоту [1633, 1683], эскулетин [1694].

Метилирование серотонина (точнее, N-ацетилсеротонина), с превращением его в мелатонин — гормон эпифиза — осуществляет особый фермент оксииндол-О-метилтрансфераза). Этот фермент, в отличие от ПОМТ, не найден в печени и почках и не требует присутствия ионов магния [859].

4. Реакция дегидроксилирования играет некоторую роль в метаболизме растительных фенолов в животном организме, обуславливая, возможно, превращение фенолокислот пирокатехинового ряда в m-оксиароматические кислоты, обнаруживаемые постоянно в моче человека и животных [179]. Дегидроксилирование продуктов метаболизма рутина и кверцетина приводит к выделению с мочой m-оксифенилуксусной кислоты (рис. 5), тогда как из гесперидина, гесперетина, эриодиктиола, гомоэриодиктиола, (+)-катехина образуется m-оксифенилпропионовая кислота [1036, 1075, 1159]. По-видимому, процесс дегидроксилирования флавоноидов и других фенолов в наибольшей степени связан с деятельностью кишечной микрофлоры. Во всяком случае, он более других процессов метаболизма

фенольных соединений подавляется при предварительном введении в организм антибиотиков (неомицина, ауреомицина) и сульфонамидов [293а].

5. Окисление фенолов в тканях млекопитающих может совершаться двояко: путем гидроксилирования (введения второй гидроксильной группы в *о*- или *п*-положение по отношению к уже имеющейся) [1447, 1621] и путем окисления в соответствующие хиноны. Реакция гидроксилирования может рассматриваться как форма детоксикации фенолов и как шаг к раскрытию кольца и полному окислению [683]. При введении кроликам C^{14} -фенола (50 мг/кг) около 10% его превращается в гидрохинон, а 0,5—1% — в пирокатехин [1430].

Окисление в хиноны возможно только для фенольных соединений с *о*- и *п*-расположением гидроксильных групп [179]. Эта реакция довольно успешно протекает под влиянием полифенолоксидаз и пероксидаз растительного материала, при ликвидации пространственной разобщенности ферментов и их субстратов (как это имеет место в ротовой полости и в последующих отделах желудочно-кишечного тракта млекопитающих, а также при описанных в предыдущей главе реакциях иммунитета растений). Однако в тканях и жидкостях животного организма равновесие системы фенол $\rightleftharpoons$ семихинон $\rightleftharpoons$ хинон обычно смещено в сторону фенолов, поэтому введенные извне хиноны имеют тенденцию к восстановлению до соответствующих фенолов [179].

Наиболее общими и характерными практически для всех основных групп простых фенолов являются реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатом. Так, при скормливания кроликам пирокатехина (100 мг/кг) около 70% его выделяется в виде глюкуронида, 18% — в виде эфирсерной кислоты [1126]. Реакции метилирования, гидроксилирования и дегидроксилирования, а также окисления до хинонов присущи исключительно (или преимущественно) фенолам пирокатехинового и пирогаллолового ряда (с *о*- и рядомым расположением гидроксильных групп). Поскольку эти соединения способны и к образованию конъюгатов, можно утверждать, что пути их превращения в организме млекопитающих наиболее разнообразны, а сами эти фенолы обладают наибольшей метаболической активностью. Галлотанин и галловая кислота, поступающие с кормом в организм мыши, метаболизируются путем метилирования, конъюгации с сульфатом или глюкуронидом и расщепления. Свободная галловая кислота не обнаружена в выделениях мышей ни в одном случае [1355].

Что касается флавоноидов, то для них в условиях животного организма характерны гидролиз гликозидов с освобождением агликонов и разрыв гетероциклического (γ -пиронового) ядра с образованием C_6 - и C_8 — C_3 - или C_6 — C_1 - и C_6 — C_2 -фрагментов. Образующиеся C_6 — C_2 - и C_8 — C_3 -фрагменты подвергаются конъюгации с сульфатом и глюкуронидом, а фрагменты, содержащие *о*-гидроксильные группы, метилируются [934, 1167]. Второй фрагмент флавоноидов — ароматическое кольцо А, по-видимому, полностью окисляется до CO_2 [1339]. После однократного внутрижелудочного введения крысам мирице-

тина, мирицитрина, 3, 4, 5-триоксифенилуксусной кислоты, дельфинидина, трицетина, 3,5-диоксифенилпропионовой кислоты, трицина, 5,7-диокси-3', 4', 5'-триметоксифлавона — в моче обнаружены главным образом производные 3,5-диоксифенилацетата и 3-оксифенилацетата [1161]. Поскольку аналогичные продукты образуются *in vitro* при инкубации этих соединений с кишечной микрофлорой крысы, следует признать активную роль микроорганизмов кишечника в метаболизме флавоноидных соединений растительной пищи, в частности, в образовании экскретируемых с мочой фенольных кислот [1160]. Образование мелилотовой кислоты из введенного крысам в желудок или внутривентриально кумарина (100 мг/кг) также следует отнести за счет жизнедеятельности кишечной микрофлоры, ибо введение окситетрациклина или смеси неомицинсульфата и бацитрацина, подавляющих жизнедеятельность микроорганизмов кишечника, резко снижает выход этого метаболита [1540]. Экскреция с мочой *m*-оксибензойной кислоты после перорального введения морским свинкам (+)-катехина также в значительной степени подавляется при пероральном введении ауреомицина и фталазола [1030]. Однако трицин, видимо, не метаболизируется кишечной микрофлорой и выделяется с фекалиями в неизмененном виде (1596). В моче кроликов после введения бифенила обнаружены такие его метаболиты, как 3-оксифенил, 3-окси-4-метокси- и 3-метокси-4-оксифенил [1469].

Таким образом, метаболизм растительных фенольных соединений в организме животных и человека связан с полным окислением их или с инактивацией путем метилирования, образования парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами и т. п. Однако представляется вероятным, что ароматические и гидроароматические структуры растительных фенолов используются в животном организме и как материал для биосинтетических процессов, в частности для синтеза животных фенолов — пирокатехинаминов, индоламинов, убихинонов и т. п. [290, 705, 706]. Реальными доказательствами эта гипотеза пока не располагает, хотя можно ожидать, что эксперименты с мечеными C_{14} фенолами позволят получить более ясное представление об этом пути метаболизма фенолов.

Одной из существенных причин, тормозящих исследование обмена растительных фенолов в животном организме, является отсутствие адекватных и специфических методов их обнаружения в тканях и жидкостях организма [97, 287, 690, 875].

Влияние на проницаемость и прочность стенки сосудов. «Р-витаминное» действие

Соткрытия капилляроукрепляющего действия растительных фенольных соединений по существу начался современный этап изучения биологической активности этой группы веществ.

В 1936 г. Л. Арментано [841] обнаружил, что кожура лимонов и венгерского красного перца, богатая аскорбиновой кислотой,

излечивает геморрагическую пурпуру у людей, тогда как с помощью чистой аскорбиновой кислоты этот эффект получить не удастся. В последующих работах группе венгерских авторов [843, 896] удалось выделить активное начало, усиливающее капилляроукрепляющее действие аскорбиновой кислоты. С помощью экстракции метанолом и осаждения солями свинца и бария из 200 кг лимонов было получено 2 г полукристаллического вещества, названного цитрином, витамином Р (от слов *parika* — перец и *permeabilitas* — проницаемость). В. Брукнер и А. Сент-Дьердьи [958] установили, что цитрин состоит из двух соединений — гесперидина и эриодиктина. А. Бенсат и др. [896—898] показали, что доза 4 мг цитрина в сутки скорбутным свинкам ослабляет падение веса и уменьшает количество геморрагий. Авторы пришли к выводу, что скорбут — это проявление недостаточности витаминов С и Р.

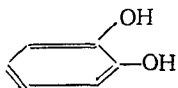
Однако уже в первые годы после открытия цитрина возникли сомнения в его витаминной природе и биологической активности. С. Сильва [1688] не подтвердил на скорбутных свинках этих данных. Отрицательные результаты при попытке повторить работы венгерских авторов получили также и другие авторы — И. И. Матусис [462], Л. Детрик и др. [1041], Т. Молл [1361]. Расхождение результатов отдельных авторов во многом объяснялось затруднениями с получением чистых форм авитаминоза Р. В растительных продуктах фенольным веществам обычно сопутствует аскорбиновая кислота. При исключении фенолов диета экспериментальных животных оказывалась одновременно недостаточной и по витамину С. У морских свинок развивалась цинга, маскировавшая недостаточность витамина Р.

К. Захо [1684] получил истинную картину недостаточности витамина Р у морских свинок, содержащихся на скорбutoгенной диете с добавлением чистой аскорбиновой кислоты. Единственное нарушение, наблюдавшееся у экспериментальных животных, — значительное снижение прочности капилляров, специфически устраняемое цитрином. Эти данные подтвердили Г. Бурн [942] и А. Севин [1559]. У крыс, синтезирующих аскорбиновую кислоту, С. Рушняк и А. Бенко [1518] получили недостаточность витамина Р, используя С- и Р-дефицитную диету. И в этом случае подкожное введение цитрина (3—4 мг) специфически устраняло патологическую хрупкость капилляров. Наконец, Х. Скарборо [1536, 1537] описал картину недостаточности витамина Р у людей, выражавшуюся в слабости капилляров, самопроизвольных перифолликулярных кровоизлияниях и ревматоидных болях в области суставов. Цитрин полностью устранял эти явления.

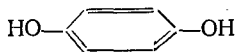
Все эти работы по существу однозначно свидетельствуют о том, что флавоноиды цитрусовых (и другие растительные фенолы) являются необходимым компонентом пищи человека и животных, отсутствие которого вызывает определенные патологические изменения, главным образом хрупкость капилляров.

Капилляроукрепляющая активность была обнаружена в после-

дующие годы у большого числа флаванонов и флавонолов: кверцетина, рутина, кверцитрина, мирицетина, кемпферола, морины, нарингина и т. п. [1168, 1170, 1266, 1294, 1296], а также катехинов [286, 288, 399, 401], антоцианов [756, 973, 1353], причем в наибольшей степени Р-витаминной активностью, по-видимому, обладают катехины и их димеры проантоцианидины [288, 293а, 1353]. В меньшей степени капилляроукрепляющая активность присуща кумаринам (эскулетин) [391, 673, 1691], халконам флоретину и его гликозиду флоридзину, галловой кислоте и другим фенолокислотам, пирогаллолу, адреналину и т. п. [650, 755, 756, 759, 769, 1291, 1296, 1558]. Таким образом, под витамином Р, в отличие от всех других, истинных витаминов, понимается большая группа соединений химически достаточно разнообразных (сейчас их насчитывается до 500). Однако в строении всех этих веществ есть ряд общих черт, обуславливающих, очевидно, сходство биологических эффектов. Это прежде всего полифенольный тип строения — наличие скелета, состоящего из одного, двух или более бензольных колец с гидроксильными группами у некоторых атомов углерода в кольце. Наиболее общей структурой, характерной если не для всех, то для подавляющего большинства фенольных веществ, обладающих Р-витаминной активностью, является *о*-диоксибензольная конфигурация.



По-видимому, проявлению биологической, и в частности капилляроукрепляющей, активности фенольных веществ способствует также наличие двух гидроксильных групп в бензольном кольце в *п*-положении.



Очевидно, не случайно вещества, обладающие *о*- и *п*-диоксибензольной конфигурацией атомов, легко окисляющиеся с переходом (через семихинон) в хинонную форму, биологически высокоактивны, тогда как *м*-конфигурация, биологически неактивная, не склонна и к превращению в хинонную. Можно полагать, что способность к обратимому превращению в хинонную форму является основой не только химической, но и биологической активности растительных фенольных веществ и уж во всяком случае имеет к ней самое непосредственное отношение.

Принятый преимущественно за рубежом для обозначения этой группы соединений термин «биофлавоноиды» удачно подчеркивает их биологическую активность, однако последняя присуща не только флавоноидам ($C_6 - C_3 - C_6$), но и полифенолам другой структуры ($C_6 - C_3$, $C_6 - C_1$ и т. п.). Поэтому предложенный Е. Ф. Шамраем термин «полифенолы» имеет определенные преимущества, так как более точно отражает общие черты химической структуры биологически активных фенольных веществ. Следует заметить, что в действительности далеко не все фенольные вещества, даже очень близ-

Не по структуре, обладают капилляроукрепляющим действием или другими проявлениями биологической активности [284, 1266].

Поэтому и термин «полифенолы» лишь приблизительно соответствует содержанию, вкладываемому в него. Кроме того, с точки зрения химической номенклатуры, термин «полифенолы» применим к соединениям типа лигнина, дубильным веществам и т. п. Вот почему наиболее всеобъемлющим и точным является термин «фенольные соединения», применяемый и в этой книге.

Что касается термина «витамин Р», то до настоящего времени не представлены строгие доказательства витаминной природы действия растительных фенольных веществ. Для признания какого-либо вещества витамином следует доказать, с одной стороны, его необходимость для жизнедеятельности организма, с другой — его присутствие в тканях организма. В применении к «витамину Р» первое условие соблюдено: необходимость поступления растительных фенольных веществ в животный организм для нормального осуществления его жизненных функций может считаться доказанной. Зато присутствие растительных фенолов в тканях животного организма до сих пор никому доказать не удалось [462, 633], хотя соответствующие попытки и предпринимались [633, 757].

До 75—80% метки при введении крысам C^{14} -катехинов выделяется за сутки в виде $C^{14} O_2$ [287]; таким образом, основная масса катехинов окисляется и выводится из организма весьма быстро [705]. Однако какая-то часть фенолов пищи используется, возможно, и при биосинтезе [557]. Через 6 ч после окончания пятидневного курса введения C^{14} -катехинов (150 мг на свинку) метка обнаруживается в спирто-дихлорэтановом экстракте из надпочечников и селезенки [762]. Присутствие в нем катехинов не доказано, однако Е. Ф. Шамрай полагает, что обладающие Р-витаминной активностью фенолы — лишь провитамины, материал для синтеза витамина в организме. Возможно, фенолы пищи используются при синтезе убихинонов [706].

Таким образом, витаминная природа действия растительных фенолов на организм млекопитающих не доказана. Тем не менее термин «витамин Р» широко применяется в научной литературе, главным образом отечественной, наряду с терминами «фенолы», «биофлавоноиды» и «полифенолы». Капилляроукрепляющее действие фенолов подтверждено большим количеством исследований, в том числе выполненных в сравнительно недавнее время [96, 101, 756, 1294].

При постановке вопроса о путях, механизмах осуществления капилляроукрепляющего действия растительных фенольных веществ следует прежде всего иметь в виду, что понятием «капилляроукрепляющее действие» объединяются два по существу самостоятельных и мало связанных (или совсем не связанных [522—526]) между собой явления: уменьшение проницаемости капилляров и увеличение их механической прочности, резистентности. Проницаемость сосудов характеризуется скоростью проникновения в ткани растворен-

ных в плазме веществ через единицу площади поверхности сосудистой стенки. Количественная оценка проницаемости сосудов кожи и внутренних органов возможна по скорости резорбции микроотека кожи (проба Мак-Клора-Олдрича, см. [523]), по скорости выхода из крови в ткани разнообразных красителей — трипанового синего, синего Эванса и т. п., радиоактивных изотопов или меченных ими белков и других соединений, некоторых не взаимодействующих с тканями организма веществ типа сульфацила натрия, акрихина и др.

Резистентность сосудов регистрируется по появлению петехий (точечных кровоизлияний) в коже при создании местного отрицательного или положительного давления [1294]. В клинических условиях это так называемая проба Нестерова. Второй показатель резистентности сосудистой стенки — площадь кровоизлияний в ткань легких в результате разрыва легочных капилляров у экспериментальных животных при резком дозированном изменении (обычно снижении) барометрического давления [759, 1326].

Если проницаемость капилляров обычно повышается вследствие расхождения клеток эндотелия, повреждения базальной мембраны, изменений структуры и состояния основного вещества соединительной ткани (в частности, лучевого и ферментативного распада мукопротендов), уменьшения онкотического или повышения гидростатического давления [522], то резистентность капилляров снижается главным образом в связи с изменениями в периваскулярной соединительной ткани [524]. Естественно поэтому, что изменения проницаемости и резистентности сосудов обычно происходят не одновременно. Так, при воздействии на организм млекопитающих ионизирующей радиацией в значительных (100—1000 *p*) дозах увеличение проницаемости сосудов наблюдается в первые же часы и сутки, тогда как прочность капилляров остается еще неизменной. К 6—7-м суткам, когда появляются первые геморрагические изменения, свидетельствующие о значительном повышении хрупкости сосудов, проницаемость их не только возвращается к исходному уровню, но даже оказывается пониженной [785—787] и вторично повышается позже, в разгар лучевой болезни.

Таким образом, при анализе капилляроукрепляющего действия Р-витаминных препаратов необходимо учитывать две различные и в значительной степени независимые группы показателей, характеризующих проницаемость и механическую прочность сосудов.

В большинстве экспериментальных исследований и клинических наблюдений влияние растительных фенольных соединений на сосуды оценивалось (и оценивается в настоящее время) по скорости появления петехий в условиях дозированного воздействия на участок кожи положительного [442, 1536, 1539] или отрицательного давления [42, 140, 393, 679, 775, 1434, 1436] или механического дозированного воздействия (наложение жгута, проба Нестерова), либо по величине порогового сдвига атмосферного давления, вызывающей появление петехий. А. Лессер и др. [1307] предложили накладывать вакуумную присоску диаметром 4 мм на конъюнктиву века

кролика, а препараты вводить под конъюнктиву. В. И. Барболин [80] предложил в эксперименте на собаках накладывать вакуумную присоску на слизистую оболочку ротовой полости (отгибая губу) и учитывать время появления первых петехий в условиях стандартного отрицательного давления. И. С. Рудакова [598] исследовала капилляроукрепляющее действие восьми производных эскулетина при общем рентгеновском облучении крыс (в дозе 600 р), используя в качестве показателя резистентности капилляров количество петехий, появляющихся в брыжейке тонкого кишечника по ходу сосудов после трехминутного пережатия верхней брыжечной артерии зажимом Диффенбаха (на восьмые сутки после облучения).

Проба, предложенная Е. Лэндисом [1284] для изучения сдвигов проницаемости сосудов у людей *, фактически отражает и изменения резистентности сосудистой стенки. Из-за относительной сложности и необходимости взятия крови из вены эта проба применяется сравнительно редко [282, 751].

Наиболее распространенный метод вакуумных присосок, впервые предложенный К. Захо [1684], привлекает технической простотой и удобством учета результатов, однако имеет и существенные недостатки. Важнейший из них — определенный субъективизм в оценке сдвигов резистентности капилляров. Далее, применение этого метода в эксперименте на мышах и крысах, а также на кроликах нецелесообразно ввиду слабой выраженности геморрагических явлений у этих животных. Поэтому и капилляроукрепляющий эффект фенолов проявляется слабо. Рекомендуются [1294] применять эту методику в эксперименте на морских свинках-альбиносах: различия в пигментации участков кожи могут существенно искажать результаты опыта, влияя на субъективный учет числа и размеров кожных кровоизлияний. Необходимо также обеспечить строгое постоянство условий при создании дозированного вакуума. Лишь при соблюдении всех этих методических требований возможно получение достоверных результатов.

Г. Маевский и др. [1326] предложили в качестве экспериментальной модели использовать воздействие понижения барометрического давления на прочность легочных сосудов мышей. Этот метод, первоначально примененный А. Лессер и др. [1307], дает значительно более четкие результаты, чем метод вакуумных присосок. Мыши перед опытом на протяжении двух недель получали стандартную диету, содержащую отруби, пшеничную муку, сухое молоко. В качестве капилляроукрепляющих средств авторы использовали гесперидин и водорастворимый экстракт лимонной корки, вводимые в желудок. Подопытные и контрольные животные подвергались (в течение 15—60 сек) воздействию пониженного до 70 мм рт. ст.

* На одной руке манжеткой аппарата Рива-Роччи создается давление 40—60 мм рт. ст. в течение 30 мин, затем из локтевых вен обеих рук берется кровь и определяется соотношение объемов плазмы и эритроцитов. Исчисляющиеся по формуле, предложенной автором, количество вышедшей из кровеносного русла жидкости и количество белка являются показателями проницаемости.

барометрического давления. Затем сопоставляли количество возникших кровоизлияний в легких у контрольных и подопытных мышей. Метод был в дальнейшем применен в опыте на морских свинках и несколько усовершенствован Е. Ф. Шамраем и др. [759]. В. Басс и др. [879] осуществляли декомпрессию от нормального давления до 60 мм рт. ст. в течение 2 сек, затем после 60-секундной выдержки — постепенную рекомпрессию. При трехминутной декомпрессии были получены такие же результаты, как и при двухсекундной декомпрессии. Авторы установили, пользуясь этой эксперимен-

Таблица 3

Влияние растительных фенольных соединений * на размер легочных кровоизлияний у мышей при воздействии пониженного барометрического давления

Препарат	Количество мышей						
	взятых в опыт	выживших		с поверхностью легких, занятой кровоизлияниями, %			
		всего	%	10—30	30—70	70—100	в среднем
Контроль	56	4	7,1	10	20	26	58—60
Галловая кислота	29	0	0,0	2	8	19	60—75
Пропилгаллат	29	0	0,0	3	17	9	50—55
Натрийгаллат	30	4	13,0	8	16	6	40
Галаскорбин	30	4	13,3	19	6	5	25—30
Рутин	29	0	0,0	16	6	7	30
Комплекс катехинов	31	0	0,0	9	17	4	35—40

* Препараты вводили перорально раз в сутки в течение трех дней перед воздействием пониженного барометрического давления (160 мм рт. ст.).

тальной моделью, что эфедрин и рутин, введенные предварительно с пищей, существенно уменьшают размер легочных геморрагий. Сходные данные в отношении рутина получил также Р. Шанно [1562].

Мы использовали эту экспериментальную модель с целью сравнительной оценки капилляроукрепляющей активности ряда фенольных соединений: галловой кислоты, пропилгаллата, натрийгаллата (н-пропилового эфира и натриевой соли галловой кислоты), галаскорбина, рутина, комплекса катехинов чайного растения, медицинского танина и цистеаммина. В этом опыте были применены значительно более мягкие условия, чем в работах А. Лессера и др. [1307] и Г. Маевского и др. [1326]: декомпрессия производилась постепенно (как и рекомпрессия), и снижение давления было менее глубоким. Опыт выполнен на 360 лабораторных мышках весом по 19—22 г, которые в течение двух недель содержались на молочно-овсяной диете с целью ограничить поступление с пищей растительных фенольных веществ. В последующие трое суток они ежедневно получали внутривентриально по 1 мг одного из исследуемых препаратов (т. е. по 50 мг/кг). Через сутки после третьего введения все мыши одновременно были помещены в барокамеру, давление в которой в течение 5 мин было снижено до 160 мм рт. ст., что соответствует высоте

11 600 м. После минутной выдержки барометрическое давление постепенно снижали до нормального значения. Учитывались количество и процент погибших животных и процент площади легочной поверхности с кровоизлияниями. Легкие мышей после выделения обмывали физиологическим раствором, контуры легочных поверхностей и топографию кровоизлияний переносили на кальку. В дальнейшем высчитывали относительную площадь, занимаемую кровоизлияниями.

Полученные данные (табл. 3) свидетельствуют о том, что примененное воздействие достаточно интенсивно, чтобы вызвать гибель почти всех незащищенных животных; площадь легких, занятая кровоизлияниями, близка к 60%. Из числа изученных препаратов лишь галловая кислота и цистеамин не оказывали практически никакого влияния на размер поражения легочных сосудов. Капилляроукрепляющий эффект пропилгаллата был минимальным. Остальные препараты дали существенный антигеморрагический эффект, снизив площадь, занимаемую кровоизлияниями, с 60 до 30—40%.

Танин, введенный трехкратно (по 50 мг/кг), оказался весьма токсичным. К началу основного опыта почти все животные погибли, как показало патоморфологическое исследование, от токсического поражения печени.

Способность растительных фенольных соединений увеличивать резистентность сосудистой стенки, главным образом стенки капилляров, проявляется прежде всего в условиях ограниченного поступления этих соединений с пищей, т. е. на фоне определенного недостатка их в организме, например, при недостаточном либо однообразном питании, в зимне-весенний период и т. п. Наблюдающееся при этом существенное снижение резистентности сосудов кожи, слизистых оболочек, брыжейки или легких специфически устраняется введением растительных фенольных соединений [636, 1155—1158, 1311, 1519, 1538]. Этот эффект действия фенолов может рассматриваться как физиологический, как проявление активности биофлавоноидов (и некоторых других препаратов фенольной структуры) в качестве необходимых компонентов пищи. Отрицать такого рода действие растительных фенолов вряд ли возможно, хотя в литературе есть отдельные скептические замечания [462, 1302, 1499, 1600].

Наряду с флавонолами — кверцетином, рутином, гесперидином, эриодиктиолом и др. [690, 998, 1339, 1428, 1518, 1559, 1677] — капилляроукрепляющее действие оказывают также катехины [140, 190, 268, 398, 399, 402, 1295], антоцианы [156, 1294], кумарины — кумарин [391, 975], эскулин, эскулетин и их производные [598, 1291, 1294], халконы и дигидрохалконы, например флоретин и его гликозид флоридзин, халкон гесперидина [1294, 1657], фенолокислоты [755, 756] и представители других групп растительных фенольных соединений. Однако в каждой из перечисленных групп есть соединения, лишенные биологической, и в частности капилляроукрепляющей, активности. «Р-витаминные» соединения также не совсем одинаковы по активности. По-видимому, наиболее выражен-

ным капилляроукрепляющим действием обладают катехины — самые восстановленные из соединений с дифенилпропановым скелетом [140, 288, 293а, 1434] и димерные проантоцианидины [1353]. По данным Я. А. Росина и Л. Б. Утевской [590, 591], катехины снижают проницаемость всех гисто-гематических барьеров, кроме печеночного.

Эффективность применения фенольных соединений в качестве антигеморрагических средств в условиях патологического повышения хрупкости капилляров разной этиологии [29, 373, 392, 961, 964] также может рассматриваться как результат восполнения повышенной потребности в фенолах либо недостатка их поступления, вызванного болезнью, т. е. как проявление физиологического их действия.

Геморрагический синдром, в большей или меньшей степени (нередко в виде лишь повышенной хрупкости капилляров при изменениях давления) выраженный при многих заболеваниях инфекционной и неинфекционной этиологии, может явиться следствием многих причин. Одной из важнейших причин является недостаток Р-витаминных веществ, потребность в которых при болезнях, например при гипертонии [326, 355, 356], диабете [423, 650], при полиомиелите [116] и других инфекционных заболеваниях [316—318, 650], а также при беременности [212, 229, 306, 321—323, 344, 449], усиленной мышечной работе [372, 513], особенно в горячих цехах [376], значительно возрастает. Во всех этих случаях, а также при геморрагических ретинопатиях [325, 1341] и многих кожных заболеваниях [771] введение препаратов витамина Р оказывается целесообразным и полезным [29, 101, 355, 356, 538, 646]. С помощью длительного введения галаскорбина (в течение 14 суток по 1 г 3 раза в день) удавалось достичь снижения артериального давления у гипертоников [765].

Сказанное характеризует растительные фенольные соединения как биологически активные и необходимые для организма млекопитающих, и в частности человека, а капилляроукрепляющее действие как одно из важнейших проявлений физиологической активности этих веществ, особенно четко обнаруживающееся внешне при отсутствии или относительном недостатке фенолов, поступающих с пищей. Однако бесспорным фактом является и способность фенольных соединений (во всяком случае, наиболее активных из них, например катехинов) повышать резистентность капилляров кожи и внутренних органов даже в условиях физиологической нормы. По данным Ж. Лавойе и Ж. Нейманна [1294], 1,25 мг катехина вызывает у нескорбнутых интактных морских свинок очень быстрое и значительное повышение резистентности капилляров, не имеющее ничего общего с восполнением пищевой недостаточности и представляющее собой чисто фармакодинамический эффект. Есть основания полагать, что аналогично действуют не только катехины.

Очевидно, капилляроукрепляющее действие растительных фенольных соединений представляет собой сочетание физиологического и фармакологического эффектов, соотношение которых в каждом

конкретном случае может быть различным, в зависимости от поступления «Р-витаминных» соединений с пищей, потребности организма в них и ряда других факторов. Провести границу между ними далеко не всегда легко. В частности, применение фенольных соединений при геморрагических синдромах разной этиологии целесообразно как для восполнения возросшей потребности в этих соединениях, так и для получения фармакологического эффекта повышения прочности стенки сосудов в условиях патологического их повреждения. Условно можно считать, что длительное оральное введение фенольных соединений в относительно небольших дозах обеспечивает в первую очередь удовлетворение физиологической потребности организма в этих веществах, тогда как однократное или многократное (в особенности парентеральное) введение фенолов в относительно больших количествах должно рассматриваться как фармакологическое применение.

При рассмотрении механизма действия растительных фенолов на прочность стенки кровеносных сосудов следует прежде всего иметь в виду их воздействие на волокнистую периваскулярную соединительную ткань, в частности на состояние ее коллагеновых волокон.

Прочность сосудистой стенки во многом определяется прочностью окружающей соединительной ткани, на которую уплотняющее влияние оказывает присутствие достаточного количества аскорбиновой кислоты [99, 100, 102]. Резистентность сосудистой стенки находится и под гормональным контролем, в частности зависит от функции гормонов коры надпочечников [1066, 1502]. Возможно, что капилляроукрепляющий эффект фенольных соединений обусловлен их стимулирующим воздействием на формирование коллагена [1316]. Во всяком случае, установлена способность некоторых фенолов (галаскорбин, катехины) стимулировать функцию коры надпочечников [218, 303, 763], ускорять вместе с аскорбиновой кислотой биосинтез коллагена [102, 789], что обуславливает эффективность галаскорбина и других фенолов при ревматизме [272] и способствует сращиванию костей при переломах [164, 551].

Резистентность, механическая прочность капилляров в большой мере зависит от состояния основного вещества соединительной ткани, его структуры и функции. Морфологически сосудистотканевые барьеры представляют собой однослойный эндотелий капилляров, в котором стыки между клетками заполнены межучетным (основным) веществом. Базальная мембрана, отделяющая эндотелий от подлежащей ткани, состоит из мукополисахаридов основного вещества, включающих наряду с белками гиалуроновую кислоту и другие полисахариды. Этот аргирофильный футляр имеет большее отношение к резистентности капилляров, чем к их проницаемости [524]. Наконец, еще глубже в ткани лежит периваскулярное волокнистое вещество, о котором говорилось выше. Будучи одним из важных элементов сосудистотканевого барьера, основное вещество соединительной ткани, его составная часть — гиалуроновая кисло-

та — непосредственно влияет и на проницаемость этого барьера [775]. Наиболее частой причиной деполимеризации основного вещества, снижения его механических и барьерных свойств является, пожалуй, активация гиалуронидазы — фермента, осуществляющего гидролиз гиалуроновой кислоты, нарушающего связь этого полисахарида с белками основного вещества [1069] и тем самым повышающего проницаемость [897, 1056] и особенно хрупкость сосудов [984]. Способность фенольных соединений — рутина, катехинов, гесперидина и т. п. — ингибировать активность гиалуронидазы показана многими исследователями [98, 102, 103, 414, 423, 590, 890, 891, 1049, 1069, 1309, 1310, 1418, 1598]. Если гесперидин, рутин и некоторые другие фенолы лишь усиливают ингибиторное действие аскорбиновой кислоты, то катехины, по-видимому, действуют самостоятельно [98].

Что касается катехинов, то и капилляроукрепляющая, и антигиалуронидазная их активность выражены в большей степени, чем других фенолов. Этот факт косвенно свидетельствует об участии ингибирования гиалуронидазы в антигеморрагическом действии катехинов.

Отсутствие собственного антигиалуронидазного действия рутина и гесперидина (см. выше), возможно, регистрируется при недостаточной их концентрации (дозировка) в соответствующих экспериментах. С целью проверки этого обстоятельства, а также установления ингибиторной (по отношению к гиалуронидазе) способности натрийгаллата и галаскорбина и изучения различий в антигиалуронидазной активности при местном и общем действии фенолов были поставлены специальные эксперименты на мышах. Поскольку под влиянием гиалуронидазы, введенной внутрикожно, происходит гидролиз гиалуроновой кислоты основного вещества соединительной ткани, постольку облегчается распространение в коже раствора, содержащего гиалуронидазу. Если раствор окрашен, он занимает большую площадь, чем раствор без гиалуронидазы. Под влиянием этого фермента снижается и давление при внутрикожном введении раствора.

Р. Бринкман, Х. Ламбертс [952] предложили метод регистрации давления жидкости, вводимой в кожу крысы с постоянной скоростью, позволяющий регистрировать снижение внутрикожного давления (под влиянием лучевой или ферментативной деградации гиалуроновой кислоты) и защитный эффект противолучевых средств. Существенная роль в феномене распространения, в снижении внутрикожного давления принадлежит повышению проницаемости. Гиалуронидаза микроорганизмов облегчает их проникновение через тканевые и сосудистые барьеры.

Мы использовали феномен распространения для оценки антигиалуронидазной активности фенольных соединений. Эксперимент выполнен на 130 мышах. За двое суток до начала опыта производилась эпиляция кожи брюшка мышей. Животные с поврежденным эпидермисом исключались из опыта. В предварительном эксперименте

Влияние натрийгаллата (60,0 мг/кг внутривнутрино) на гиалуронидазный эффект

Препарат	Количество мышей	Диаметр		
		1 %-ного раствора		
		через 15 мин		
		$M \pm m$	t	P
Контроль	14	$8 \pm 0,3$	—	—
Натрийгаллат неокисленный	14	$8 \pm 0,5$	0	0
Контроль	15	$7 \pm 0,3$	—	—
Натрийгаллат окисленный	15	$7 \pm 0,4$	0	0

было показано, что на площади 15 см² кожа брюшка мышей (в этот опыт брались крупные животные, весом по 25—28 г) одинаково реагирует на введение гиалуронидазы с тушью. Внутривнутрино в объеме 0,1 мл вводили 1 %-ный раствор китайской туши на физиологическом растворе. При этом образовывался окрашенный кружок диаметром около 7—8 мм (при регистрации спустя 15 мин). В течение суток его размер несколько увеличивался, достигая в среднем 9 мм. Если на 1 %-ном растворе туши приготовить 0,05 %-ный раствор гиалуронидазы (300 ед/мл) и ввести 0,1 мл его в соседний участок кожи брюшка мыши, то диаметр окрашенного кружка возрастает почти вдвое, достигая 16—17 мм. Разница в размере окрашенных тушью участков кожи характеризует активность гиалуронидазы.

Для оценки антигиалуронидазной активности натрийгаллата был осуществлен следующий опыт. Сначала мышам внутривнутрино вводили раствор туши и в соседний, симметричный участок кожи — тушь с гиалуронидазой. Спустя 3 ч внутривнутрино вводили натрийгаллат в дозе 60 мг/кг. Через 30 мин после этого повторно внутривнутрино вводили тушь и раствор гиалуронидазы с тушью. Благодаря такой постановке опыта можно было судить о величине тканевой проницаемости (без гиалуронидазы и при ее действии) и о влиянии на нее натрийгаллата для каждого животного. Последний вводили двум группам мышей в неокисленной и оптимально окисленной форме. Результаты этого опыта суммированы в табл. 4. Внутривнутрино введение неокисленного натрийгаллата (60 мг/кг) не оказало достоверного влияния на гиалуронидазный эффект пространства. Предварительно окисленный препарат в этих же условиях, не изменив диаметра окрашенных одной тушью кружков, достоверно уменьшил эффект гиалуронидазы. Прирост окрашенной площади, обусловленный действием фермента, в присутствии введенного внутривнутрино натрийгаллата уменьшался почти вдвое. Таким образом, можно считать доказанной антигиалуронидазную активность натрийгаллата и связь ее с присутствием в препарате продуктов окисления.

Таблица 4

распространения в коже мышей

окрашенного кружка, мм, после внутрикожного введения 0,1 мл

туши			0,05%-ного раствора гиалуронидазы в 1%-ном растворе туши					
через 24 ч			через 15 мин			через 24 ч		
$M \pm m$	t	P	$M \pm m$	t	P	$M \pm m$	t	P
$9 \pm 0,6$	—	—	$17 \pm 0,6$	—	—	$16 \pm 0,4$	—	—
$9 \pm 0,2$	0	0	$16,5 \pm 0,6$	0	0	$16 \pm 0,4$	0	0
$6 \pm 0,3$	—	—	$17 \pm 0,4$	—	—	$16 \pm 0,6$	—	—
$7 \pm 0,2$	0	0	$13,5 \pm 0,4$	5,7	$< 0,05$	$13 \pm 0,5$	4,1	$< 0,0$

Аналогичные данные были получены и при местном применении натрийгаллата, добавляемого из расчета 6 мг/мл к раствору гиалуронидазы (0,025%) с тушью (0,5%). В этих условиях внутрикожное введение раствора гиалуронидазы, не содержащего натрийгаллата, 20 мышам обусловило появление окрашенных кружков диаметром $11,7 \pm 0,6$ мм. Через 24 ч диаметр уменьшился до $8,7 \pm 0,4$ мм. Добавление к раствору гиалуронидазы неокисленного натрийгаллата не повлияло на активность фермента (диаметр составил $11,0 \pm 0,5$ мм через 15 мин и $8,9 \pm 0,3$ мм через 24 ч). Предварительно окисленный натрийгаллат в этих же условиях достоверно снизил площадь окрашенного пятна ($9,0 \pm 0,5$ мм и $6,0 \pm 0,3$ мм соответственно; t равняется 4,1 и 5,4; $P < 0,05$). Таким образом, как при местном, так и при общем введении предварительно окисленный натрийгаллат достоверно ослабляет эффект распространения, вызванный инъекцией гиалуронидазы в кожу.

Характерно, что при внутрикожном поступлении физиологического раствора, туши и т. п. в месте введения обнаруживается так называемая лимонная корка — пятно, где введенная под давлением жидкость сохраняется некоторое время, до рассасывания. При инъекции раствора гиалуронидазы феномен «лимонной корки» отсутствует, очевидно, из-за быстрого распространения введенной жидкости. Неокисленный галлат ничего в этом отношении не изменяет. При введении же окисленного препарата, как и других фенолов, феномен «лимонной корки» вновь наблюдается, что косвенно характеризует антигиалуронидазную активность препарата.

Сравнительную оценку антигиалуронидазного эффекта различных фенольных веществ мы стремились произвести таким образом, чтобы избежать влияния индивидуальных различий проницаемости. Исследованные фенольные препараты добавлялись из расчета 6 мг/мл к раствору, содержащему 0,5% туши и 0,025% гиалуронидазы, и вводили по 0,1 мл внутрикожно каждой из 48 подопытных мышей в соответствующий участок кожи брюшка (табл. 5).

Полученные результаты свидетельствуют об антигиалуронидазной активности всех исследованных соединений. По возрастанию активности их можно расположить в следующем порядке: рутин, натрийгаллат, галаскорбин, танин и комплекс катехинов. Особенно высокой активностью обладает препарат катехинов чайного растения, широко применяемый в лечебной практике в качестве Р-витаминного препарата. Антигиалуронидазная активность натрийгаллата выражена значительно слабее, хотя и вполне достоверна.

Повышение сосудистой проницаемости сопровождается такими морфологическими сдвигами, как деструктивные изменения стенок капилляров, артериол, выход белка из кровяного русла в ткани,

Таблица 5

Влияние натрийгаллата и других фенольных соединений (6 мг/мл внутривенно) на гиалуронидазный эффект распространения в коже мышей

Препарат	Диаметр окрашенного кружка (мм) после внутривенного введения 0,1 мл 0,025 %-ного раствора гиалуронидазы на 0,5 %-ном растворе туши					
	через 15 мин			через 24 ч		
	$M \pm m$	t	P	$M \pm m$	t	P
Контроль	$9 \pm 0,3$	—	—	$8 \pm 0,3$	—	—
Рутин	$8 \pm 0,2$	2,5	$< 0,05$	$7,6 \pm 0,2$	1,0	$> 0,05$
Натрийгаллат	$8 \pm 0,3$	2,5	$< 0,05$	$7,5 \pm 0,2$	1,2	$> 0,05$
Катехины	$5 \pm 0,2$	10,0	$< 0,01$	$5 \pm 0,2$	7,5	$< 0,05$
Галаскорбин	$7 \pm 0,3$	5,0	$< 0,05$	$6,4 \pm 0,2$	4,0	$< 0,05$
Танин медицинский	$6 \pm 0,3$	7,5	$< 0,05$	$6 \pm 0,2$	5,0	$< 0,05$

гистохимические изменения аргирофильных волокон основного вещества (нарушение их импрегнации) и т. п. [485, 775].

Способность растительных фенольных соединений уменьшать проницаемость сосудисто-тканевых барьеров и клеточных мембран обусловлена не только ингибированием эндогенных или экзогенных гиалуронидаз. Она представляет собой результирующую нескольких механизмов. В их числе — прямое уплотняющее действие фенолов на клеточные и сосудистые мембраны, на основное вещество соединительной ткани [590, 1294]. Наконец, нельзя исключить и влияния на проницаемость гипотензивного эффекта биофлавоноидов, снижения при их введении фильтрационного давления в капиллярах в результате замедленного продвижения крови по сосудам [927, 1541].

Перечисленные механизмы обусловлены непосредственным действием растительных фенолов на соответствующие структуры и функции организма. Наряду с ними существуют и пути опосредованного влияния фенолов на проницаемость, связанные со стабилизацией ими аскорбиновой кислоты [755, 756] и адреналина [771, 1268, 1293, 1294]. Некоторые авторы [1284] вообще отрицают наличие у растительных фенолов собственной биологической активности, придают решающее значение усилению ими физиологических эффектов ас-

корбиновой кислоты. Ж. Парро даже предложил для биофлавоноидов термин «витамин С₂». Подробно взаимосвязь растительных фенолов с аскорбиновой кислотой и пирокатехинаминами рассматривается в гл. 10. Пока же отметим, что авитаминоз С (цинга, скорбут) сопровождается синдромом кровоточивости и что способность аскорбиновой кислоты повышать функцию сосудисто-тканевых барьеров, стимулировать биосинтез коллагена несомненна [1545]; а эти механизмы наряду с ингибированием гиалуронидазы [423] обеспечивают снижение проницаемости капиллярной стенки. Способность адреналина и продуктов его метаболизма, прежде всего адренохрома, уменьшать проницаемость и увеличивать прочность капилляров также доказана [1294]. Таким образом, реальность не прямых механизмов воздействия фенолов на проницаемость сосудов следует признать, хотя относительная роль отдельных механизмов в суммарном эффекте пока неясна.

Существует значительное количество различных методов изучения проницаемости клеточных мембран и сосудисто-тканевых барьеров [42, 522—526]. Простейший из них — так называемая проба Мак-Клюра — Олдрича — состоит в регистрации скорости рассасывания, резорбции микроотека кожи, вызванного внутрикожным введением 0,2 мл 0,9%-ного раствора хлористого натрия или флуоресцеина. По данным И. А. Ойвина [523], скорость рассасывания в этом случае действительно обусловлена величиной капиллярной проницаемости, в том числе у людей. Описанная выше методика, предложенная Р. Бринкманом и Х. Ламбертсом [952], может рассматриваться как усовершенствованная проба Мак-Клюра — Олдрича, максимально освобожденная от элемента субъективизма.

В качестве показателей проницаемости сосудисто-тканевых барьеров используют обычно скорость прохождения через барьер (выхода из крови в ткань соответствующего органа) тех или иных химических соединений. Наиболее точные данные получают в том случае, если вещество-индикатор, способное проходить сквозь барьер при повышенной проницаемости последнего, обладает минимальным сродством к тканям организма, не вовлекается в его обмен. Весьма важно также, чтобы выход и накопление индикатора легко и удобно регистрировались объективно.

В качестве индикаторов в исследованиях по влиянию растительных фенольных соединений на проницаемость гисто-гематических барьеров применялись флуоресцеин, накопление которого регистрируется по люминесценции (см. [590, 591]), радиоактивные изотопы, чаще всего Р³² [88, 305, 580], I¹³¹ [305], Рo²¹⁰ [257], Са⁴⁵ [565], Na²⁴ [634], витальные красители типа трипанового синего [370, 414, 690, 1428], синего Эванса [777, 778], конго красного [526], а также акрихин [717] и т. п. Для обнаружения влияния флавоноидов на проницаемость в ряде экспериментальных методов применяли модели искусственного местного усиления проницаемости с помощью ксилола, брадикинина, гистамина, скипидара, хлороформа, гепарина, яичного альбумина, а также термического фактора и т. п.

Распределение сульфацила натрия в крови и органах интактных животных после

Вариант опыта	Количество животных	Коэффициент		
		Селезенка : кровь		
		$M \pm m$	t	P

Крысы (облучение в дозе 750 p)

Контроль	20	$0,096 \pm 0,22$	—	—
Облучение	24	$0,132 \pm 0,025$	1,1	$> 0,05$
Облучение + натрийгаллат	30	$0,116 \pm 0,036$	0,37	$> 0,1$

Морские свинки (облучение в дозе 550—600 p)

Контроль	10	$0,238 \pm 0,056$	—	—
Облучение	10	$0,466 \pm 0,090$	2,15	$< 0,05$
Облучение + натрийгаллат	10	$0,154 \pm 0,060$	2,86	$< 0,05$

* В этих сериях экспериментов достоверность отличия исчислялась по отношению

[488, 834, 1174, 1349, 1521]. Впрочем, эти экспериментальные данные, вероятно, следует оценивать как проявление противовоспалительного действия фенольных соединений, более подробно рассматриваемого далее.

Влияние фенолов на проницаемость клеточных мембран исследовалось в эксперименте со взвесью эритроцитов, причем регистрировался выход ионов K^+ из клеток [1204].

При сравнительной оценке методов исследования сосудистой проницаемости следует признать наиболее адекватными изотопные методы [305], методики, основанные на введении синего Эванса [525, 526], а также методы регистрации проницаемости гемато-офтальмического барьера [24, 25]. Правда, следует иметь в виду, что применение радиофосфора P^{32} в качестве изотопной метки имеет свои недостатки, так как фосфор может вовлекаться в тканевые обменные процессы.

Гемато-офтальмический барьер, как и гемато-энцефалический, существенно отличается от других барьеров в организме более строгой специализацией и избирательностью [279, 785, 786]. Тем не менее проницаемость гемато-офтальмического барьера довольно часто используется в экспериментах с исследованием «Р-витаминного» действия фенольных соединений [24, 25] ввиду практического удобства постановки соответствующих экспериментов и точности количественного учета результатов.

Проницаемость гемато-энцефалического барьера наиболее подробно изучена в исследованиях Л. С. Штерн и ее школы [590, 591, 785—787]. Эффектную постановку эксперимента осуществили В. Келантеи, И. Фельдс [1251]. В норме введение антибиотиков в организм не приводит к их появлению в спинномозговой жидкости. После внутривенного введения гиалуронидазы (200—400 ед/кг)

Таблица 6

облучения и пострadiационного введения натрийгаллата (300,0 мг/кг)

распределения сульфацила натрия между кровью и органами

Кишечник : кровь			Печень : кровь		
$M \pm m$	t	P	$M \pm m$	t	P
$0,379 \pm 0,110$	—	—	$0,111 \pm 0,19$	—	—
$0,482 \pm 0,019$	0,92	$> 0,05$	$0,103 \pm 0,016$	0,3	$> 0,1$
$0,488 \pm 0,105$	0,06	$> 0,1$	$0,125 \pm 0,019$	0,88	$> 0,05$
$0,410 \pm 0,145$	—	—	$0,138 \pm 0,027$	—	—
$1,088 \pm 0,280$	2,14	$< 0,05$	$0,107 \pm 0,026$	0,9	$> 0,05$
$0,385 \pm 0,100$	2,34	$< 0,05$	$0,114 \pm 0,090$	0,08	$> 0,1$

эффекту облучения.

антибиотики были обнаружены в ликворе. Рутин (10—50 мг/кг) устранял этот эффект.

При попытке исследования проницаемости гемато-паренхиматозных барьеров внутренних органов (печени, селезенки, кишечника) мы остановились на методике Тимофеевой, связанной с определением скорости поступления из крови в органы сульфацила натрия [598—600, 648] и основанной на его реакции с ацетилированной Н-кислотой. Образующийся при этом окрашенный продукт определяется колориметрически. Показателем сосудистой проницаемости служил коэффициент распределения сульфацила натрия между кровью и органами (селезенкой, печенью, кишечником). С целью повышения проницаемости гемато-паренхиматозных барьеров крыс облучали в дозе 750 р, свинok — в дозе 550—600 р. Сосудистую проницаемость определяли на 7—10-е сутки после облучения, т. е. в период развития геморрагического синдрома. Сульфацил натрия вводили орально, через зонд, в 10%-ном водном растворе (50 мг/кг). Через 25 мин животных декапитировали.

После осаждения белков фильтраты крови и органов подвергают действию нитрита натрия и соляной кислоты с целью диазотирования сульфацила натрия. С 0,2%-ной ацетилированной Н-кислотой образуется розовое окрашивание. Через 15—20 мин раствор колориметрируют. Эта часть экспериментов выполнена на 74 лабораторных крысах весом по 140—160 г и 30 морских свинках весом по 350—500 г. Мы основывались на данных А. В. Смирновой и И. С. Рудаковой [598, 600, 648], которые в опыте на крысах получили достоверное увеличение проницаемости под влиянием облучения и исследовали антигеморрагическую эффективность некоторых производных эскулетина. Полученные нами результаты (табл. 6) показали, что облучение крыс в летальной дозе 750 р, вызвав тяжелую

форму лучевого поражения, тем не менее существенно не увеличило сосудистой проницаемости. С этим, очевидно, и связана слабая выраженность геморрагического синдрома у крыс и мышей. Естественно, что на таком фоне защитный эффект натрийгаллата также был несущественным.

Чтобы получить более четкие данные, мы использовали морских свинок, у которых лучевая болезнь всегда сопровождается ярко выраженным геморрагическим синдромом. Под влиянием радиации в летальной дозе было получено значительное и вполне достоверное увеличение проницаемости гемато-паренхиматозных барьеров радиочувствительных органов свинок — селезенки и кишечника. В этих условиях пострадиационное введение натрийгаллата (в дозе 300 мг/кг) вызвало достоверное снижение проницаемости гемато-паренхиматозных барьеров селезенки и кишечника, повышенной вследствие облучения, фактически восстановив нарушенную проницаемость до нормы. Эти данные позволяют считать, что уплотняющая мембраны и барьеры активность галлатов (и, вероятно, других фенольных веществ) в полной мере проявляется в условиях лучевого геморрагического синдрома и может играть положительную роль в механизме противолучевого действия этих веществ. Изложенные выше данные об антигиалуронидазной активности натрийгаллата и других фенолов — уплотняющем действии их на стенку легочных сосудов в условиях баротравмы — подтверждают это заключение.

Мы не можем, к сожалению, количественно оценить вклад механизма снижения проницаемости и повышения прочности сосудисто-тканевых барьеров в суммарный противолучевой эффект фенолов. Однако эти данные дают, как нам кажется, основание утверждать, что такой вклад существует реально, способствуя повышению выживаемости летально облученных животных.

Уплотняющее действие растительных фенолов на тканевые и сосудистые мембраны и снижение проницаемости обуславливают их так называемый депонирующий эффект — способность замедлять всасывание совместно введенных (подкожно или внутримышечно) и быстро всасывающихся препаратов — адреналина, прокаина, трипсина, антибиотиков и др. [1418].

«Р-витаминное» — капилляроукрепляющее и снижающее проницаемость гемато-паренхиматозных барьеров — действие растительных фенольных веществ лежит в основе многих фармакологических, профилактических и лечебных эффектов этих соединений (противовоспалительного, десенсибилизирующего, в известной мере противолучевого и противоопухолевого, нормализующего действия при ожогах и отморожениях и т. п.), более подробно рассматриваемых в последующих главах.

Независимо от того, является ли физиологическое действие растительных фенольных веществ на организм млекопитающих витаминным по своей природе или нет (этот вопрос остается все еще открытым), их постоянное поступление с растительной пищей, оче-

видно, необходимо. Недостаток фенольных веществ в пище при ограниченном потреблении фруктов, ягод, плодов, овощей, по-видимому, является основной причиной сезонного (конец зимы — весна) снижения резистентности капилляров у жителей умеренного и холодного климатических поясов [377, 466, 636, 1538]. Длительное отсутствие фенольных веществ в пище — важный компонент синдрома кровоточивости при скорбуте (цинге), не устраняемый даже большими дозами аскорбиновой кислоты; обоснованным является поэтому представление о скорбуте как о комбинированном С- и Р-авитаминозе [755, 756]. Наконец, относительный недостаток биологически активных растительных фенолов, в известной мере обусловленный повышением потребности в них, частично объясняет повышенную хрупкость капилляров при беременности, тяжелой физической работе, инфекционных и неинфекционных заболеваниях.

ТОКСИКОЛОГИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Широта распространения в растительном мире и высокое содержание в съедобных растительных продуктах сами по себе свидетельствуют о низкой токсичности, даже безвредности большинства природных фенольных соединений. Поступая в организм тра-

воядных животных и человека оральным путем, длительно и нередко в значительном количестве, они, как правило, не вызывают никаких видимых нарушений и вредных последствий. Растительные фенолы, высокотоксичные для млекопитающих, встречаются довольно редко и они содержатся в немногих видах растений, не употребляемых животными в пищу, либо в несъедобных частях растений [1665].

Простые фенолы обладают более высокой токсичностью. В процессе синтеза на базе природных фенольных соединений антиоксидантов для использования в качестве стабилизаторов

Таблица 7
Токсичность фенола и его метильных производных в условиях однократной ингаляции в сочетании с нанесением на кожу [696]

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	
	мыши	крысы
Фенол	436	—
о-Крезол	344	1470
м-Крезол	828	2010
п-Крезол	344	1460
2,4-ксиленол (диметилфенол)	809	3200
2,5-ксиленол	1140	1270
2,6-ксиленол	980	1750
3,4-ксиленол	948	1620
3,5-ксиленол	836	1915

пластмасс, каучуков, резин, моторных топлив и т. п. — пространственно затрудненных фенолов и т. п. — нередко синтезируются и относительно более токсичные соединения. Знание особенностей их токсикологии приобретает существенно важное значение с позиций гигиены труда рабочих химической промышленности.

Простые фенолы обладают местнораздражающим и общетоксическим действием. Так, ЛД₅₀ фенола при введении в вену уха кролика составляет 1,8 г/кг [725], а ЛД₅₀ пирокатехина, гидрохинона, резорцина при внутрибрюшинном введении мышам — 175, 175 и 215 мг/кг соответственно, однако уже дозы этих препаратов 100, 100 и 150 мг/кг вызывают у мышей гиперкинез и тремор мускулатуры [562]. При введении 2,3-диоксibenзойной кислоты мышам ЛД₅₀ составляет 2,56 г/кг [564]. Но простые фенолы встречаются в растительных тканях в свободном состоянии сравнительно редко.

В табл. 7 приведены величины ЛД₅₀ для крыс и мышей при нанесении на кожу и ингаляции фенола, моно- и диметилфенолов.

Ингаляция паров этих соединений сама по себе картины острого отравления не дает. Лишь в комбинации с проникновением через кожу вдыхание паров фенолов приводит к острому отравлению. Введение второй метильной группы в молекулу крезол изменяет характер токсического действия: вместо сильного двигательного возбуждения, характерного для отравления фенолом и крезолами, наблюдается угнетение двигательных центров по типу наркотического состояния [696].

Токсичность пространственно затрудненных диалкил-фенолов существенно ниже, чем их незамещенных аналогов [267]. Такие антиоксиданты резин, как 4,4'-диоксидифенилсульфид и 3,5-дитрет-бутил-4-оксибензил (метильный эфир) при однократном введении в желудок крысы практически нетоксичны (LD_{50} составляет соответственно 7500 и 10 000 мг/кг.) Местнораздражающее (на кожу и слизистые оболочки глаз) действие выражено слабо [658], что и послужило основанием для применения обоих препаратов в резиновой промышленности. Практически нетоксичен также бисфенол А (2,2-диоксифенилпропан). Экранирование его гидроксильных групп снижает токсичность еще больше [659].

В целом токсичность пространственно затрудненных фенолов невелика и еще более снижается при увеличении молекулярного веса (т. е. при удлинении алкилов) и увеличении количества гидроксильных групп: ди- и полифенолы в несколько раз менее токсичны, чем монофенолы. Последние проявляют склонность к кумуляции, тогда как ди- и полифенолы практически не кумулируют [329].

В итоге всесторонних экспериментальных исследований (А. Я. Бройтман и др., цит. по [329]) разрешены к применению в качестве стабилизаторов полимерных материалов, предназначенных для контакта с пищевыми продуктами, для водоснабжения, для изготовления детских игрушек, практически нетоксичные пространственно затрудненные фенолы: 2,2-метилен-бис-(4-метил-6-трет-бутилфенол), 2,2-тио-бис-(4-метил-6-фенилэтилфенол) и 2,6-диизоборнил-4-метилфенол.

Пространственно затрудненные производные гидрохинона — 2,5-ди-трет-бутилгидрохинон и 2,5-ди-трет-амилгидрохинон, а также 2,6-ди-трет-бутил-*n*-крезол — реагируют с тиоловыми группами белков и тем самым ингибируют активность ряда ферментов, особенно липоксидазы. При этом нарушается обмен жирных кислот и возрастает содержание холестерина и фосфолипидов в сыворотке крови [329, 484]. При длительном хроническом поступлении в организм эти препараты могут вызвать развитие органических изменений в печени и почках (табл. 8).

Наибольшей токсичностью из числа изученных пространственно затрудненных фенолов, по-видимому, отличаются 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (ионол) и 2,4,6-три-трет-бутилфенол (алкофен Б). В результате ингаляции ионола (0,01 мг/л в течение 3,5 месяцев) отмечалось снижение веса тела крыс, изменение порога нервно-мышечного возбуждения, снижение количества эритроцитов в

периферической крови и аскорбиновой кислоты в надпочечниках. В легких, печени и почках отмечались отчетливые патоморфологические изменения. Близкий к иону *n*-третбутилфенол в производственных условиях у работающих с ним лиц вызывает новое заболевание — профессиональный дерматоз (витилигоподобный). Заболевание воспроизводится и в экспериментальных условиях. При внутримышечном введении мышам в дозе 7,5 мг/кг после 3—5 дней введения развивается влажный дерматит. После отторжения корок наблюда-

Таблица 8

Токсичность пространственно затрудненных фенолов в условиях однократного орального введения мышам [329]

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	Разряд токсичности
2,2'-тио-бис-(6-кумилметил-фенол)	> 5000	Малотоксичен, гр. V
бис-(3-трет-бутил-2-окси-5-хлор)-дифенилсульфид	3500	Умеренно токсичен, гр. IV Б
бис-(5-метил-3-трет-бутил-2-оксифенил)-мета	4150	То же
2,5-ди-трет-амилгидрохинон	2200	» »
2,5-ди-трет-бутилгидрохинон	4300	» »
5,5-сульфонил-бис-силицилат	2650	» »
2,2'-метилен-бис-(6-метилцикло-гексил)-4-метилфенол	> 6000	Малотоксичен, гр. IV Б
Пара-трет-октилфенол	3210	Умеренно токсичен, гр. IV Б
бис-(2-метил-5-трет-бутил-4-оксифенил)-сульфид	3200	То же

ется сначала гиперпигментация (у белых мышей отрастает черная шерсть в месте введения препарата), а после 21-го дня введения — поседение шерсти и депигментация кожи, сохраняющиеся в течение двух лет [36, 37]. У собак при введении препарата также развивается депигментация. Один из путей детоксикации *n*-трет-бутилфенола в организме — образование парных соединений с серной кислотой. В моче рабочих, занятых в производстве препарата, повышается содержание органических сульфатов.

Другая обширная группа соединений, широко применяющихся в химической промышленности (в частности, в анилино-красочном производстве), — это бензо- и нафтохиноны (табл. 9). Раздражающее действие *n*-бензохинона и 1,4-нафтохинона на дыхательные пути начинает проявляться при концентрации в воздухе порядка 0,4 мг/м³. Отравление в эксперименте на мышах и крысах проявляется в двигательном беспокойстве, сменяющемся адинамией, поверхностным дыханием, угнетением звуковых и болевых рефлексов. Смерть наступает в течение 1—2 суток после затравки. При подостром и хроническом отравлении наиболее характерны изменения крови: анемия, метгемоглобинемия, увеличение объемного веса селезенки, гемосидероз, снижение количества тиоловых групп в

сыворотке крови. В печени и почках отмечаются явления паренхиматозной дистрофии [407].

В производственных условиях у рабочих развиваются дерматиты, начальная форма витилигоподобных изменений, склонность к гипохромной анемии.

Известную опасность в производственных условиях может представить также β -нафтол. Наряду с проникновением через дыхательные пути с производственной пылью он сравнительно легко про-

Таблица 9

Токсичность бензохинонов и нафтохинонов в условиях однократного введения [407]

Соединение	Животное	Путь введения	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₁₀₀ , мг/кг
п-Бензохинон	Крысы	Подкожно	296	450
Гидрохинон	Собаки	Оральнo	299	—
	Кошки	»	42—86	—
	Крысы	»	720	—
	Мыши	»	340	—
Тетрагидрохинон	Крысы	»	3319	—
п-Хинондиоксим	Крысы	»	15—42	—
1,4-нафтохинон	Свинки	»	400	—
	Крысы	»	190	—
	Крысы	Подкожно	202	250
	Крысы	Внутрибрюшинно	—	10

никает и через неповрежденную кожу. Оказывает влияние на функцию печени и особенно почек, влияет на состав периферической крови и снижает содержание в ней тиоловых групп. При длительном введении возможен канцерогенный эффект [575]. Выводится с мочой, на 37% в свободном состоянии, остальное количество — в виде конъюгатов — сульфатов и глюкуронидов [1198].

При хроническом отравлении антрахиноном и его диаминопроизводными (в течение 30 дней, в дозе, составляющей 20% ЛД₅₀) наблюдаются признаки поражения печени, почек и анемия гиперрегенераторного типа [184]. Эти препараты также относят к малотоксичным соединениям.

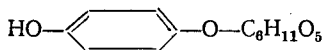
Для кумаринов и фурукумаринов характерна относительно высокая токсичность [1575]. Выделенные из душистого клевера и белого донника 4-оксикумарин и дикумарин обладают антикоагулянтной активностью, что иногда служит причиной кровоточивости и даже гибели питающегося этими растениями скота [391, 1665]. Содержание в сухом клеверном сене даже 0,0026% дикумарина может дать летальный эффект [1665]. Антикоагулянтная активность дикумарина обусловлена блокадой образования в печени протромбина и фактора VIII свертывания крови [579]. Антикоагулянтные свойства дикумарина и других кумариновых производных широко используются в клинике при лечении тромбозов. В эксперименте

на крысах введение оксикумарина (3 мг/кг) приводит к возникновению кровоизлияний. ЛД₅₀ кумахлора у крыс равна 1200 мг/кг, однако для собак доза 20 мг/кг уже является смертельной [1550]. Кумарин остхол и фурукумарин геракленин обладают гипотензивным действием. ЛД₅₀ при внутривенном введении мышам равна соответственно 102 и 321 мг/кг [9].

Ряд кумаринов обладает инсектицидными свойствами: фосфорные эфиры умбиллиферона, 4-фенилпроизводные кумарина маммеизин, маммеигин и синтетические 3- и 4-фенилкумарины [391]. Ядовиты для рыб и моллюсков кумарин и фурукумарины бергаптен, императорин, ксантотоксин, пеucedанин и др. Летальная доза кумарина для овец составляет 5, для собак — 0,6—0,8 г/кг [391]. Дикумарин, варфарин и другие препараты используются в качестве ядов для грызунов [579, 1222]. Кумарин является наркотиком для кроликов, седативным и гипнотическим средством для собак, лошадей [1665] и мышей [391]. Действующим началом наркотиков гашиша и марихуаны является вещество фенольной природы тетрагидроканнабинол [1665].

Фотодинамическая активность фурукумаринов ряда псоралена и ангелицина (рассматриваемая более подробно в следующей главе) может стать причиной ожогов кожи. В тропических и субтропических странах употребление в пищу домашним скотом растений *Nyctaginia*, листья которых содержат сложный фенол гиперин, нередко приводит к кожным поражениям [579]. При соприкосновении незагоревших участков кожи человека с фурукумаридами и содержащими их растительными экстрактами (бергамотовое масло) или синтетическими препаратами, а также при поступлении фурукумаринов внутрь могут возникнуть поражения кожи — фитофотодерматиты [1279], ожоги и даже некрозы при воздействии солнечного света и УФ-излучения искусственных источников [579].

Из числа токсичных фенольных соединений сравнительно простой структуры следует упомянуть арбутин и флоридзин. Моноглюкозид гидрохинона арбутин, распространенный среди некоторых видов семейства Ericaceae,



обладает диуретическим действием, а при внутривенном введении вызывает глюкозурию. Флоридзин и его агликон флоретин содержатся в коре корней яблони, груши, сливы, вишни. Специфический токсический эффект флоридзина — способность вызывать глюкозурию («флоридзиновый диабет») [293а].

Считают, что флоридзин облегчает потерю глюкозы через почки [1665], препятствуя реабсорбции глюкозы в почечных канальцах и нарушая окислительное фосфорилирование в их клетках [703].

В слизистой оболочке кишечника содержится фермент гидролаза флоридзина, расщепляющий последний на агликон флоретин и глюкозу. В почках этот фермент отсутствует [1043]. По-видимому, в

клеточных мембранах флоридзин конкурирует с молекулами-переносчиками, участвующими в транспорте глюкозы [579, 1137], обладая родством к определенным участкам мембраны [833, 1137, 1546]. В препаратах микросом мозга крысы флоридзин и флоретин стимулировали фосфатазную и ингибировали Na^+ - и K^+ -зависимую АТФ-фазную активность [1501]; ингибирование последнего фермента

Таблица 10

Токсичность флавоноидных соединений в условиях однократного орального введения

Препарат	Доза, г/кг	Вид млекопитающих	Токсичность	Источник
Апигенин	1	Мыши	Отсутствует	[1229]
Гесперетин	0,1	Человек	»	[999]
Гесперидин метилхалкон	До 15	»	»	[1309]
Госсипол	0,2—0,5	Мыши	»	[999]
Комплекс катехинов	*	»	$\text{LD}_{50} = 1350 \text{ мг/кг}$	[220]
Кверцетин	0,2—0,5	»	»	[999]
	5—10	»	»	[721]
Ксанторамнетин	0,2—0,5	»	»	[999]
Оксифлаванон	$2 \times 0,2$	Крысы	Высокая	[1095]
Рутин	0,2—0,5	»	»	[999]
Рутингексаметилен-тетрамин	0,2—0,5	»	»	[999]
Рутинметилглюкамин	0,2—0,5	»	»	[999]
Рутиннатрийфталат	0,2—0,5	»	»	[999]
Рутиннатрийсукцинат	0,2—0,5	»	»	[999]
Флавокат кальция	0,2—0,5	Мыши	Отсутствует	[999]
	0,1	Человек	»	[999]
Цитрин	0,2—0,5	Мыши	»	[999]
	0,1	Человек	»	[999]

* Указана LD_{50} .

отмечено и в микросомах почки свиньи; метилирование оксигруппы в 4 положении устраняет ингибиторный эффект [1183]. По-видимому, в задержке всасывания глюкозы в кишечнике существенную роль играет флоретин [1044]; и агликон, и гликозид ингибируют активность трегалазы слизистой оболочки кишечника [1280]. Есть основания думать, что флоридзин стимулирует также гликогенолиз в клетках печени и тем самым, в сочетании с блокадой транспорта глюкозы, вызывает обеднение печени гликогеном [888]. Флоридзин воздействует также на функцию купферовских клеток печени [1358].

Специальные исследования растительных флавоноидов в условиях однократного и длительного орального введения подтвердили их низкую токсичность (табл. 10, 11). Лишь кверцетин-6'-сульфонат (500 мг/кг) вызывает у крыс при введении натошак явления диареи; после еды этот эффект отсутствует [1000]. 7-Оксифлаванон, введенный дважды в день, в суммарной дозе 400 мг на крысу, вызывает острый гастрит с поражением печени, вплоть до некроза.

Токсичность флавоноидных соединений в условиях многократного введения

Таблица 11

Препарат	Доза в сутки	Путь введения	Длительность введения	Вид лако-питающих	Токсичность	Источники
Апигенин	50 мг/кг	Орально	5 недель	Крысы	Отсутствует	[1229]
Витексин-4'-рамнозид	20 мг/кг	Внутривенно	13 дней	»	»	[1924]
Гесперидин	1% к рациону	Орально	200 дней	»	»	[1677]
Гиперин	20 мг/кг	Внутривенно	13 дней	»	»	[1924]
Госипол	0,1—0,5% к рациону	Орально	200—400 дней	»	»	[1050]
Комплекс катехинов	50 мг/кг	Внутривенно	2—4 недели	Кролики	Снижение артериального давления на 15—20 мм рт.ст. во время введения	[370]
Кверцетин	1% к жиру пищи	Орально	410 дней	Крысы	То же	[836]
Кверцитрин	500 мг/кг	»	3 недели	»	»	[779]
Ксанторамнетин	1% к жиру пищи	»	410 дней	»	»	[719]
Нарингин	50—100 мг/кг	Подкожно	2 недели	Свинки	Отсутствует	[1000]
Рутин	1% к рациону	Орально	200 дней	Крысы	»	[1677]
	1% к рациону	»	Без ограничения времени	»	»	[1000]
	200—400	»	4 месяца	Мыши	Отсутствует	[1147]
	50—100	»	4 месяца	Кролики	»	[1147]
	300—500	»	Свыше 2 недель	Собаки	»	[1193]
	6—2,25 г	»	7 недель	Человек	»	[1489]
	10-3 мг/кг	Внутривенно	Длительно	Свинки	»	[1000]
	25-2 мг/кг	»	»	»	»	[1000]
	100—150	»	»	»	»	[1000]
2 3,4-триоксихалкон	1% к жиру пищи	»	»	Крысы	Потеря веса через неделю	[1000]
Цитрин (CVP)	0,1—0,5% к рациону	»	200—400 дней	»	Отсутствует	[1000]
Эскуламин	50 мг/кг	»	3 недели	»	»	[600]
Флаванон	100 мг/кг	Орально	1—2 недели	»	Гибель 50% крыс	[1032]
	200 мг/кг	»	»	»	Гибель 90% крыс	[1032]

Даже при длительном (в течение 1—2 лет) введении крысам рутина, кверцетина, кверцитрина и других флавоноидов с пищей (до 1% к рациону) не наблюдалось ни задержки прироста веса, ни потери аппетита, ни изменений со стороны крови и внутренних органов. Точная величина острой и хронической токсичности флавоноидов в большинстве случаев вообще не установлена [1665].

Замещение свободных гидроксильных групп атомами галоидов, введение нитрогрупп, метильных и ацетильных групп существенно

Таблица 12

Токсичность флавоноидных соединений в условиях парентерального введения

Препарат	Доза, мг/кг	Путь введения	Животные	Токсичность	Источник
Апигенин	100	Внутривенно	Мыши	Отсутствует	[1229]
	250	»	»	»	[1188]
Витексин-4'- рамнозид	100	»	»	»	[926]
	500	»	»	»	[926]
Гиперин	100	»	»	»	[926]
	500	»	Свинки	»	[926]
Госсипол	100	Внутрибрюшинно	»	»	[1000]
(+)-Катехин	10—50	»	»	»	[1000]
Комплекс катехинов	800	Подкожно	Мыши	»	[226]
	50—500	»	Крысы	»	[226]
	30—50	Внутривенно	Кролики	»	[226]
	0,1—50	»	Кошки	Кратковременная депрессивная реакция	[370]
Кверцетин	10—50	Внутрибрюшинно	»	»	
Кверцетин-6- сульфонат	100	Внутривенно	Мыши	Гибель зависит от скорости вливания	[926]
	100	»	Крысы		
	100	»	Кролики		
	100	»	Свинки		
Кверцитрин	10—50	Внутрибрюшинно	Свинки	Отсутствует	[1000]
Пеларгонин	До 50	Подкожно	Крысы	»	[1019]
	10—20	Внутрибрюшинно	Кролики	»	[926]
	500	Подкожно	Свинки	»	[926]
	30—50	Внутривенно	Крысы	»	[1677]
	30—40	»	Свинки	»	[1677]
	100—200	»	Кролики	»	[1677]
	500	Подкожно	Свинки	»	[1310]
	10—100	Внутрибрюшинно	»	»	[1000]
2'-3,4-триоксигалкон	1000	Внутривенно	Собаки	Отсутствует	[1125]
Цитрин	50—100	»	Свинки	Гибель	[926]
	50	Внутрибрюшинно	»	Отсутствует	[1000]
Эскуламин *		Подкожно	Мыши	ЛД ₅₀ = 2275 мг/кг	[600]

увеличивают токсичность флавоноидов [926, 935]. Некоторые нитрофенолы используются в качестве гербицидов [104]. Раскрытие γ -пиронового кольца (образование халконов) также повышает токсичность флавоноидов [1478]. Халконы и флавоны, высокотоксичные для насекомых, используются в качестве инсектицидов [1557]. В токсическом действии замещенных фенолов решающее значение приобретают величина константы ионизации и гидрофобные свойства молекул [1115]. Некоторые флавоноиды слаботоксичны для рыб [1665].

При парентеральном введении растительные флавоноиды также в большинстве случаев проявляют слабую токсичность (табл. 12). Единственное проявление токсичности некоторых флавоноидов в условиях внутривенного введения — кратковременная депрессорная реакция у собак. Метилхалкон гесперидина (300 мг внутривенно) вызывает у больных злокачественной гипертензией непродолжительное снижение давления [423]. Небольшой депрессорный эффект сопутствует внутривенному введению комплекса катехинов [370], галаскорбина [114].

Невысокая токсичность характерна и для суммарных флавоноидных препаратов растений: норичника Гроссгейма (LD_{50} при оральном введении мышам 555 мг/кг, при внутрибрюшинном — 323 мг/кг) [31], комплекса катехинов чайного растения (LD_{50} при подкожном введении мышам 1350 мг/кг) [226], флавоноидов солодки (LD_{50} при введении в вену кошкам 3,7 мг/кг) [520], лейкоантоцианидинов (LD_{50} при подкожном введении 445,7 мг/кг) и катехинов (4051,9 и 749,7 мг/кг) конского щавля [622], суммы флавоноидов молочая болотного (LD_{50} при внутрибрюшинном введении для мышей и крыс 315 и 325 мг/кг соответственно, LD_{100} — 1250 и 500 мг/кг, максимально переносимые дозы — 5 и 10 мг/кг соответственно) [637], тарана дубильного [603], герани [577] и т. п.

Эстрогенная активность изофлавонов генистеина, биоханина А, даидзеина и др. (см. гл. 5) — причина снижения плодовитости и спонтанных аборт у скота, пасшегося на лугах Австралии, богатых некоторыми видами клевера [909, 949].

Обзор токсикологии растительных фенольных соединений позволяет заключить, что подавляющее их большинство, и в частности все фенольные компоненты растительной пищи человека, практически нетоксичны. Поэтому ввиду наличия у растительных фенолов ценных биологических качеств их поступление в организм здоровых и больных людей целесообразно. Однако в связи с использованием некоторых фенольных соединений в качестве пищевых добавок проблема токсикологии фенолов приобрела новые аспекты.

Естественные красители растительного происхождения закономерно приходят на смену синтетическим пищевым красителям, обладающим некоторыми побочными эффектами и потенциально канцерогенно опасным. По мере сокращения количества синтетических красителей (ныне в пищевой промышленности используются только три красителя — амарант, тартразин и индигокармин), все шире

Таблица 13

Токсичность фенольных антиоксидантов при оральном однократном и длительном введении

Препарат	Доза, мг/кг	Длительность введения	Животные	Токсичность	Источник
Бутилоксанизол	4	7 дней	Крысы	Отсутствует	[137]
	2	Длительно	»	Гибель части крыс, снижение плодовитости	[222]
	*	Однократно	»	ЛД ₅₀ =	[223]
	*	»	Мыши	ЛД ₅₀ =	[327]
	*	»	»	ЛД ₅₀ =	[327]
	*	»	Крысы	ЛД ₅₀ =	[327]
	*	»	»	ЛД ₅₀ =	[327]
	600	2 месяца	»	Задержка привеса, снижение активности каталазы крови	
	4 и 8	3 поколения	»	Отсутствует	[328]
	4	1 год	Собаки	»	[328]
Бутилокси-толуол (ионол)	До 0,06% к рациону	До 2 лет	Крысы	»	[1584]
	0,5% к рациону	2 года	»	Небольшое снижение веса	[1667]
	*	Однократно	Мыши	ЛД ₅₀ =	[327]
	*	»	»	ЛД ₁₀₀ =	[327]
	*	»	Крысы	ЛД ₅₀ =	[327]
	*	»	»	ЛД ₁₀₀ =	[327]
	500	2 месяца	»	Задержка привеса, снижение активности каталазы крови	[327]
	4	7 дней	Крысы	Отсутствует	[137]
	4 и 8	3 поколения	»	»	[328]
	4	1 год	Собаки	»	[328]
	0,1—2,1% к рациону	21 неделя	Крысы	1,3% и выше, снижение потребления корма и задержка прироста веса	[1055]
	100 и 1000 мг на 1 кг корма	20—35 дней	Цыплята в возрасте 58 дней	Отсутствует	[1486]

Препарат	Доза, мг/кг	Длительность введения	Животные	Токсичность	Источник
Галловая кислота	*	Однократно	Кролики	ЛД ₅₀ = 5000 мг/кг	[1047]
Метилгаллат	2	Месяц	Крысы	Отсутствует	[995]
Этилгаллат	*	Однократно	»	ЛД ₅₀ = 5812 мг/кг	[1516]
	1% к рациону	3 месяца	Крысы	Отсутствует	[1516]
	75% к рациону	То же	»	Задержка привеса, дистрофия, изменения в печени	[1593]
	**	Однократно	»	ЛД ₅₀ = 537 ± 22,55 мг/кг **	[1593]
	***	»	»	ЛД ₅₀ = 845 ± 53,70 мг/кг ***	[1593]
Пропилгаллат	*	»	»	ЛД ₅₀ = 380 мг/кг	[1417]
	2	1 месяц	Крысы	Отсутствует	[995]
	4	7 дней	»	Уменьшение поедания корма	[137]
	0,02% к жиру	—	Крысы	Снижение устойчивости к частичному голоданию	[153]
	1	2,5 месяца	»	Снижение активности каталазы	[223]
	*	Однократно	»	ЛД ₅₀ = 2500 мг/кг	[223]
	*	»	Мыши	ЛД ₅₀ = 1700 мг/кг	[327]
	*	»	»	ЛД ₁₀₀ = 2500 мг/кг	[327]
	*	»	Крысы	ЛД ₅₀ = 2600 мг/кг	[327]
	*	»	»	ЛД ₁₀₀ = 3500 мг/кг	[327]
	500	2 месяца	Крысы	Задержка привеса, снижение холинэстеразной активности	[327]
	4 и 8	3 поколения	»	У части крыс дегенеративные изменения в семенниках, активация пероксидазы и холинэстеразы	[328]
Бутилгаллат	4	1 год	Собаки	Отсутствует	[328]
	2	1 месяц	Крысы	Снижение веса на 2,45%	[995]
Додецилгаллат	0,2% к рациону	3 поколения	»	Отсутствует	[1576]

Препарат	Доза, мг/кг	Длительность введения	Животные	Токсичность	Источник
Додецил-галлат	0,5% к рациону	2 поколения	Крысы	Отставание в росте, частичная гибель потомства	[1074]
	2% к рациону	—	»	Легкая гипохромная анемия	[1074]
Галаскорбин	0,5% к рациону	0,5 года	»	Отсутствует	[829]
	200—10 000	Однократно	»	»	[114]
	200—5000	»	Кролики	»	[114]
Таниновая (м-дигалловая) кислота	5 и 8% к рациону	3—8 недель	Мыши	Некоторая задержка прироста веса тела	[1446]
Нордигидрогвайаретовая кислота	0,5% к рациону	1 месяц	Крысы	Увеличение веса печени	[1431]

* Приведена лишь величина ЛД₅₀ (ЛД₁₀₀).

** Коммерческий препарат.

*** Чистый препарат.

начинают применяться растительные красители фенольной природы — флавонольной (желтые, коричневые) или антоциановой (красные, синие, оранжевые и т. п.). В нашей стране для окраски кондитерских изделий в красный цвет используется энокраситель из винограда, а для окраски маргарина, сливочного масла и пищевых жиров — краситель из шиповника [784]. Разрабатываются методы и технология производства ряда антоциановых красителей из кожицы плодов и ягод как отхода консервной и плодоперерабатывающей промышленности [644, 645]. Разработан способ получения растительных пищевых красителей желтого, зеленого, коричневого и красного цвета катехиновой природы [119, 120, 123].

Все более широко используются в пищевой промышленности также разнообразные плодовые и ягодные соки. Помимо полного отсутствия токсичности, растительные пищевые красители флавонольной и антоциановой природы обладают Р-витаминной активностью и соответственно повышают пищевую ценность продуктов [119].

В числе пищевых консервантов в нашей стране используются бензойная кислота и бензоат натрия в допустимой концентрации 700—1000 мг/кг [784]. Наконец, фенольные соединения находят применение в пищевой, а также фармацевтической и парфюмерной промышленности в качестве антиоксидантов. Антиокислительная активность фенолов послужила основанием к использованию их для стабилизации пищевых жиров, молока, рыбы и т. п., причем использовались с этой целью пространственно затрудненные фенолы, бутилоксанизол, бутилокситолуол, а также нордигидрогвайаретовая кислота, этил-, пропил-, децил- и додецилгаллат и другие фенолы (см. гл. 1). Все эти соединения малотоксичны (табл. 13), однако

требования к пищевым антиоксидантам особенно строги ввиду их возможной опасности для здоровья при длительном применении с пищей и накоплении в организме. В СССР в качестве пищевых анти-

Таблица 14
Нормативы СЭУ МЗ СССР для фенольных антиоксидантов

Препарат	Пищевые продукты, к которым разрешена добавка антиоксидантов	Допустимая концентрация	
		мг/кг	%
Бутилоксианизол	Шпиг соленый	200	0,02
	Жиры животные топленые	200	0,02
Бутилокситолуол	То же	200	0,02
	Жиры для пищевых концентратов	100	0,01
Додецилгаллат			

оксидантов допущены на основе систематических исследований лишь бутилоксианизол, бутилокситолуол (ионол) и додецилгаллат [784] (табл. 14). Бутилоксианизол и бутилокситолуол при введении орально обезьянам (50 и 500 мг/кг ежедневно в течение 4 недель, т. е. в

Таблица 15
Нормативы объединенного комитета экспертов ФАО — ВОЗ по пищевым добавкам (шестая сессия) для фенольных антиоксидантов

Препарат	ЛД ₅₀ при оральном введении мышам, мг/кг	Доза, не токсичная для крыс, % к рациону	Суточная доза, допустимая для человека, мг/кг	
			безусловно	условно
Бензойная кислота	2700	1—4	0—5	5—10
Метил-п-оксибензоат	2000	2	0—2	2—7
Этил-п-оксибензоат	2500	2	0—2	2—7
Пропил-п-оксибензоат	3700	2	0—2	2—7
Бутилоксианизол	2000	0,5	0—0,5	0,5—2,0
Бутилокситолуол	2000	0,5	—	0—0,5
Дифенил	3500—5000	0,1	0—0,05	0,05—0,25
Пропилгаллат	2000—3500	1	0—0,2	0,2—0,5
Октилгаллат	4700		0—0,2	0,2—0,5
Додецилгаллат	6500	0,2	0—0,2	0,2—0,5
Нордигидрогвайаретовая кислота	2000—4000	0,25	—	—
о-Фенилфенол	2700—3000	0,3	0—0,2	0,2—1,0
Салициловая кислота	1500—2000	0,25	—	—
Токоферолы	—	4 г/кг	0—1	1—2

дозах, значительно превышающих возможное их потребление человеком с пищей) оказывали даже благоприятное влияние на липидный обмен, снижая повышенную концентрацию холестерина в плазме [828, 947] и уменьшая явления жирового перерождения печени, вызванного введением больших доз кукурузного масла [947].

На 6-й сессии Объединенного комитета экспертов ФАО—ВОЗ по пищевым добавкам были установлены нормативы использования фенольных антиоксидантов (табл. 15).

Таким образом, низкая токсичность некоторых природных и синтетических фенольных соединений облегчила их использование в качестве пищевых красителей, консервантов и антиоксидантов. Однако в условиях парентерального введения эти же препараты могут вести себя иначе, и их токсичность заслуживает специального

Таблица 16

Токсичность галлатов и некоторых других растительных фенольных веществ в условиях внутрибрюшинного введения мышам

Препарат	Количество	Максимальная переносимая доза, мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг			
		по данным учета				
		7-дневно-го	30-дневно-го	7-дневно-го	30-дневно-го	
Пропилгаллат	30	150	150	419,0	348,5	
Бутилгаллат	30	100	100	168,2	141,3	
Амилгаллат	58	50	50	115,1	36,0	
Изоамилгаллат	30	100	100	152,4	152,4	
Гексилгаллат	30	100	100	268,8	221,0	
Гептилгаллат	30	200	200	300,0	244,5	
Октилгаллат	31	100	100	276,0	178,3	
Натрийгаллат	60	1000	750	3124,0	3124,0	
Литийгаллат	30	300	300	795,0	450,0	
Комплекс катехинов	70	30	150	481,2	316,0	
Галаскорбин	60	300	150	630,0	552,5	
Танин медицинский	60	60	60	83,0	60,0	
Гидролизированный танин	30	300	300	600,0	300—450	

исследования. По нашим данным, полученным на материале исследования 660 мышей, 90 крыс, 3 собак, токсичность эфиров и солей галловой кислоты и некоторых других фенольных препаратов в условиях внутрибрюшинного (мышы, крысы) и внутривенного (собаки) введения колеблется довольно значительно (табл. 16). Введение растворителя (0,9%-ного раствора хлористого натрия или фосфатного буферного раствора pH 7,2—7,4) не отразилось заметным образом на здоровье и продолжительности жизни контрольных животных по сравнению с интактными контрольными мышами. Величину ЛД₅₀ вычисляли по методу Беренса [92] графически и расчетным путем.

В гомологичном ряду эфиров галловой кислоты отмечаются сопряженные изменения токсичности и растворимости препаратов в воде. Снижение растворимости, особенно характерное для амил-, изоамил-, бутил- и октилгаллата, сопровождается ростом токсич-

ности. Хорошо растворимые соли галловой кислоты существенно менее токсичны, чем эфиры [202]. Хорошо растворимые галаскорбин и комплекс катехинов, а также гидролизированный танин относительно малотоксичны [56].

Картина отравления большими дозами фенольных соединений изучалась на мышах, крысах и собаках. Пропилгаллат (150 мг/кг внутривентриально) через 7—10 мин вызывает состояние довольно глубокого угнетения двигательной активности мышей. Исходное состояние восстанавливается через 60—70 мин. Введение 300 мг/кг приводит через 4—5 мин к развитию клонических судорог длительностью 2—3 мин, «бега на месте», с последующей глубокой атонией и гибелью мышей в течение 2—2,5 ч. Доза 500 мг/кг приводит к гибели около половины мышей. У крыс картина отравления отличается несколько большей выраженностью приступов судорог, явлениями опистотонуса, большей длительностью периода атонии и угнетения двигательной активности. У погибших животных отмечен застой крови в печени, селезенке, легких. Предположительная причина смерти — коллапс и остановка сердца. Токсическое действие бутилгаллата проявлялось в сходных симптомах.

Введение натрийгаллата даже в летальных дозах не вызвало ни судорог, ни глубокого угнетения и агонии. Смерть наступала на фоне некоторого уменьшения двигательной активности. При вскрытии обнаружены явления некроза кишечника при массивном пропитывании его окрашенными продуктами окисления натрийгаллата.

Преобладание в картине отравления эфирами галловой кислоты симптомов возбуждения, а затем угнетения нервных центров может быть обусловлено гемодинамическими сдвигами (см. гл. 5), отсутствие которых при введении натрийгаллата объясняет особенности его токсикологии.

Картина отравления галаскорбином и препаратом катехинов чайного растения отличается бедностью симптоматики и напоминает клинику отравления натрийгаллатом.

Конденсированные фенолы (танины), отличающиеся сложной полимерной структурой молекул, относительно плохо растворимы в воде. В пищеварительном тракте под влиянием гидролаз кишечника и микрофлоры танины частично гидролизуются и всасываются, оказывая в то же время местное вяжущее, уплотняющее действие на слизистую оболочку. При парентеральном введении, а также при поступлении в кишечник в значительном количестве они оказывают и токсическое действие.

Использование таниновой (*m*-дигалловой) кислоты (2,5 г) в составе препарата клизодраста в бариевых клизмах при рентгено-радиологических исследованиях [1287] с целью улучшить просматривание деталей слизистой толстого кишечника привело к нескольким летальным исходам [1272]. Экспериментальные исследования показали, что воздействия танином на слизистую прямой кишки вызывают поражения печени. У грызунов печень поражается и при подкожном введении танина [1505]. Ректальное введение,

облегчающее, очевидно, воздействие танина или его токсических дериватов на печень, также опасно.

Интересно, что при оральном введении галлотанина в больших дозах в крови, моче обнаруживается лишь его мономер — галловая кислота, не обладающая гепатотоксическим действием [930]. ЛД₅₀ танина при оральном введении составляет 3,5 г/кг (мыши), 2,26 г/кг (крысы) и 5 г/кг (кролики). При подкожном введении летальная доза танина равна 135 мг/кг [1272]. По нашим данным (см. табл. 13), ЛД₅₀ танина при внутрибрюшинном введении мышам равна 60—83 мг/кг. Особенно тяжелые поражения печени (типа острой желтой атрофии) возникают при повторном парентеральном введении танина. Так, двукратное и тем более трехкратное (по 50 мг/кг ежедневно) внутрибрюшинное введение танина приводит к 100%-ной гибели мышей с явлениями острой атрофии печени.

В целом знакомство с токсикологией растительных фенольных соединений позволяет прийти к выводу, что в подавляющем большинстве случаев токсичность не является фактором, ограничивающим их использование в качестве биологически активных соединений, компонентов пищи, пищевых добавок, лекарственных препаратов. Вместе с тем низкая или умеренная, согласно принятым классификациям [261, 406], токсичность может рассматриваться как одно из проявлений невысокой биологической — физиологической и фармакологической — активности растительных фенолов вообще.

Наконец немаловажное значение имеет наличие у животных, в том числе млекопитающих, разнообразных защитных приспособлений, механизмов обезвреживания токсических продуктов растительной пищи. К таким приспособлениям следует отнести непроницаемые для токсических продуктов барьеры: кожу, слизистые оболочки пищеварительного тракта, сосудисто-тканевые (в частности, гематоэнцефалический) барьеры. Вторым препятствием на пути токсических ингредиентов пищи является печень и сосудистая система воротной вены, доставляющая в печень все подвергшиеся воздействию пищеварительных ферментов и кишечной микрофлоры и всосавшиеся из кишечника вещества. В печени реализуются разнообразные механизмы дезинтоксикации, обеспечивающие разрушение или обезвреживание токсических продуктов. Существенное значение имеет также деятельность выделительных систем, в первую очередь почечного барьера, обеспечивающего удаление из организма многих инородных веществ и их метаболитов.

Существование и эффективность столь разнообразных защитных и детоксицирующих приспособлений следует рассматривать как продукт длительной эволюции, как свидетельство совершенства приспособительных механизмов, обеспечивающих непрерывность потока органических веществ от растений к животным.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Постоянно поступая в организм человека и животных с растительной пищей, фенольные вещества оказывают длительное воздействие на все отделы пищеварительного тракта, а после всасывания в кровь — на сердечно-сосудистую систему, на почки и другие органы и системы. Большинство растительных экстрактов, настоев, декоктов, отваров и иных средств народной медицины, в значительной части взятых на вооружение современной медициной, содержит фенольные соединения. Полифенолы наряду с растительными алкалоидами, фитонцидами, антибиотиками являются действующим началом многих галеновых препаратов и средств народной медицины.

При естественном оральном поступлении в животный организм растительные фенольные соединения подвергаются в пищеварительном тракте разнообразным превращениям: гидролизу с расщеплением полимерных структур на небольшие фрагменты и момеры, с высвобождением агликонов из гликозидных соединений; окислению с образованием семихинонов и хинонов и дальнейшим окислением до углекислоты и воды; воздействию кишечной микрофлоры и т. п. При этом, с одной стороны, образуются продукты, обладающие повышенной активностью (семихиноны и хиноны), с другой стороны, всасывается и оказывает резорбтивное действие лишь часть поступившего в организм препарата; наконец, под влиянием начавшегося еще в пищеварительном тракте гидролиза и распада, поступающие энтеральным путем фенольные вещества очень быстро метаболизируются в организме и исчезают из него в течение нескольких часов или, реже, одних-двух суток.

При парентеральном введении те же фенольные вещества длительное время циркулируют в крови и оказывают на организм в целом более выраженное действие. Пирокатехин (2,5—5,0 мг/кг внутривенно) вызывает у спинальных кошек немедленное возрастание величины моно- и полисинаптических ответов, дорсальных корешковых потенциалов и рефлексов. Пресинаптическое и постсинаптическое торможение не изменяется. Предполагается, что пирокатехин стимулирует освобождение интермедиатов афферентными окончаниями [872]. Внутривентральное введение мышам полифенолов чая (100 мг/кг) за 30 мин до введения гексобарбитала (100 мг/кг) в 1,5—2 раза увеличивает продолжительность барбитуратного сна [1370], вероятно, за счет антиоксидантного эффекта или ингибирования

ферментов инактивации барбитуратов. Антихолинэстеразным и противосудорожным действием обладают многие пространственно затрудненные фенолы [1450] и производные 4-фенил-3-изокумариновой кислоты [848]. Из числа растительных фенольных соединений фармакологически наиболее изучены флавоноиды. Им поэтому и уделяется далее основное внимание.

Действие на сердце, сосуды и гемодинамику

Сердце лягушки, изолированное и *in situ*, под влиянием рутина [636, 926, 1036, 1118], кверцетина, кверцитрина [1116, 1231], мирицетина, мирицитрина [1116], пеларгонина [926] и кардиовина [1205] увеличивает амплитуду сокращений и минутный объем; восстанавливается работа сердца, утомленного и отравленного хлороформом, уретаном, хинином, питуитрином, метанолом; нормализуется ранее нарушенный ритм. Стимулирующее влияние флавоноиды оказывают и на сердце морской свинки, кролика, кошки [719, 1234]. Некоторое непостоянное урежение ритма не препятствует увеличению минутного объема за счет положительного инотропного эффекта. Даже в больших дозах (10—110 мг) флавоноиды, введенные в венозное русло, не вызывают повреждения сердца.

Комплекс катехинов чайного растения в разведении $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ стимулирует работу изолированного сердца, а в разведении $1 \cdot 10^{-3}$ стойко ее угнетает [220, 370]. Галаскорбин в концентрации $10^{-4} \cdot 10^{-3}$ стимулирует, а в концентрации $5 \cdot 10^{-2}$ угнетает деятельность сердца. После отмывания восстанавливается нормальная ритмика [114]. Флакразид — суммарный неогаленовый препарат боярышника — в дозах 50—400 мг/кг увеличивает амплитуду сокращений и замедляет ритм сердца кролика в течение 7—11,5 ч [22]. Аналогично действуют на сердце кролика и кошки гиперозид [89], антоксантины [32], комплекс фенолокислот панцерии (по данным ЭКГ) [151], лейкоантоцианы тарана дубильного [603] и щавля конского [237, 623], фенолы лоха узколистного [429]. Лишь эскуламин несколько понижает амплитуду сердечных сокращений [600].

По нашим данным [63], натрийгаллат, комплекс чайных катехинов, пирогаллол и галаскорбин в условиях перфузии сердца лягушки в разведении 1 : 5000 вызывают закономерное увеличение амплитуды сердечных сокращений на 10—15% и менее закономерно учащают сердечный ритм. Аналогичный эффект вызывался адреналином в разведении 1 : 2 млн. — 1 : 10 млн. Аскорбиновая кислота (1 : 5000) давала незначительный и незакономерный эффект (рис. 6).

Усиление сердечных сокращений — наиболее общий и постоянный эффект, оказываемый растительными фенольными соединениями на сердце. Можно полагать, что в основе этого положительного инотропного эффекта лежит улучшение питания и повышение работоспособности сердечной мышцы за счет улучшения кровоснабжения. При введении гиперина [89], атамантина [388, 391], флакразид

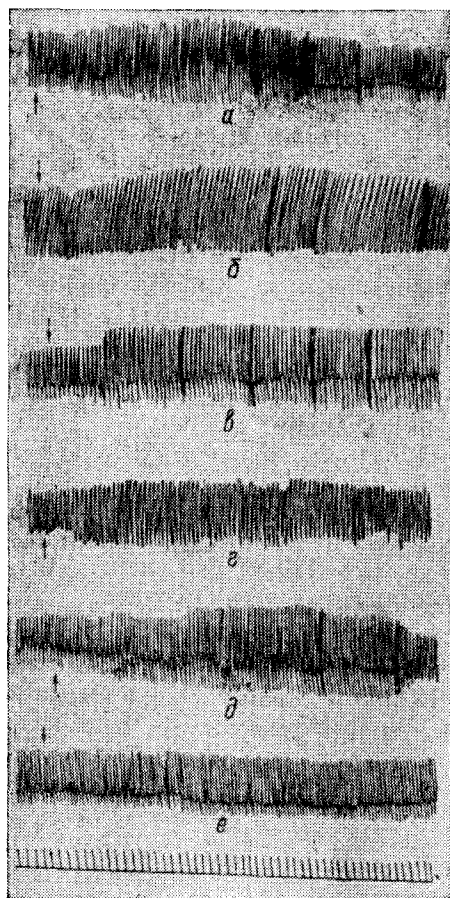


Рис. 6. Влияние некоторых растительных фенольных соединений, а также адреналина и аскорбиновой кислоты на деятельность перфузируемого сердца лягушки:

а — адреналин (5×10^{-7} ; *б* — натрий-галлат (2×10^{-4}); *в* — пирогаллол (2×10^{-4}); *г* — галаскорбин 2×10^{-4} ; *д* — комплекс катехинов (2×10^{-4}); *е* — аскорбиновая кислота (2×10^{-4}); отметка времени — 3 сек. Стрелками обозначен момент введения препаратов.

[22], келлина [1254], кардиновина [1205] расширяются коронарные сосуды.

На базе природных флавоноидов и кумаринов осуществлен синтез препаратов, обладающих более длительным коронарорасширяющим действием. Так, описано длительное избирательное расширение сосудов сердца при введении некоторых синтетических производных хромона [874, 1079, 1243], кумарина [831], флаво-7-этилоксиацетата [1362], синтетического производного рутина — триоксиэтилрутина [1040]. Синтетическое производное флаво-7-оксиацетамида обладает антиаритмическим действием: уст-

раняет у больных с аритмиями желудочковую экстрасистолию и суправентрикулярную пароксизмальную тахикардию, не влияя на мерцания предсердий [1554]. Эти работы наглядно демонстрируют плодотворность синтеза новых препаратов, исходящего из структуры природных фенольных веществ [1166].

На такой интегральный показатель, как артериальное давление, различные группы растительных фенолов оказывают неодинаковое воздействие. В некоторых работах сообщается о кратковременном повышении кровяного давления под влиянием флавоноидов [835, 1338]. Т. Фукуда [1116] описал сосудосуживающий и гипертензивный эффект кемпферола, морины, кверцетина, кверцитрина, рутина, мирицетина и мирицитрина. Эскуламин (при введении 20 мг/кг внутривенно) вызывает кратковременное повышение артериального давления у кошек на $10\text{—}15 \text{ мм рт. ст.}$ [600]. Однако в большинстве исследований обнаружено более или менее значительное гипо-

тензивное действие [423, 1362]. Снижение кровяного давления наблюдалось под влиянием цитрина [843], пеларгонина (1—5 мг/кг) у кошек [1017], скопарозида, апинина, дегидрокверцетина (см. [926]), комплекса фенолокислот (хлорогеновой, неохлорогеновой, кофейной) и флавоноидных гликозидов панцерии [151], халконовых производных бензофурана [1471], синтетического производного кумарина [831].

У кошек и собак введение кверцетина, кверцитрина, цитрина, оксифлавона, в меньшей степени гесперидина вызывает снижение артериального давления. У людей после внутривенного введения 100 мг цитрина артериальное давление также кратковременно снижалось на 10—15 мм рт. ст. [842]. Вероятно, гипотензивный эффект флавоноидов обусловлен кратковременным расширением сосудов брюшной полости [1588].

Депрессорное действие кверцетина у кошек и кроликов описано Я. И. Хаджаем и В. Ф. Королевым [719]. Аналогично действуют флавоноиды солодки [518—520], тарана [603], лоха [429], щавля [621, 623], норичника [30], герани [1473], листьев гинкго [1248]. При введении комплекса чайных катехинов в вену наркотизированным кошкам и кроликам гипотензивный эффект проявлялся начиная с доз 5 и 10 мг/кг соответственно. При дозе 100 мг/кг давление снижалось на 36 мм рт. ст. Начиная с доз 200—300 мг/кг проявляется угнетающее действие на миокард (отрицательный инотропный эффект). Гипотензия после введения катехинов в дозе 50 мг/кг длится 10—15 мин [220, 370]. Выраженное и продолжительное падение артериального давления отмечено при внутривенном введении галаскорбина в дозах 0,5—1,0 г/кг [114]. Снижение артериального давления при введении даже больших доз флавоноидов не бывает очень глубоким и длительным.

Таким образом, растительные фенолы оказывают стимулирующее (в очень больших дозах — угнетающее) действие на сердце холоднокровных и млекопитающих и вызывают кратковременное снижение артериального давления, по-видимому, в результате расширения сосудов органов брюшной полости. Некоторые синтетические фенолы избирательно расширяют коронарные сосуды.

Большинство авторов приходит к выводу о местном, непосредственном действии фенолов на мускулатуру сердца и сосудов. Однако в гипотензивном эффекте эллаговой кислоты (депсид галловой кислоты) некоторые авторы [904, 905] склонны усматривать последствия реактивного выброса в кровь гистамина. В дозе 5 мг/кг эта кислота снижает давление у крыс через 20—30 сек, максимально на 75 мм рт. ст. спустя 1 мин. Через 5 мин артериальное давление устанавливается на уровне, ниже исходного на 17,3 мм рт. ст. Эллаговая кислота из черных и грецких орехов предотвращает гипотензивное действие либераторов гистамина — препарата 48/80 (в дозе 100—200 мкг/кг), декстрана (10—20 мг/кг) и полимиксина В (100 мкг/кг) у крыс. В то же время предварительное воздействие либераторов ослабляет депрессорное действие эллаговой кислоты. Блокирующее

Направленность [(+) или (-)], величина (a) и продолжительность (t) реакции в венозное русло некоторых фенольных соединений

Доза, мг/кг	Количество кошек	Артериальное давление		Частота сердечных сокращений	
		a , мм рт. ст.	t , сек	a	t , сек
Галловая					
60	2	— (0—10)	0—40	$\pm$ (0—5)	0—60
150	2	— (0—10)	0—40		0—40
500	2	— (0—15)	0—60	$\pm$ (0—8)	0—50
1000	2	— (20—30)	30—60	$\pm$ (0—5)	0—50
Метилловый					
60	3	$\pm$ (0—10)	0—50	—	—
150	3	$\pm$ (0—20)	0—90	— (0—3)	0—180
Этиловый					
60	3	— (15—30) + (10—15)	30—50 50—70	— (5—8)	30—60
100	3	— (40—50) — (40—45)	5—30 70—300	+ (12—16)	100—150
150	3	— (45—58)	25—210	+ (20—25)	30—50
Пропиловый					
60	5	— (30—40) + (5—10)	40—70 70—90	$\pm$ (5—8)	30—50
150	5	— (70—100) + (0—26)	5—10 10—60	+ (10—15)	30—70
150 *	5	+10 — (44—60)	65—80 20—60	+ (5—8)	5—20
150 **	3	— (25—32)	60—120	$\pm$ (5—10)	30—60
150 ***	2	— (10—18)	70—100 мин		
300	2	— (80—100)	—	+ (20—35)	
300 ***	2	— (25—35)	70—150 мин	$\pm$ (15—18)	20—60 мин
Бутиловый					
60	3	— (10—20)	10—70	+ (25—30)	5—10 мин
100	3	— (45—75)	60—120	+ (10—20)	180—300
150	3	— (100—110)	180—360		
Натриевая					
60	10	$\pm$ (5—10)	10—50	—	—
300	10	+ (20—25)	90—180	+ (6—10)	10—180
500	3	+ (16—20)	90—300	—	—
1000	3	+ (10—28)	300—480	$\pm$ (3—6)	50—120
1500	3	— (15—25)	300—420	+ (5—10)	20—60
			10—45		
2000	2	+ (32—40)	10—60 мин	— (16—20)	240—360
Комплекс					
60	3	$\pm$ (10—15)	25—40	$\pm$ (3—5)	20—35
150	3	$\pm$ (10—15)	20—40	$\pm$ (3—8)	30—50
300	3	$\pm$ (5—20)	20—50	+ (5—6)	30—50

Таблица 17

сердечно-сосудистой и дыхательной систем кошек в условиях введения

Амплитуда пульсовых колебаний		Частота дыхательных движений		Амплитуда дыхательных движений	
<i>a, мм</i>	<i>t, сек</i>	<i>a</i>	<i>t, сек</i>	<i>a, %</i>	<i>t, сек</i>
кислота					
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
эфир					
(0—8)	0—80	—	—	+ (50—80)	0—12
эфир					
—	—	—	—	+ (20—30)	30—80
—	—	—	—	+ (100—120)	50—10
(1—6)	0—10	+ (3—4)	0—40	+ (350—400)	40—60
эфир					
+ (1—2)	40—60	+ (2—3)	20—40	+ (20—40)	40—100
+ (1—2)	60—180	— (20—25)	50—90	+ (1—60)	0—50
—	—	—	—	+ (30—60)	15—60
—	—	—	—	—	—
± (5—8)	40—80 мин	—	—	—	—
эфир					
— (5—6)	120—360	+ (5—10) + (3—5)	50—80 120—420	+ (200—400)	—
соль					
+ (6—15)	120—180	—	—	+ (5—10)	60—180
+ (1—2)	120—360	—	—	— (15—20)	15—30
+ (15—20)	8—15	— (3—4)	60—300	— (40—60)	60—120
— (10—14)	8—27	— (5—6)	18—30 мин	+ (200—250)	50—60
+ (4—5)	50—60 мин	— (15—16)	30—40 мин	+ (15—20)	120—240
катехинов					
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—

Доза, мг/кг	Количество кошек	Артериальное давление		Частота сердечных сокращений	
		а, мм рт. ст.	l, сек	а	l, сек

Галас

60	2	± (5—10)	20—30	—	—
150	2	± (5—10)	30—40	± (5—10)	20—40
300	2	± (5—15)	20—40	± (3—5)	10—30

- * Внутривенно.
- ** Внутримышечно.
- *** Подкожно.

действие первой инъекции эллаговой кислоты на вторую также подтверждает гипотезу об опосредованном через гистамин действии этого соединения. Однако Е. Бекеланд и Ж. Лекомт [865] не нашли изменений в мастоцитах (тучных клетках) — депо гистамина — при воздействии эллаговой кислоты.

Некоторые фармакологические эффекты 5-этоксипроизводных рутозида (рутина) у ненаркотизированных крыс (200 мг/кг) — сильные отеки зева, мошонки, концов лап, похожие на декстрановые отеки [1278], — также позволяют думать о возможной роли освобождения гистамина.

Своеобразным гемодинамическим действием отличаются оксигидрохинон, протокатеховая кислота, протокатеховый альдегид и ванилин [1278]. В дозе 2 мг/кг эти препараты повышают артериальное давление и особенно интенсивность органного кровообращения (венозного, портального, легочного, панкреатического). Гемодинамическое действие этих фенолов и эффект адреналина совпадают.

В целом можно говорить о непосредственном действии подавляющего большинства растительных фенольных соединений на сосудистую стенку, на гладкую мускулатуру сосудов. Лишь немногие фенолы воздействуют на гемодинамику опосредованно, через те или иные звенья регуляторных систем организма. Наиболее типичная гемодинамическая реакция на введение фенольных препаратов — депрессорная.

В остром опыте на 110 кошках весом 1,8—4,5 кг под нембуталовым наркозом (35 мг/кг внутривенно) мы изучали воздействие на гемодинамику и дыхание внутривенно (а в части опытов — внутривенно, внутримышечно и подкожно) введенных (на 0,9%-ном растворе NaCl) галловой кислоты, ее метилового — амилового эфиров и натриевой и литиевой солей. Данные экспериментов, суммированные в табл. 14, показывают, что в ряду эфиров галловой кислоты от метилового к бутиловому закономерно нарастает депрессорная активность, которой сопутствует увеличение амплитуды дыхательных движений. Гипотензивная реакция при введении пропилового и бутилового эфиров возникает под влиянием меньших доз и носит более выраженный характер, чем в случае метил- и этилгаллата.

Продолжение табл. 17

Амплитуда пульсовых колебаний		Частота дыхательных движений		Амплитуда дыхательных движений	
<i>a</i> , мм	<i>t</i> , сек	<i>a</i>	<i>t</i> , сек	<i>a</i> , %	<i>t</i> , сек
корбин					
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—

В то же время изменения частоты и амплитуды пульсовых колебаний незначительны.

Депрессорная реакция при внутривенной инъекции раствора пропилгаллата, если она не завершилась коллапсом и гибелью животных, довольно быстро сменяется подъемом артериального давления до исходного и даже на 10—26 мм рт. ст. выше. С переходом к внутривенному введению пропилгаллата (150 мг/кг) реакция кровяного давления приобретает более спокойный характер. При внутримышечном же и в особенности подкожном введении гемодинамические сдвиги столь незначительны, что допускают возможность увеличения дозы препарата.

Галловая кислота в дозах до 1 г/кг внутривенно не оказывает существенного влияния на гемодинамические показатели. В отличие от эфиров, соли галловой кислоты также не обладают выраженной депрессорной активностью. Скорее можно говорить о кратковременной (1,5—7 мин) и небольшой (5—30 мм рт. ст.) прессорной реакции, развивающейся обычно вслед за небольшой депрессорной фазой (табл. 17). С увеличением дозы натрийгаллата депрессорная фаза проявляется отчетливее (1—2 г/кг), а прессорная становится несколько более продолжительной. Выраженность подъема артериального давления, однако, существенно не увеличивается. Натрийгаллат (1—2 г/кг) вызывает также некоторое урежение пульса и увеличение амплитуды дыхательных движений.

Таким образом, с приближением к максимальным переносимым дозам все препараты галловой кислоты проявляют общие свойства, вызывая более или менее отчетливую гипотензивную реакцию и увеличение амплитуды дыхательных движений.

Комплекс катехинов чайного растения и галаскорбин (60, 150 и 300 мг/кг) ни в одном из экспериментов не оказали существенного влияния на гемодинамику и дыхание наркотизированных кошек. Можно говорить, следовательно, об отсутствии выраженного гемодинамического действия галлатов, катехинов, галаскорбина при введении их в вену в нетоксических дозах и о депрессорном воздействии на уровень системного артериального давления с приближением к токсическим дозам. Можно отметить также известную

тенденцию к стимуляции дыхательных движений и увеличение амплитуды пульсовых колебаний. Эфиры галловой кислоты в токсических дозах обуславливают наряду с выраженным падением артериального давления кратковременное прекращение дыхания (15—30 сек), сменяющееся дыхательными движениями большой амплитуды [202].

Гемодинамические эффекты не являются, таким образом, препятствием к терапевтическому применению солей галловой кислоты (натрийгаллат), комплекса катехинов и галаскорбина. Что касается эфиров галловой кислоты, то в этом случае предпочтительнее не внутривенный, а подкожный или внутримышечный путь введения.

Анализ феноменологии гемодинамического действия растительных фенолов неизбежно приводит нас к необходимости познания механизма этого действия, к попыткам его раскрытия. Наряду с непосредственным действием на мускулатуру сердца и сосудов, характерным, по мнению ряда авторов [834, 939, 1289, 1541], для биофлавоноидов, нельзя не учитывать возможности опосредованного влияния — воздействия на физиологические механизмы регуляции гемодинамики. В числе таких механизмов опосредования наиболее заметную роль играют эндогенные фенолы — пирокатехинамины, выступающие в качестве медиаторов нервных влияний (норадреналин) и гормонов (адреналин, норадреналин) — регуляторов артериального давления [579, 698, 701]. Одна из первых гипотез механизма действия флавоноидов [1253, 1432, 1437, 1438] подчеркивает их способность стабилизировать в крови эндогенный адреналин, пролонгировать его физиологические эффекты [835, 1013]. Однако конкретные пути реализации этого стабилизирующего влияния (с учетом множественности направлений обмена пирокатехинаминов) оставались неясными, как и вопрос о соотношении прямого и опосредованного влияния фенолов на гемодинамику.

В эксперименте на 20 наркотизированных кошках весом 2—3,5 кг исследовалось влияние внутривенного введения натрийгаллата (60 и 300 мг/кг) на гемодинамический эффект адреналина (рис. 7). В предварительных опытах показано, что введение адреналина (0,015 мг/кг) в вену вызывает типичную двухфазную (прессорно-депрессорную) реакцию системного давления общей длительностью 4—7 мин, полностью воспроизводимую — без явлений кумуляции и адаптации — при повторном (от 5 до 7 раз) введении с промежутками 15—20 мин. Аналогичные данные получены в опытах с адреналином (0,016 мг/кг) [85].

Одновременное введение адреналина (0,015 мг/кг) и натрийгаллата (60 мг/кг) увеличивает (сравнительно с эффектом одного адреналина) прессорную реакцию на 10—20 мм рт. ст. (т. е. примерно на 20%) и особенно удлинняет обе фазы (в два-три раза). Аналогично действует добавка к адреналину аскорбиновой кислоты (60 мг/кг) и цистеина (60 мг/кг). В этом случае, следовательно, можно говорить о стабилизирующем действии добавок антиоксидантов на циркулирующий адреналин.

При 2—5-минутном интервале между введениями в вену натрийгаллата и адреналина реакция системного давления не отличается от эффекта собственно адреналина (см. рис. 2, в), что свидетель-

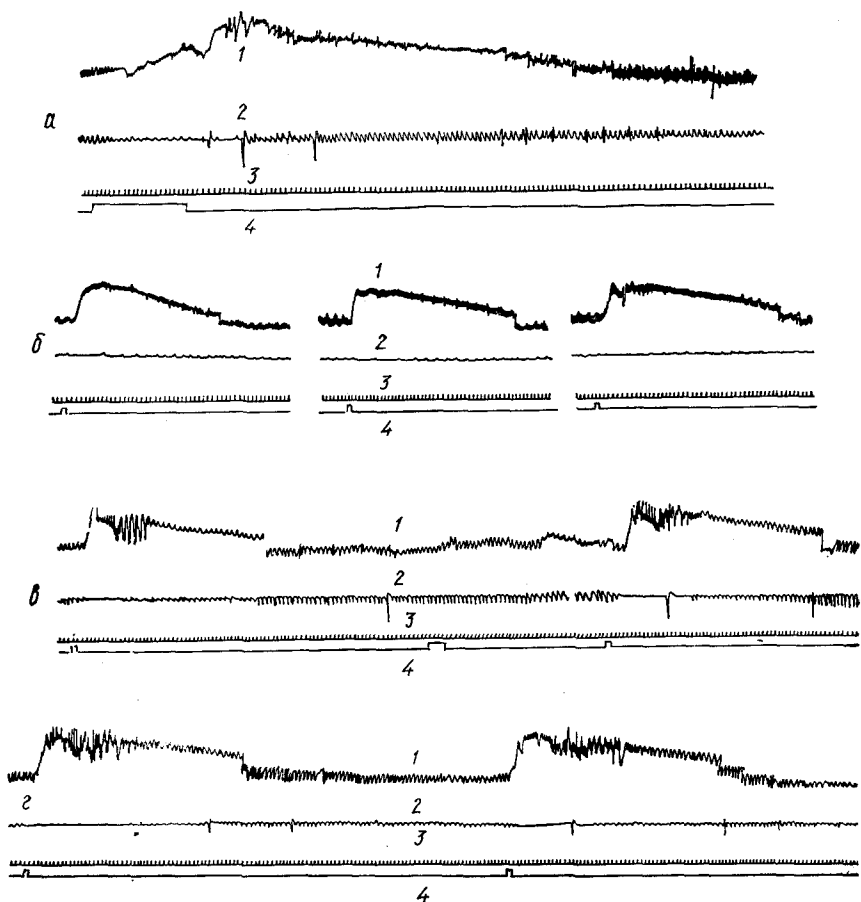


Рис. 7. Влияние натрийгаллата (60 мг/кг) и адреналина (0,015 мг/кг) на системное артериальное давление и дыхание наркотизированных кошек при введении в венозное русло:

а — эффект совместного введения натрийгаллата и адреналина; б — эффект повторных (с интервалами 15 мин) введений адреналина (представлены первое, шестое и восьмое введения); в — эффект последовательных введений адреналина, натрийгаллата, адреналина (через 3 мин после натрийгаллата); г — эффект адреналина через 16 и 30 мин после натрийгаллата; 1 — системное артериальное давление; 2 — дыхание; 3 — отметка времени (2 сек); 4 — отметка введения.

ствует о непродолжительности стабилизирующего эффекта. Однако при увеличении интервала до 15—45 мин, особенно до 20—30 мин, прессорная реакция на адреналин вновь возрастает (на 5—10 мм рт. ст.), а главным образом закономерно увеличивается общая продолжительность реакции. Это дает право предполагать существова-

ние наряду с прямой стабилизацией еще каких-то механизмов воздействия растительных фенолов на эффект адреналина, специально рассматриваемых в гл. 10. Аскорбиновая кислота такого эффекта не дает, а цистеамин даже ослабляет реакцию на адреналин, введенный спустя 15—45 мин.

Если говорить о наиболее общих и типичных собственных и опосредованных гемодинамических эффектах растительных фенольных соединений, то это, с одной стороны, стимуляция сердечной деятельности, увеличение ударного и минутного объема (без тахикардии и даже нередко при некотором урежении сердцебиений), с другой — выраженная, хотя и кратковременная, реакция снижения системного артериального давления. Очевидно, увеличение минутного объема не сопровождается прессорной реакцией вследствие снижения тонуса значительных участков сосудистого ложа. Вряд ли может идти речь об одинаковом реагировании сосудов мышц и кишечника, почек и легких на введение фенолов.

Актуальность, таким образом, приобретает задача исследования реакции сосудов разных областей и органов на появление в крови фенольных соединений.

Действие на сосудистый тонус и регионарное кровообращение

Выше говорилось о коронарорасширяющем действии некоторых флавоноидов; что касается сосудов других областей, то есть данные о преимущественно суживающем действии рутина, нарингина, гесперидина на сосуды перфузируемой конечности крыс [835], катехина — на сосуды брыжейки крыс [1168], лейкоантоцианов и катехинов щавля конского — на сосуды изолированного уха кролика и печени морских свинок [621] и т. п. Однако было показано [1588], что кверцитрин (1 мг/кг) расширяет сосуды брыжейки крысы, а синтетическое производное кумарина (0,25 мг/кг внутривенно) снижает давление в бедренной артерии собак [831].

В наших экспериментах исследование величины периферического сосудистого сопротивления осуществлялось методом регионарной перфузии конечности, почки, сердца кошек и собак в остром опыте с помощью резистографа [734]. Всего в этих опытах было использовано 36 кошек и 12 собак. Введение натрийгаллата (0,01—1 мг/кг) в перфузируемую бедренную артерию кошки вызвало закономерную, но кратковременную депрессорную реакцию. Уменьшение периферического сопротивления сосудов конечности выражалось в этих опытах в снижении максимального артериального давления на 30—45 мм рт. ст.; минимального — на 35—50 мм рт. ст.; длительность депрессорной реакции 1,5—3 мин.

При введении натрийгаллата в венозное русло в дозах 0,3; 1,5, 10, 20, 60, 120, 240 мг/кг также наблюдалось кратковременное (1—4,5 мин) снижение давления в артериях перфузируемой конечности на 30—70 мм рт. ст. Глубина и длительность депрессорной

реакции в большей степени определялись индивидуальными особенностями животных, чем дозировкой препарата. Однако при прочих равных условиях появление желто-зеленой окраски, свидетельствующее о начале окисления галлата в растворе, сопровождалось более быстрой и глубокой депрессорной реакцией. В то же время со стороны системного артериального давления не наблюдалось реакции на введение натрийгаллата в артерию или в вену.

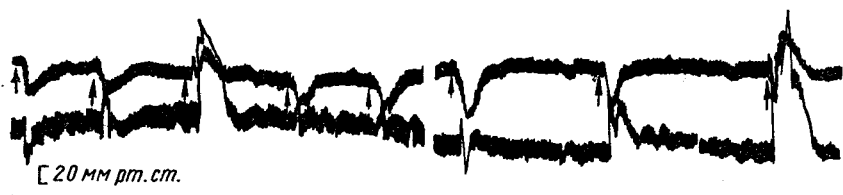


Рис. 8. Влияние натрийгаллата на гемодинамический эффект адреналина в условиях перфузии конечности кошки собственной кровью под постоянным давлением. Эффект последовательных введений: адреналина (0,2; 2 и 10 мкг/кг); натрийгаллата (0,2 и 1 мг/кг); адреналина (0,2; 2 и 10 мкг/кг через 20—30 мин после натрийгаллата).

Комплекс катехинов и пирогаллол (60 мг/кг), введенные внутривенно, вызывают подобно натрийгаллату кратковременную депрессорную реакцию сосудов конечности кошки.

Адреналин, введенный внутривенно (0,1—1 мг/кг) и внутриартериально (0,001—0,01 мг/кг), вызывает кратковременное снижение тонуса перфузируемых сосудов конечности. При введении адреналина в дозе выше 5 мкг/кг и 0,1 мкг/кг соответственно депрессорный эффект переходит в прессорный. Таким образом, действие натрийгаллата, независимо от дозировки, на сосуды конечности кошки аналогично малым дозам адреналина.

По нашим данным [73], при введении в венозное русло адреналина (0,2, 2 и 10 мкг/кг) наблюдается закономерный переход от депрессорной реакции сосудов конечности к прессорной; одновременно возрастает и системная прессорная реакция. Последующее введение натрийгаллата в дозе 0,2 и 1 мг/кг вызвало лишь умеренную депрессорную реакцию сосудов конечности; реакция системного давления практически отсутствовала. При введении внутривенно адреналина в тех же дозах спустя 20 мин после введения натрийгаллата наблюдалось достоверное и значительное усиление реакции на адреналин со стороны системного давления и сосудов конечности. Следовательно, натрийгаллат, вызывая самостоятельно лишь депрессорную реакцию, усиливает (по механизму отставленного эффекта) как депрессорную, так и прессорную реакцию на адреналин (рис. 8). Таким образом, следует признать существование как прямого, так и опосредованного (через адреналин) влияния ряда фенолов на сосудистый тонус. Механизмы этого влияния рассматриваются ниже.

Что касается других сосудистых областей, то введение натрийгал-

лата (0,1—1 мг/кг) в коронарную артерию собак вызывает небольшую и непродолжительную прессорную реакцию, а сосуды почки, реагирующие на адреналин мощной прессорной реакцией, отвечают на натрийгаллат (0,1—1 мг/кг внутриартериально и 1—50 мг/кг внутривенно) также слабым и кратковременным повышением давления. Лишь предварительно окисленный препарат (7,5 мг/кг в перфузируемую артерию) вызвал реакцию, соизмеримую с эффектом адреналина (1 мкг/кг).

Следовательно, на различные сосудистые области натрийгаллат оказывает различное воздействие. По-видимому, сосуды кожи и скелетной мускулатуры реагируют на его введение умеренным расширением, снижением периферического сопротивления, тогда как сосуды внутренних органов (почки, сердце) несколько сужаются. Суммарный сдвиг системного артериального давления оказывается, как мы видели выше, нулевым или незначительным.

Насколько можно судить по литературным данным и по описанным нами гемодинамическим эффектам комплекса катехинов, галаскорбина и пирогаллола, отмеченные закономерности имеют более общее значение и свидетельствуют о нерезком и преимущественно депрессорном влиянии растительных фенолов на системное артериальное давление и о разнонаправленных сдвигах регионарного сосудистого тонуса. К аналогичным выводам пришел Я. Хаджай [716], анализируя большой экспериментальный материал, охватывающий более 30 флавоноидов и флавоноидных препаратов.

Наибольшее значение в механизме этого эффекта имеет, видимо, депрессорная реакция сосудов кожи и мышц.

Действие на пищеварительный тракт и гладкую мускулатуру

Растительные фенольные соединения, поступающие в организм с пищей, оказывают местное воздействие на слизистую оболочку пищеварительного тракта и общее, резорбтивное воздействие на его моторику, секреторную и всасывательную функции.

Присутствие в растительной пище — плодах, овощах — фенольных соединений, особенно конденсированных фенолов, катехинов, придает ей терпкий вяжущий вкус [107]. На слизистые оболочки разных отделов пищеварительного тракта конденсированные полифенолы оказывают вяжущее действие, сходное с дубильным эффектом, и способствуют образованию тонкого слоя осажденного белка [1378]. Это умеряет раздражение слизистой и благоприятствует ликвидации поверхностных эрозий, изъязвлений. Противовоспалительное действие фенолов также способствует заживлению [467].

Присущая фенолам способность уплотнять мембраны проявляется в форме некоторого замедления всасывания. Действие флавоноидов на гладкую мускулатуру желудка и кишечника является частным случаем действия их на гладкие мышцы и может быть охарак-

теризовано как спазмолитическое. Р. Вильсон и др. [1675] обнаружили прямое расслабляющее действие рутина на изолированные полоски кишечника. Л. Грюнвальд и И. Себус [1162], И. Янку [1229], Л. Райнова, И. Цонев [577] и др. показали, что апигенин, рутин, кверцетин, эфиры хромонкарбоновой кислоты [1011], флавоноиды солодки [519], некоторые фурукумарины [391] вызывают снижение тонуса и прекращение ритмической активности кишечника, как изолированного, так и *in situ*, снимая спазм, вызванный ацетилхолином, гистамином, хлоридом бария [716, 722, 1011, 1362], ангиотензином, брадикинином и т. п. [998, 1456]. На крысах рентгенологически и на собаках с фистулой желудка показано замедление эвакуации и расслабление мышцы желудка под влиянием флавоноидов [722].

Галаскорбин также замедляет и прекращает ритмическую деятельность кишечника, снижает его тонус; причем при парентеральном введении эффект развивается от меньших доз, чем при энтеральном введении [642]. Однако галаскорбин не снимает ацетилхолинового спазма [114]. Снижение тонуса мускулатуры кишечника развивается начиная с разведения флавоноидов 1 : 1 000 000, когда амплитуда и частота сокращений существенно не изменяются [722]. 2,3-Диоксибензойная кислота снимает спазм, вызванный ацетилхолином и хлоридом бария, но не влияет на гистаминовый спазм [564]. Галловая кислота, ее метиловый — гексильный эфиры и особенно бутилоксианизол угнетают спонтанную и вызванную кинином сократительную реакцию изолированных отрезков кишечника морской свинки [1456].

Спазмолитическое действие флавоноидов более широко, чем пирокатехинаминов, носит миотропный характер и близко к эффекту папаверина [439, 518, 719, 721, 722]. Эффект агликонов при прочих равных условиях выражен сильнее, чем соответствующих гликозидов, и возрастает с увеличением количества ОН-групп. Наиболее активны оксигруппы, сопряженные с карбонильной [723, 990], т. е. склонные к окислению. По данным Я. И. Хаджая [715, 716, 722], Л. Херхаммера [1213], спазмолитическое действие ряда растительных препаратов частично связано с присутствием в них флавоноидов. Вызываемое флавоноидами торможение ритмики приводит обычно к задержке перистальтики и опорожнения кишечника. Однако кемпферол и его гликозиды оказывают на кишечник умеренное слабительное действие [1116]. Благодаря направленному синтезу на основе природных фенольных соединений удалось получить препараты, обладающие как сильным слабительным [960], так и ярко выраженным антидиаррейным и закрепляющим действием [1080].

Наши экспериментальные исследования [59, 63, 71, 72] выполнены на отрезках тонкой кишки кролика, изолированных по методу Магнуса — Керера, помещавшихся в жидкость Тироде при температуре 38° С в условиях постоянной подачи кислорода. Сокращения продольного слоя мышц кишечника регистрировались кимографически.

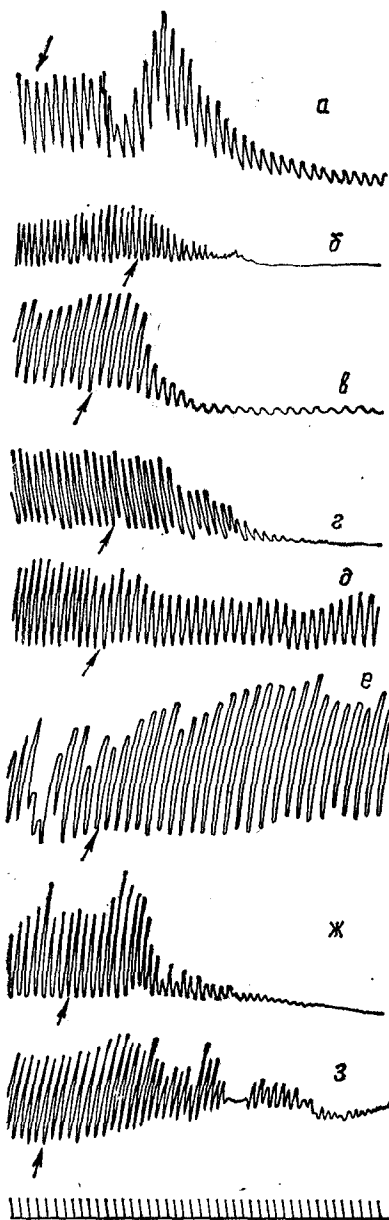


Рис. 9. Влияние растительных фенольных соединений на ритмическую деятельность изолированных (по Магнусу—Кереру) отрезков тонкой кишки кролика. Конечные разведения препаратов — 5×10^{-4} .

а — комплекс катехинов; б — рутин; в — эскулетин; г — натрийгаллат; д — гесперидин; е — аскорбиновая кислота; ж — галаскорбин; з — гидролизированный танин; отметка времени—3 сек.

Изучалось действие на гладкую мускулатуру галловой кислоты, натрийгаллата, комплекса катехинов чая (очищенного препарата), рутина, гесперидина, эскулетина, танина, галаскорбина и его компонентов — аскорбиновой кислоты и гидролизованного танина ($5 \cdot 10^{-4}$). Катехины, галаскорбин, натрийгаллат, рутин и эскулетин, обладающие наиболее выраженным физиологическим действием, вызывают характерные изменения ритмики спонтанных сокращений гладкой мускулатуры кишечника: после кратковременного увеличения амплитуды сокращений (первая фаза действия) наступает резкое, вплоть до нуля, ее уменьшение с одновременным снижением тонуса мускулатуры. Эффект плохо растворимого гесперидина выражен слабо, развивается медленно, без изменений тонуса (рис. 9).

Медицинский танин угнетает ритмику кишечника, но эффект развивается крайне медленно, совпадая во времени с появлением окрашенных продуктов окисления. Аналогично действует галловая кислота, но накопление окисленных продуктов и торможение моторики кишечника происходит несколько быстрее. Оба препарата

тормозят ритмику без предварительной фазы стимуляции. Оба компонента галаскорбина не вызвали эффекта, присущего этому препарату; аскорбиновая кислота даже несколько стимулировала

ритмику, а эффект гидролизованного танина был незначительным и непостоянным.

В целом миотропное спазмолитическое действие флавоноидов, галлатов и других растительных фенолов на мускулатуру кишечника относится к числу наиболее выраженных фармакологических эффектов этих соединений [1316] и лежит в основе многих терапевтических применений.

На секреторную функцию желудка и кишечника большинство флавоноидов не оказывает существенного влияния [716]. Более чем из 40 флавоноидов и суммарных препаратов лишь один препарат солодки тормозил секреторную и ферментообразующую функцию желудка (722); аналогично действуют флавоноиды календулы [718].

Дикумарин (10^{-5} — $5 \cdot 10^{-5}$ М) ингибирует активный перенос D-галактозы из жидкости, омывающей слизистую оболочку тонкой кишки крысы и поглощение кислорода тканями кишечника [840]. Дубильная кислота подавляет всасывание введенного в желудок крысы меченого витамина B_{12} и усиливает его выведение с фекалиями [977]. Медицинский танин при однократном введении в желудок крысы в дозе 30 мг/кг, не уменьшая секреторной активности желудка, существенно снизил пептидазную активность желудочного сока и содержание в нем муцина. При хроническом введении танина в малых дозах секреторная активность желудка значительно возрастает, как и секреция пепсина и соляной кислоты, а количество муцина снижается [1357].

Флавоноиды оказывают выраженное влияние также на секреторную и детоксигирующую функции печени. Они стимулируют секрецию желчи [926]. Желчегонной активностью наряду с рутином и кверцетином обладают катехины чая, галаскорбин, флавоноиды мяты перечной [540, 541], флавоноиды бессмертника, солодки, пижмы [722], норичника [30], артишока [389], а также акацетин [724]. Желчегонная активность фламина (препарат бессмертника) и некоторых других флавоноидов нашла и клиническое применение [718]. Детоксигирующая активность фенолов рассматривается в следующей главе.

Спазмолитическое действие растительных фенолов распространяется и на гладкую мускулатуру других органов: желчного пузыря и желчевыводящих путей [718], бронхов и т. п. На 32 кошках показано, что бронхоспазм, вызванный прозеринном, снимался при введении в вену настоя копытня европейского на 50—100%, а суммы флавоноидов — на 52—105% [31]. М. Хава, И. Янку [1190] в опыте на морских свинок нашли, что апигенин успешно устраняет бронхоспазм, вызываемый гистамином, ацетилхолином и серотонином. Бронходилататорное действие флавоноидов может использоваться в терапии бронхиальной астмы.

Гладкая мускулатура матки кролика, крыс, свинок, наоборот, стимулируется флавоноидами [926]. Галаскорбин усиливает тонус и сокращение матки кроликов, изолированной и *in situ* [114, 321—323]. Эллаговая кислота на мускулатуру матки крысы не влияет [905].

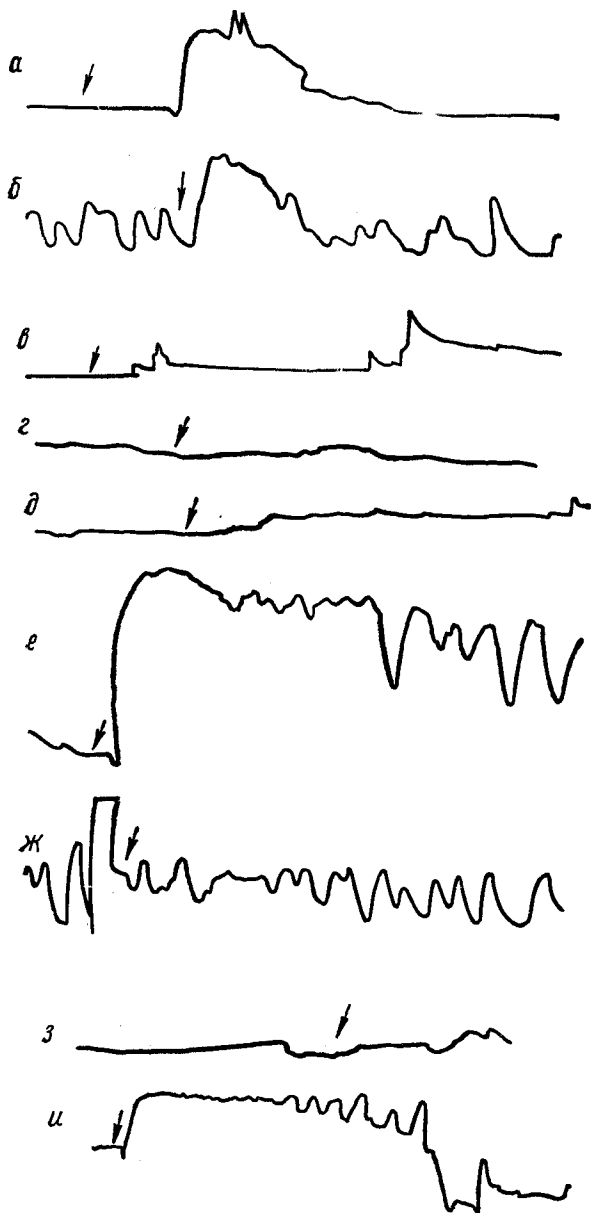


Рис. 10. Влияние растительных фенольных соединений на мускулатуру матки кролика (по Николаеву-Субботину). Конечное разведение препаратов — 5×10^{-4} .

а — комплекс катехинов; *б* — рутин; *в* — эскулетин; *г* — аскорбиновая кислота; *д* — гидролизованный танин; *е* — гала-
 скарбин; *ж* — галловая кислота; *з* — натрийгаллат; *и* —
 окисленный натрийгаллат; отметка времени — 3 сек

В наших экспериментах исследовалось действие галловой кислоты, ее натриевой соли, катехинов, рутина, кверцетина, галаскорбина и его компонентов, эскулетина (в разведении $5 \cdot 10^{-4}$) на матку кролика *in situ* по методу Николаева — Субботина в модификации С. И. Молдавской [487]. На пяти кроликах исследовалось влияние на матку препаратов, вводимых внутривенно (50—100 мг/кг). Под влиянием рутина, катехинов, галаскорбина, эскулетина вслед за кратковременным снижением тонуса матки наблюдается волнообразное его повышение. Таким образом, и на матке показана двухфазность действия полифенолов (рис. 10).

Галловая кислота и ее натриевая соль не оказали заметного влияния на тонус и ритмику матки. Увеличение концентрации натрийгаллата до $5 \cdot 10^{-2}$ не внесло существенных изменений. Зато предварительно окисленный препарат в разведении $5 \cdot 10^{-4}$ вызвал длительное (до двух часов) учащение и повышение амплитуды ритмических сокращений матки. С дозой эффект возрастал. Очевидно, в процессе окисления галлата возникают активные продукты, стимулирующие мышцу матки.

Эффект галаскорбина совпадал с эффектом других фенольных препаратов. При изучении действия его компонентов показано, что аскорбиновая кислота не оказала влияния на тонус и моторику матки; эффект гидролизованного танина выразился в весьма незначительном повышении тонуса. И в этом случае эффект галаскорбина, по-видимому, связан с сохранением (благодаря антиокислительным свойствам аскорбиновой кислоты) промежуточных продуктов гидролиза и окисления танина, обладающих биологической активностью.

При внутривенном введении неокисленный натрийгаллат (60 мг на 1 кг веса) через 40—60 сек после введения вызывает весьма незначительное повышение тонуса мускулатуры матки, не сопровождающееся учащением ритмики. Внутривенное введение окисленного препарата в такой же дозе вызвало типичный комплекс изменений, описанный выше. Длительность эффекта — свыше 3 ч.

Условия эксперимента с изолированными отрезками кишечника кролика (присутствие кислорода, щелочная реакция жидкости Тироде) благоприятствовали быстрому окислению добавленных фенольных препаратов. Поэтому натрийгаллат не было необходимости окислять предварительно. В то же время в силу этого нельзя было наблюдать эффект неокисленного препарата. Лишь на таких плохо растворимых препаратах, как галловая кислота и медицинский танин, можно было наблюдать развитие эффекта угнетения спонтанной ритмики кишечника по мере окисления препаратов в растворе.

Действие изученных нами фенольных препаратов на гладкую мускулатуру кишечника и матки кроликов качественно совпадает с эффектом адреналина. Однако наши данные позволяют исключить возможное опосредованное влияния фенолов. Аскорбиновая кислота — не менее мощный антиоксидант и стабилизатор адреналина, чем фенолы, — на мускулатуру кишечника и матки либо не действует, либо действует противоположно флавоноидам. Далее, типич-

ный миотропный эффект фенолов представляет собой двухфазную реакцию, чего не наблюдается, по нашим данным, под влиянием адреналина. Наконец, эффект фенолов удается воспроизводить с неизменным успехом десятки раз (после отмывания) на одном и том же препарате кишечника или матки, т. е. в условиях, когда запасы эндогенных медиаторов должны были бы истощиться.

Очевидно, растительные фенольные соединения оказывают прямое воздействие на гладкую мускулатуру. Такой вывод находит известное подтверждение и в литературных данных, касающихся действия рутина [304], галаскорбина [114, 321, 642] на кишечник и матку, рутина — на мускулатуру сосудов [1541] и т. п. Это не исключает, однако, возможности и опосредованного через симпатико-адреналовую систему воздействия фенолов на гладкие мышцы.

Действие на функцию мочеотделения

Диуретический эффект кемпферола, кверцетина, рутина, кверцитрина, морина, мирицетина и других веществ на кроликах показан Т. Фукудой [1115], причем гликозиды, по его данным, были активнее агликонов. Действующим началом многих растительных мочегонных средств являются флавоноиды [32, 727, 1214]. Диуретическое действие рутина, кверцитрина, гесперидина, нарингина, кверцетина показано на собаках [1002]. Лутеолин и скопарозид приводили к длительному повышению диуреза. Описан диуретический эффект кемпферола, робинина и гиперозида [999], акацетина [724]. Б. А. Акпарбекова и Р. А. Абдуллаев [11] рекомендуют в качестве мочегонного средства полифенолы из корневища сыти круглой. Наблюдалось [93] некоторое торможение диуреза (в среднем на 21%) при исследовании на 50 здоровых добровольцах, получавших два раза в день по 150 мг/кг чайных катехинов. Из кумаринов диуретическим действием обладает фраксин [391]. Диуретической активностью обладают ряд производных бензофурана [1471]. Есть данные и об отсутствии влияния Р-витаминных соединений на функцию диуреза [818].

Почки принимают активное участие в экскреции парентерально введенных фенолов; присутствие в почках фермента полифенолоксидазы, окисляющего полифенолы [555, 556, 769], повышает биологическую активность последних в момент выведения и может обуславливать преимущественное поражение почек.

В наших экспериментах действие натрийгаллата на диурез исследовалось в условиях 50%-ной водной нагрузки. 50 крыс (весом по 100—120 г) в течение 18 ч содержали без воды и пищи. Затем им вводили в брюшную полость 0,45%-ный раствор NaCl из расчета 5 мл на 100 г веса. Натрийгаллат (контрольным крысам — растворитель) вводили внутримышечно. Учитывали объем мочи, выделенной за 2,5 и 5 ч. В другом варианте опыта водную нагрузку давали через зонд, а препарат вводили в брюшную полость.

Установлено, что в дозах 60 и 300 мг/кг натрийгаллат практически

ки не влияет на функцию мочеотделения у крыс, независимо от степени предварительного окисления (см. табл. 18). На третьи и седьмые сутки после введения препарата обнаруживается некоторая стимуляция диуреза, а на тринадцатые — наибольшая его задержка, однако эти колебания в большой мере случайны, ибо зависят от колеблющегося диуреза у контрольных крыс.

В целом наши данные говорят об отсутствии выраженного влияния натрийгаллата в примененных дозах на функцию мочеотделения. С другой стороны, диуретический эффект значительного ко-

Таблица 18

Диурез (в мл на 100 г веса тела) крыс в условиях 5 %-ной водной нагрузки и введения натрийгаллата

Доза препарата, мг/кг	Количе- ство крыс	за 2,5 ч			за 5 ч		
		$M \pm m$	t	P	$M \pm m$	t	P
Контроль	10	$1,5 \pm 0,3$	—	—	$2,4 \pm 0,3$	—	—
60	6	$2,0 \pm 0,2$	1,2	$> 0,05$	$2,7 \pm 0,1$	0,6	$> 0,1$
300	4	$2,4 \pm 0,35$	1,9	$> 0,05$	$3,7 \pm 0,4$	2,6	$< 0,05$

личества флавоноидов хорошо известен. Можно полагать, что использование фенольных соединений в клинической практике не встретит существенных ограничений из-за токсического действия на почки, а некоторые из фенолов, фенольных препаратов или растительных экстрактов, содержащих фенольные вещества, найдут применение в современной медицине в качестве диуретических средств.

Данные изучения фармакологических особенностей растительных фенольных соединений характеризуют их как практически нетоксичные или малотоксичные вещества, обладающие, с точки зрения перспектив клинического использования, рядом ценных свойств. К их числу следует отнести: выраженный кардиотонический эффект; коронарорасширяющее и умеренное депрессорное действие; значительный миотропный спазмолитический эффект по отношению к гладкой мускулатуре желудка, кишечника, желчных путей, бронхов; желчегонное, слабительное и антидиаррейное действие; стимуляция ритмической активности и повышение тонуса матки; диуретический эффект. Сказанное характеризует растительные фенольные соединения как интересную и перспективную группу природных биологически активных веществ, заслуживающих всестороннего изучения и практического использования.

**РАСТИТЕЛЬНЫЕ ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
КАК СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ**

Наиболее существенные проявления физиологической активности растительных фенольных соединений, поступающих orally в организм млекопитающих и человека, либо введенных иным путем,— уплотнение клеточных мембран и гисто-гематических барьеров, увеличение резистентности сосудистой стенки и снижение проницаемости мембран и барьеров. Патологически повышенная проницаемость и хрупкость капилляров является весьма распространенным симптомом большинства инфекционных и вирусных заболеваний, токсических поражений, а при ряде болезней и патологических состояний играет существенную патогенетическую роль. Это относится не только к явлениям С- и Р-авитаминоза (скорбут).

В патогенезе воспаления как неспецифической реакции организма на самые разнообразные повреждающие воздействия важное место занимают повышение проницаемости, явления экссудации, отека, активация кининовой и симпатико-адреналовой систем, повышенная продукция гистамина, серотонина и выход их в гуморальные среды организма [20]. Увеличенная проницаемость и хрупкость капилляров наряду с освобождением и выходом ряда физиологически активных веществ постоянно сопутствуют разнообразным аллергическим болезням и состояниям, оказывают существенное влияние на их течение. Особенно это относится к такому распространенному заболеванию, как ревматизм. Проникновение в организм и воздействие на жизненно важные органы и системы токсинов разнообразной природы в значительной мере лимитируется величиной проницаемости барьеров и в условиях ее повышения приводит к особенно тяжелым последствиям.

Во всех этих случаях и в ряде других применение флавоноидов и других растительных фенолов, обладающих капилляроукрепляющей активностью, способно дать весьма значительный лечебный эффект. Немалую роль в эффективности фенолов при токсических воздействиях могут сыграть стимуляция обезвреживающей функции печени и образование комплексов с ионами тяжелых металлов и других токсинов.

Такие фармакологические особенности фенолов, как спазмолитический и диуретический эффект (см. гл. 5), также раскрывают широкие возможности клинического применения. Наконец, значительный практический интерес представляет воздействие фе-

нолов на функцию ряда эндокринных желез (в первую очередь надпочечников, гонад и щитовидной железы) и на реализацию периферических эффектов их гормонов, на свертывание крови и т. д.

Противовоспалительное, антисклеротическое и десенсибилизирующее действие

Под влиянием растительных фенольных соединений особенно эффективно ослабляется и даже устраняется экссудативный компонент воспалительной реакции, что легко объяснимо с учетом уплотняющего мембраны и барьеры действия фенолов. В экспериментальных условиях на фоне декстранового, формалинового, кротонового, каолинового воспаления, ожога, ультрафиолетовой эритемы отмечается значительное уменьшение экссудации и отека. Под влиянием предварительного введения салицилата натрия [213], диферулоил-метана (куркумина — компонента корневищ *Curcuma longa* L., растения, применяемого в народной медицине Индии) [1594], препарата галловой кислоты галаскорбина [217, 432, 494], ибупфенака (4-изобутилфенилуксусной кислоты) и других производных фенилуксусной и фенилпропионовой кислот [817, 963], производных 2-нафтилуksусной [1106], 4- и 5-арил-1-нафталинуksусных кислот [1246], N-фенилантраниловой кислоты [1150], α -4-диокси-3-метоксиацетофенона и его эфиров [981] — отмечается значительное ослабление преимущественно экссудативной фазы воспаления. Препараты 2-нафтилуksусной кислоты [1106] и особенно нового препарата, производного коричных кислот: 1-циннамоил-2-метил-5,6-метилендиокси-3-индолилуksусной кислоты [1264, 1265] наряду с сильным собственно противовоспалительным действием обладают кроме того анальгетическим и антипиретическим действием. Успешно применяются и при ультрафиолетовых ожогах. Однако эллаговая кислота — депсид галловой кислоты — в определенных условиях активизирует кининовую систему крови [543].

Наряду с феноло-, нафтоло- и антранолокислотами выраженной противовоспалительной активностью обладают также кумарин (в дозе 5 мг/кг вызвал уменьшение более чем вдвое экспериментального лимфатического отека головы) [935] и его производные эскулетин, эскуламин и т. п. [408].

Сравнительно хорошо изучена противовоспалительная активность флавоноидных соединений [1121]. Рутин тормозит развитие травматического отека у крыс [1491]; кверцетин, рутин и флавоноиды солодки проявляют противовоспалительное действие на модели формалинового и декстранового воспаления у мышей [438, 439, 519, 520]. Триэтилрутозид (30 мг/кг внутривбрюшинно) подавляет развитие отека лапки, вызванного субпланарным введением формалина, декстрана, брадикинина [983]. О- (β -оксиэтил)-рутозид и его производные эффективны при разнообразных экспериментальных моделях воспаления, в том числе и при термических ожогах [850, 1121], выступая как антагонисты серотонина, брадики-

нина, простагландинов и ингибиторы транспорта макромолекул. Антоцианы эффективны при дерматозах у детей [667], а в экспериментальных условиях — при введении орально крысам в дозах 500 и 250 мг/кг — снижали главным образом экссудативные явления воспаления, вызванного введением гиалуронидазы, формалина, гистамина, серотонина [928].

Ослабляют преимущественно экссудативную фазу воспаления также суммарные флавоноидные препараты ландыша и скуппии [88], терновника, солодки [519, 520], а также кемпферол и его гликозиды [445], экстракт паслена дольчатого [471], а также гуминовые кислоты [1259] и другие конденсированные фенолы, полифенольные препараты из горной эфедры и конского щавля [624].

В качестве показателя противовоспалительной активности нестероидных, в том числе и фенольных, препаратов предложено также учитывать уменьшение количества плевральной жидкости у крыс, накапливающейся при введении в плевральную полость красителя синего Эванса [1528]. Противовоспалительная активность эскуламина успешно продемонстрирована и на модели адреналинового отека легких у мышей при введении за 1 ч до адrenalина (10 мг/кг) и у кроликов в условиях термического ожога ушной раковины [408]. Комплекс катехинов чайного растения (50 мг/кг), введенный за 30—60 мин до внутрикожного введения скипидара в кожу живота крыс, ослаблял накопление в этом участке кожи трипанового цвета синего [370].

При анализе механизма противовоспалительного действия растительных фенольных соединений (а такой активностью, как видно из приведенного выше обзора, обладают представители всех основных классов и групп фенолов — от фенолокислот до конденсированных полифенолов) необходимо учитывать несколько основных закономерностей. Прежде всего, фенольные соединения мобилизуют в животном организме собственные механизмы гомеостаза (о чем более подробно говорится далее, в гл. 8 и 10), в частности, стимулируют функцию коры надпочечников, глюкокортикоидные гормоны которой обладают противовоспалительной активностью [192, 905]. Однако фенольные соединения, от самых простых, подобных салицилату натрия или ацетилсалициловой кислоте (аспирину), и до биофлавоноидов, действуют противовоспалительно и в условиях адrenalэктомии или блокады функции коры надпочечников метопивроном [213, 1527]. Очевидно, решающую роль играет все же периферический, уплотняющий мембраны эффект фенольных соединений; это и снижение проницаемости сосудисто-тканевых мембран (депонирующий эффект), и уплотнение внутриклеточных мембран лизосом (показанное Р. Ронкуччи и др. [1507] для *n*-бутоксифенилгидроксамовой кислоты по отношению к лизосомам клеток печени крыс), и ингибирование гиалуронидазы (см. гл. 3), и антагонистическое действие по отношению к кининам, серотонину и другим биологически активным продуктам воспаления [1121], и нормализующее влияние на функцию печени, содержание в ней

гликогена [217], на воспалительную активацию аминотрансфераз [1594]. Наконец, бесспорен вклад в противовоспалительное действие фенолов также их антимикробного [667] (см. гл. 2), противогрибкового, противоглистного [1051, 1059, 1495, 1474], протистоцидного, противомаларийного [1336] действия.

Если влияние растительных фенолов на экссудативную фазу воспаления хорошо изучено и сомнений не вызывает, то действие на пролиферативную фазу изучено слабо и вообще сомнительно. Есть указания, что ибупрофен задерживает рост грануляционной ткани почти в такой же степени, как гидрокортизон [817]. При асептическом воспалении у крыс флавоноиды уменьшают не только экссудативные, но и пролиферативные (на 23—40%) процессы [780].

Капилляроукрепляющее и противовоспалительное действие фенолов находит уже сейчас довольно широкое применение в клинике, при лечении ревматизма [317, 578, 650], диабета [423, 1643], гипертонической болезни [29, 355, 356, 423, 636, 1157], при геморрагических синдромах разной этиологии [284, 422, 423, 538, 1157], токсикозах беременности [229, 306, 322, 323], бактериальных инфекциях [316—318], ретинопатиях [325, 1341], полиомиелите [916], вирусном гепатите [417, 418], нефритах [646], болезнях кожи [771].

Сочетание местного дезинфицирующего, успокаивающего, вяжущего действия на слизистую и спазмолитического эффекта, по-видимому, и обуславливает противоязвенное действие флавоноидов и кумаринов как в эксперименте, так и в клинике. Это подтверждают данные Р. Пари [1426], Г. Росси и др. [1511], полученные в опытах с рутином и кверцетином; Н. Г. Ларченко-Дорон [416], В. И. Литвиненко, Г. В. Оболенцевой [439] — с флавоноидами солодки, Я. И. Хаджая [715] — с кумаринами и хромонами, А. И. Хаджая и Г. В. Оболенцевой [721] — с келлином и рутином. Б. Соколов и др. [1582, 1585] приводят данные об успешном применении препарата СVP* при геморрагических язвенных циститах и кровоточащих язвах двенадцатиперстной кишки у людей. Сходные данные с препаратом СVP и гесперидином получены и другими авторами [932, 1661, 1662].

В клинических условиях галаскорбин с успехом применяется при ревматизме [746], местно — при воспалительных заболеваниях влагалища и шейки матки [244], маститах [509], при лучевых дерматитах, ректитах и циститах [253—256]; он стимулирует заживление ран [216] и механических травм мышц [742], сращение костных переломов [164].

Интересна и важна с точки зрения перспектив практического, профилактического и лечебного применения фенольных соединений способность задерживать развитие атеросклеротического процесса. В этиологии и патогенезе склероза стенок сосудов наряду с генетическими детерминированными особенностями течения обменных процессов, продукции и деградации холестерина, липидов

* Цитрусовый витамин Р (амер.) соответствует отечественному цитрину.

и фосфолипидов существенную роль играют также особенности питания и образа жизни (особенно избыточное питание и гиподинамия), особенности трудовой деятельности и т. п. Есть указания и на то, что развитию атеросклероза способствуют также недостаток в организме биоантиоксидантов (в первую очередь токоферолов) и обусловленное этим усиление перекисидации липидов, в том числе липидов мембран [188].

Антисклеротическое действие растительных фенольных соединений можно рассматривать как следствие восполнения потребности организма в биоантиоксидантах, как результат компенсации токофероловой недостаточности. В то же время в суммарном антисклеротическом эффекте фенолов присутствуют, вероятно, и другие слагаемые: воздействие на липоксидазу и другие ферменты липидного и холестерина обмена. Так или иначе, развитие атеросклероза сосудов достоверно задерживается под влиянием гидрохинона, гваякола, галловой кислоты [670], комплекса катехинов [103], фосфорилированного гесперидина и кверцетина [926, 1045]. В экспериментах *in vitro* показано, что лейкоантоцианы в концентрации менее 2,5% осаждают β -липопротеиды из лошадиной сыворотки. Более высокие концентрации осаждают практически все липопротеиды [1622]. Препараты витамина Р предотвращают развитие гиперхолестеринемии у кроликов [210]. По данным В. С. Смоленского и др. [649], полученным в эксперименте на кроликах, комбинация аскорбиновой кислоты и комплекса чайных катехинов на фоне кормления холестерином значительно снижает уровень последнего в крови и степень развития атероматозного процесса [288]. В эксперименте на крысах на фоне кормления холестерином и 6-метилтиоурацилом в течение 2,5 месяцев дача животным кверцетина, флавоноидов желтого и особенно кавказского рододендрона существенно снижала концентрацию холестерина в крови, печени и почках, стабилизировала его комплексы с белками крови [437]. Аналогично действуют суммарный препарат флавоноидов клевера красного [436], изофлавоны генистеин [435] и другие природные и синтетические изофлавоны [315], настой зеленого чая [46]. Механизм антисклеротического действия фенольных соединений заслуживает специального изучения. Применение витаминов С и Р способствует улучшению сна и устранению кардиалгий у больных атеросклерозом [754].

С воздействием на сосуды связано также положительное действие биофлавоноидов при обморожениях [423, 835, 1114, 1170].

При аллергических состояниях, анафилактическом шоке наблюдается повышенная хрупкость и проницаемость капилляров [423], происходит реакция антиген — антитело, освобождаются гистамин и гистаминоподобные вещества, ацетилхолин, пирокатехинамины, серотонин, гепарин, а также гиалуронидаза [192]. Естественно, что применение Р-витаминных препаратов должно оказаться эффективным и при аллергиях, хотя витамин Р и не подавляет реакции антиген — антитело [290, 423, 604, 1512]. По-видимому, не обладают фенольные соединения и антигистаминным действием; при гистами-

новом шоке они не эффективны, хотя анафилактические реакции ими достоверно угнетаются [1199, 1210, 1301, 1309, 1310, 1363]. Способность кверцетина, катехина и рутина ослаблять вызываемые гистамином токсические эффекты проявляется лишь при малых дозах гистамина — не выше LD_{50} [1000, 1609, 1672, 1675, 1676]. Дозы же флавоноидов при этом должны быть высокими — порядка 100 мг/кг и выше. В то же время десенсибилизирующее действие достигается повторным введением значительно меньших доз — порядка 1—10 мг/кг.

По-видимому, в основе механизма десенсибилизирующего действия препаратов витамина Р лежит наряду со способностью уплотнять мембраны и ингибировать гиалуронидазу снижение реактивности периферических рецепторов по отношению к гистамину [1439]. Есть указания и на способность флавоноидов (гесперидина) увеличивать связывание гистамина белками. Эллаговая кислота, выступая в качестве антагониста декстрана, препарата 48/80 и других освободителей гистамина, тем самым ослабляет их действие [904]. В опыте *in vitro* *n*-бензохинон окисляет гистамин, восстанавливаясь до гидрохинона [1366].

Антитоксическое действие

Антитоксическое действие полифенолов проявляется в ослаблении повреждающего эффекта роданидов [423], токсических воздействий четыреххлористым углеродом, новарсенолом, бензолем, гептахлором, сопровождающихся нарушением функции печени [346, 389, 638, 656, 764].

Галаскорбин и другие фенолы эффективны в условиях инфекционно-токсического поражения печени при болезни Боткина [166, 264, 348, 417, 418, 585], при некоторых лекарственных идиосинкразиях и интоксикациях [926], при мышечной экспериментальной дистрофии [711] и экспериментальном миокардите [592]. Рутин и кверцитрин предупреждают развитие контактуры прямой мышцы живота лягушки под влиянием динитрофенола, монобромацетата, метиленового синего и т. п. [488]. Кверцетин восстанавливает работоспособность сердца лягушки, отравленного хлороформом, хинином, молочной кислотой [1231]. Кверцетин, рутин, витексин-рамнозид, гиперозид защищают крыс и лягушек от токсического действия малахитовой зелени [925], (+)-катехин — от токсического действия 33% этанола на печень крыс [1123].

Таким образом, растительные фенольные соединения существенно снижают токсическое действие довольно широкого круга химических и инфекционных агентов. В механизме антитоксического действия полифенолов играют первостепенную роль уплотнение сосудисто-тканевых мембран (что затрудняет распространение токсических веществ, уменьшает их концентрацию в жизненно важных органах), сохранение эндогенной аскорбиновой кислоты и уровня гликогена печени. В повышении детоксикационной функции печени

значительная роль принадлежит накоплению в ней гликогена. Под влиянием кверцетина, лутеолина и других флавоноидов содержание гликогена в печени увеличивается на 38,7—85,9% [780]. Аналогично действует галаскорбин [756, 757]. В механизме защитного действия фенольных соединений, и не только флавоноидов, но и более простых фенолов, например пропилгаллата [1042], от токсического действия четыреххлористого углерода и других гепато-

Таблица 19

Влияние растительных фенольных веществ на токсическое действие сульфата меди

Препарат	Доза, мг/кг	Количество мышей	Срок введения препарата	ЛД ₅₀		
				$M \pm m$	t	P
Контроль	—	60	—	$4,05 \pm 0,24$	—	—
Натрийгаллат	60	48	За 30 мин до сульфата меди	$4,79 \pm 0,31$	1,9	$> 0,05$
	300	48	То же	$8,56 \pm 0,57$	7,5	$< 0,01$
	300	48	Через 15 мин после сульфата меди	$4,85 \pm 0,34$	1,9	$> 0,05$
	300	48	Через 30 мин после сульфата меди	$3,88 \pm 0,42$	0,3	$> 0,1$
Комплекс катехинов	60	48	За 30 мин до сульфата меди	$6,35 \pm 1,1$	2,03	$< 0,05$
Пирогаллол	60	48	То же	$5,97 \pm 0,46$	3,7	$< 0,05$
Пирогаллол окисленный	60	48	» »	$3,63 \pm 0,27$	1,2	$> 0,05$
Натрийгаллат окисленный	60	48	» »	$4,12 \pm 0,33$	0,01	$> 0,1$
Кверцетин	60	48	» »	$5,02 \pm 0,50$	1,8	$> 0,05$
Рутин	60	48	» »	$5,06 \pm 0,41$	2,13	$< 0,05$
Аскорбат натрия	60	48	» »	$5,37 \pm 0,68$	1,85	$> 0,05$

тропных ядов существенную роль играет предотвращение накопления и перекисидации липидов в печени, активации АТФ-азы [14, 1042]. В качестве одного из наиболее демонстративных показателей стимуляции обезвреживающей функции печени при введении фенольных соединений используется сокращение длительности сна у крыс, вызванного введением этиминала натрия [722], гексенала [716], тиопентала, хлоралгидрата [564] и других наркотиков, метаболизиремых печеночной тканью.

Таким образом, можно считать установленным существование антитоксического действия фенольных соединений, обусловленного уплотнением сосудисто-тканевых барьеров и стимуляцией детоксицирующей функции печени. Но существует еще один биохимический механизм обезвреживающего действия фенолов, обусловленный их комплексообразующей активностью.

Известна способность фенольных веществ образовывать комплексные соединения с ионами металлов, обладающих переменной валентностью, например меди, железа, кобальта, марганца, цинка и т. п. Эта способность послужила основанием для успешного приме-

нения фенолов в качестве антидотов при отравлениях тяжелыми металлами [1141]. Кроме того, комплексообразующая способность фенолов играет определенную роль в их собственном биологическом действии. Так, В. Кларк и Т. Гейссман [1998] показали, что стабилизирующее действие флавоноидов на адреналин *in vitro* в большой мере обусловлено связыванием ионов меди, катализирующих окисление пирокатехинаминов. Возможно, что реакции флавоноидов с металлами являются основой для понимания их биологической функции [633].

В наших экспериментах было исследовано влияние введения натрийгаллата и некоторых других фенолов на токсическое действие сульфата меди. Опыты приведены на 588 мышах, которым внутрибрюшинно вводили сульфат меди в дозах 1, 3, 5, 7, 9 и 11 мг/кг. За 30 мин до введения сульфата меди мышам вводили натрийгаллат либо пирогаллол, комплекс катехинов, кверцетин, рутин (60 мг/кг). В одном из опытов натрийгаллат (300 мг/кг) был введен через 20 мин после сульфата меди. На каждую дозировку сульфата меди в каждом опыте брали не менее восьми мышей. Затем по методу Беренса исчислялась ЛД₅₀ для сульфата меди, а также в условиях антиоксидантического действия фенольных препаратов (по данным гибели животных в течение семи суток) (табл. 19).

Введение натрийгаллата, комплекса катехинов, пирогаллола, рутина перед введением сульфата меди достоверно снижает токсичность последнего, очевидно, в результате связывания ионов меди. Эффект кверцетина и аскорбиновой кислоты близок к достоверному. Введение натрийгаллата после сульфата меди также обусловило близкое к достоверному снижению токсичности последнего. С точки зрения общей теории биологического действия растительных фенольных соединений важно, что предварительное окисление препаратов (натрийгаллата, пирогаллола) резко снижает их антидотную активность. Очевидно, в отличие от других биологических эффектов фенольных соединений, связывание ионов металлов осуществляется восстановленной молекулой фенола.

Действие на эндокринные железы

Первые данные, свидетельствующие о стимулирующем действии биофлавоноидов на надпочечники, получили Б. Соколов, Дж. Редд [1585]. У. Кларк, Е. Маккей [1999], Ф. Де Эдс [1036] пришли к выводу, что многие из проявлений биологического действия полифенолов обусловлены неспецифической стресс-реакцией, развивающейся в результате стимуляции системы гипофиз — кора надпочечников и проявляющейся в уменьшении веса тимуса у молодых крыс и в увеличении уровня свободных 17-оксикортикостероидов в крови. Любопытно, что Ф. Де Эдс [1036] связывает эту стимуляцию не с самими флавоноидами, а с продуктами их метаболизма.

З. Ж. Гудэ и др. [218] установили, что введение галаскорбина (30 мг подкожно) увеличивает у крыс и морских свинок выведение

Влияние натрийгаллата и аскорбиновой кислоты на экскрецию 17-оксикортикостероидов

Вариант опыта	Доза препарата, Ж/кг	Количество морских свинок	Уровень				
			исходный уровень, $M \pm m$	после введения препарата			
				1-е			3-й
				$M \pm m$	t	P	$M \pm m$
Натрийгаллат Аскорбиновая кислота	60	15	$0,159 \pm 0,010$	$0,212 \pm 0,014$	3,1	$< 0,05$	$0,173 \pm 0,012$
	300	20	$0,135 \pm 0,008$	$0,214 \pm 0,008$	7,2	$< 0,01$	$0,156 \pm 0,014$
	300	5	$0,102 \pm 0,008$	$0,377 \pm 0,046$	5,7	$< 0,05$	—

с мочой как 17-кетостероидов, так и 17-кетокортикоидов. А. П. Казанцев [317], О. М. Иванюта [303], Е. Ф. Шамрай, О. М. Иванюта [763] показали, что витамин Р, особенно галаскорбин, в сочетании с глюкокортикоидами способствует накоплению гликогена в мышцах. При совместном введении с адреналином галаскорбин пролонгирует его гипергликемическое действие [642]. Стимуляция коры надпочечников, очевидно, является одним из факторов эффективности полифенолов при ревматизме [578, 746, 1014, 1061], воспалительных процессах и других заболеваниях.

Наши исследования, выполненные на морских свинках, подтвердили литературные данные о стимуляции коры надпочечников флавоноидами на примере натрийгаллата. Наряду с аскорбиновой кислотой, натрийгаллат существенно увеличивает экскрецию с мочой свободных 17-оксикортикостероидов (табл. 20).

Есть в литературе и единичные косвенные указания на способность фенольных соединений растительного происхождения стимулировать также функцию мозгового вещества надпочечников. Так, найдено, что кверцетин усиливает стимулирующее действие инсулина на секрецию пирокатехинаминов [1296]. Наши данные о влиянии натрийгаллата и других фенолов на функцию мозгового вещества надпочечников (ввиду связи этих эффектов с другими механизмами действия фенолов и важности для понимания особенностей биологической активности этих соединений) рассматриваются в гл. 10.

Описано воздействие растительных фенолов также на щитовидную железу. Дача препаратов витамина Р в отдельности и в сочетании с аскорбиновой кислотой нормализует повышенную функцию щитовидной железы у авитаминозных животных [399, 1118, 1119]. При содержании крыс и морских свинок на авитаминозной диете, включающей йодированный казеин, наблюдалась гипофункция щитовидной железы, которая еще более углублялась при даче катехинов. Аскорбиновая кислота действовала противоположным образом [228]. Эффект рутина в аналогичных условиях отсутствовал [228]. Антигиреотическое действие растительных фенольных соединений и содержащих их растительных продуктов (некоторые сорта капусты,

Таблица 20

дов с мочой морских свинок

кортикостероидов

тов за сутки

			7-8-е			14-е		
<i>t</i>	<i>P</i>		<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
0,9	>0,05		0,162 ± 0,011	0,2	> 0,1	0,158 ± 0,008	0,1	> 0,1
1,3	>0,05		0,168 ± 0,009	2,7	< 0,05	0,158 ± 0,004	2,5	< 0,05
—	—		—	—	—	—	—	—

бобовые) отмечают румынские авторы [1147]. К. Скотт, Л. Стрей [1552] нашли, что малые дозы гесперидина метилхалкона стимулируют накопление I^{131} щитовидной железой, а большие угнетают. Антитиреоидный эффект при длительном введении рутина (80 мг/кг), кверцетина или кверцитрина (40 мг/кг) крысам наблюдали А. Йеней и А. Йеней [1233]. Большие дозы витамина Р вызывают некоторое угнетение щитовидной железы даже на фоне нормальной ее функции [96].

Вместе с тем галаскорбин стимулирует энергетический обмен тканей (особенно при явлениях его нарушения и угнетения) и процессы репаративной регенерации эпителиальной, мышечной, костной и нервной тканей [164, 216, 378, 469, 711, 742], что принято относить к функции гормонов щитовидной железы. Это кажущееся противоречие в значительной степени было разрешено исследованиями Л. Ф. Хомицкой [737, 738].

Введение галаскорбина (20, 100, 200, 400 мг/кг подкожно) уже через трое суток приводило к достоверной задержке накопления I^{131} щитовидной железы. Специальные исследования показали, что галаскорбин задерживает выделение в кровь тиреоидных гормонов без существенного нарушения их синтеза, не оказывает влияния на газообмен, тогда как тиреоидин резко его увеличивает. Галаскорбин уменьшал также гликогенолитическое действие тиреоидина, угнетал тиреотропную функцию гипофиза. На фоне угнетения функции щитовидной железы 6-метилтиоурацилом галаскорбин увеличивал поглощение кислорода и утилизацию неорганического фосфата. Л. Ф. Хомицкая полагает, что угнетение функции щитовидной железы при введении Р-витаминных препаратов является компенсаторной реакцией организма на вызываемое этими веществами экстратиреоидное повышение обменных процессов в тканях.

Определенное влияние препараты растительных полифенолов оказывают на функцию половых желез. Эстрогенной активностью обладают фенольные соединения группы изофлавонов: генистеин, его гликозид генистин, даидзеин, биоханин А, прунетин, иридин, ононин и др. [410, 949, 1077]. Присутствие генистеина в

некоторых сортах клевера явилось причиной спонтанных аборт-ов у скота [747, 1615]. Наряду с изофлавонами эстрогенной активностью обладают также кумарины и стеролы [909], фурукумарины псорален и ангелицин [537], хиноны [1408]. Фитоэстрогены обнаружены и в экстрактах солодки, клевера, граната [1563].

По некоторым данным, фосфорилированный гесперидин препятствует оплодотворению [1334] путем антигиалуридазного действия на сперму. Противозачаточной активностью обладают синтетические производные дезоксибензоена [1360], близкие к генистеину. Спермицидным действием, по данным В. Свэйна и др. [1609], обладают только те из флавоноидов, которые в биологических жидкостях способны образовывать хиноны, причем их сперма-цидная активность пропорциональна хинонообразующему эффекту. Однако спермицидный эффект не является стопроцентным, а по некоторым данным [220] и вовсе отсутствует.

Таким образом, изучено воздействие растительных фенольных соединений на гипофиз, особенно на его переднюю долю, на кору надпочечников, тимус, щитовидную железу и гонады. Способность растительных фенольных соединений воздействовать на функцию эндокринных желез, несомненно, играет существенную роль в общей картине их биологического, в том числе лечебного, действия. Наиболее ясна роль воздействия фенолов на кору надпочечников и щитовидную железу.

Растительные фенольные соединения и световое излучение

Особенностью всех ароматических соединений, включающих систему сопряженных связей, является наличие интенсивного поглощения света в области 260—290 нм. Поэтому мази, содержащие определенный процент того или иного фенольного соединения, могут с успехом применяться в качестве средств от загара. В природных условиях такую функцию выполняет урокановая кислота, содержащаяся в секрете потовых желез человека [1686]. Такие растительные полифенолы, как рутин [1154, 1158], кверцитрин, рамнетин и другие, защищают мышей, а также простейших от фотосенсибилизированной гибели в присутствии гематопорфирина или эозина, очевидно, путем поглощения части лучистой энергии.

Любопытно, что в числе растительных фенолов есть вещества — фотосенсибилизаторы, так называемые фурукумарины, способные передавать энергию поглощенного УФ-излучения молекулам других веществ, не поглощающим непосредственно ультрафиолет. К числу фотосенсибилизаторов следует отнести и флавоны лутеолин, апигенин [1399]. Фурукумарины псорален, бергаптен, ксантотоксин, императорин, прангенин, ангелицин [1112, 1113] резко повышают чувствительность микроорганизмов и простейших к УФ-свету и обуславливают их гибель при относительно слабом освещении (фотодинамический эффект [1269]). При введении в организм млеко-

питающих они повышают чувствительность кожи к солнечной радиации, вызывая сильные ожоги и интенсивную пигментацию [391, 715, 720, 973], а также поражение роговицы и конъюнктивы глаза [1099]. Свет способствует окислению диоксифенилаланина и других предшественников в меланин — пигмент кожи и волос. В присутствии псоралена и других фурукумаринов этот процесс ускоряется [830], а тиоловые соединения и аскорбиновая кислота ингибируют окисление [922].

В основе механизма фотосенсибилизирующего действия фурукумаринов лежит, как теперь установлено, реакция их фотоприсоединения к нуклеиновым кислотам клеток кожи. Бергаптен, меченный C^{14} , на свету (365 нм) образует прочное соединение с ДНК [1374]. Аналогично присоединяется H^3 -триметилпсорален [1442, 980]. Реакция связывания фурукумарина молекулой нуклеиновой кислоты носит ковалентный характер. В реакции участвуют только пиримидиновые основания нуклеиновых кислот — тимин, цитозин и урацил [903, 1024, 1027, 1270, 1373], без нарушения структуры и макроструктуры ДНК. Связывание фурукумарина и эффект фотосенсибилизации происходят только при одновременном воздействии длинноволнового ультрафиолетового излучения, с длиной волны 365 нм, так называемого «черного света» [492, 902, 903, 936, 937, 980, 1372]. Максимальное связывание ксантотоксина с ДНК происходит при действии более коротковолнового света, с длиной волны 312 нм [1025]. Взаимодействие фурукумаринов с ДНК происходит легче и интенсивнее, чем с РНК [1372]. Из этого следует, что особенно активную роль в связывании фурукумаринов играет тимин ДНК.

Связывание происходит за счет двойной связи между 5-м и 6-м атомами углерода в молекуле пиримидинов и 3,4- или 4', 5'-связей в молекуле фурукумарина [1375]. Под влиянием сопутствующего ультрафиолетового облучения фурукумарин образует поперечные сшивки между нитями ДНК [980, 1026], которые в отсутствие репарации препятствуют расхождению нитей ДНК и обуславливают ее инактивацию, потерю матричной активности [987, 1005, 1218] и торможение синтеза ДНК, задержку митозов на стадии синтеза ДНК [936, 937, 1649]. Репарация таких межнитевых внутримолекулярных сшивок ДНК требует генетического рекомбинационного обмена, протекает в несколько последовательных этапов [986, 1218] и контролируется двумя генами: *uvr* и *hcs* A [1005]. В модельных условиях взаимодействия псоралена с ДНК в растворе концентрацией 0,4% и более — в основном возникают межцепочечные сшивки; при концентрации ДНК в растворе 0,1% поперечные связи возникают в основном между участками одной нити с образованием петель [1329].

Взаимодействие ДНК с образованием сшивок — обязательный этап в фотосенсибилизирующем действии фурукумаринов; соединения, лишенные этой активности, связей с ДНК не образуют [1503]. Отсутствие УФ-облучения лишает фурукумарины способности образовывать сшивки и сенсибилизировать клетки. При переходе

к более коротковолновому УФ-облучению эффект фотосенсибилизации слабеет, несмотря на большую энергию излучения. Так, ультрафиолет с длиной волны 254 нм самостоятельно, без участия фурукумаринов, ингибирует синтез ДНК. В присутствии триоксалена (4, 5' 8-триметилпсоралена) этот ингибиторный эффект не усиливается [1649].

Из производных псоралена и аллопсоралена только линейные производные обладают высокой фотодинамической активностью. Очевидно, изменение конфигурации молекулы фурукумарина препятствует ее проникновению между витками спирали ДНК и взаимодействию с ее пиримидиновыми основаниями. Частичное восстановление двойных связей в молекуле фурукумарина (в кумариновой или фурановой ее частях) приводит к потере активности. Введение дополнительных оксигрупп снижает активность фурукумарина, а введение метоксигрупп, особенно в положения 5 и 8 повышает активность [1376].

Для подавления синтеза белка в клетках приходится прибегать к увеличению дозы фурукумарина и ультрафиолетового облучения по сравнению с торможением синтеза ДНК и РНК [936, 937]. Псорален не влияет на потребление кислорода клетками [902]. Для реакции фотоприсоединения фурукумарина к ДНК кислород не нужен; более того, его присутствие даже несколько задерживает реакцию взаимодействия фотосенсибилизатора с ДНК [903]. Известное значение в механизме действия фурукумаринов, по крайней мере некоторых, может иметь их способность (императорин, $3 \cdot 10^{-4}$ М) ингибировать интенсивность дыхания и фосфорилирования [1268].

Фурукумарины вступают в фотореакцию только с нативной ДНК, причем более энергично, чем с РНК, и это взаимодействие происходит реально и доказано не только *in vitro*, но и на вирусах, бактериальных культурах, на коже и других тканях животных, на суспензиях опухолевых клеток, сопровождаясь аномалиями развития клеток, вплоть до летальных [1372]. Реакция фотоприсоединения фурукумаринов к ДНК лежит и в основе их противоопухолевого эффекта — торможения синтеза ДНК, митозов и гибели опухолевых клеток [492], рассматриваемого более подробно в гл. 8 [1250].

Фурукумарины и растительные экстракты, их содержащие, издавна успешно применяются при лечении пигментных расстройств — так называемых лейкодерм (витилиго). Еще в Древнем Египте для лечения этого заболевания применяли траву *Ammi majus*, содержащую, как теперь известно, фурукумарины ксантотоксин, бергаптен, императорин [391, 1068]. В древней индийской книге *Adharva veda* (1400 г.) рекомендовались для лечения лейкодермы семена ряда растений, в том числе и *Psoralea* [1089]. Интересно, что воздействие на организм некоторых фенольных соединений также нарушает механизм меланиногенеза и сопровождается появлением таких же лишенных пигмента пятен на коже (витилигоподобный дерматит), как

при заболевании, возникающем естественным путем и обусловленном, возможно, врожденным нарушением функции ферментативных систем, участвующих в синтезе меланина. Тормозят образование меланина, ингибируя ферментативное окисление тирозина в ДОФА и окисление ДОФА в дофамин, — гидрохинон и *n*-оксипропиофенон [1068], инол и другие пространственно затрудненные фенолы [36, 37]. При добавлении в пищу кошек, крыс и мышей гидрохинона у них развивается депигментация, а у рабочих, в том числе и негров, работающих с гидрохиноном, появляются пятна лейкодермы [1068].

При лечении витилиго лишенные пигмента участки кожи длительно обрабатывают растворами фурукумаринов или растительными экстрактами, их содержащими, и в большинстве случаев достигает улучшения [1, 183, 273, 313, 583, 1068]. Препараты вводят и орально; эффективно добавление меди, стимулирующей активность тирозиназы [1068].

Растительные фенольные соединения и свертывание крови

Антигеморрагический эффект фенольных веществ, возможно, обусловлен не только их капилляроукрепляющим действием, но и связан с усилением свертывания крови. Отмечено уменьшение длительности кровотечения под влиянием эллаговой кислоты [821], рутина [1034]. Аналогичные данные получены Г. Унгаром с гесперидин-метилхалконом [1634]. При тромбопенической пурпуре у крыс рутин способствует уменьшению размеров пурпуры и длительности кровотечения [1638]. Однако Е. Шеллард и др. [1568] нашли, что фосфорилированный гесперидин тормозит превращение фибриногена в фибрин. Возможно, некоторую роль в уменьшении длительности кровотечения играет способность флавоноидов увеличивать уровень кальция крови [1418]. Такой эффект цитрина показали Г. Мартин [458], И. М. Раунерт [1481], рутина — И. Кюнау [1275]. По мнению последнего, повышение кальция крови достигается за счет мобилизации его из костей. Наконец, в механизме прокоагулянтного действия флавоноидов и некоторых других фенолов может иметь значение и опосредованный эффект — путем стабилизации в крови адреналина, стимулирующего свертывание крови (см. гл. 10). Однако О- (β -оксиэтил)-рутозид ингибирует первую фазу агрегации эритроцитов, вызванной АДФ, и обе фазы реакции агрегации эритроцитов и тромбоцитов, вызванной адреналином, возможно, за счет взаимодействия с макромолекулами оболочки эритроцитов [982].

Наряду с прокоагулянтами среди фенольных соединений есть группа препаратов из класса кумаринов, главным образом производные 4-оксикумарина и дикумарина, обладающие сильной антикоагулянтной активностью [412, 1354]. Таковы дикумарин, варфарин, неодикумарин [136, 957, 1239, 1383, 1415, 1416, 1467, 1601, 1681], натриевая соль 4-фенил-3-изокумариновой кислоты и ее

эфир [847], бисоксикумарин [1060, 1663], синкумар [581], аценокумарин [950], фенпрокумон (маркумар) [1398, 1480, 1613], пелентан [115]. Кумариновые антикоагулянты нарушают образование тромбина и тромбопластина [463], снижая концентрацию в крови протромбина и факторов VII, VIII и X свертывания крови [136, 901] (в результате торможения их синтеза в печени), и ингибируют третью фазу процесса свертывания крови — превращение фибриногена в фибрин [136]. Синкумар (3 мг/кг) и пелентан (30—40 мг/кг) снижают протромбиновый индекс на 20—30% [115]. Дикумарин у крыс увеличивает протромбиновое время до 240 сек [901]. Время рекальцификации крови при введении крысам эфиров и соли 4-фенил-3-изокумариновой кислоты уменьшилось со $113 \pm 4,2$ сек до $70 \pm 3,5$; $79 \pm 5,0$ и $73 \pm 4,1$ сек [847].

Кумариновые антикоагулянты, связывающиеся с белками крови, главным образом с альбумином, долго циркулируют в крови и длительное время сохраняют свое действие [1060, 1398]. Эффективный период полувыведения кумариновых антикоагулянтов составляет несколько суток, для маркумара — 6,5 суток [1555], 6,7 суток [1398]. Поскольку более 99% препарата связывается с альбумином крови, а биотрансформации подвергается только свободный антикоагулянт, то при длительном введении этих препаратов существует опасность кумуляции. После однократного введения собакам внутрь диоксикумарина (20 мг/кг) протромбиновое время нормализовалось лишь через 10—14 дней [1060]. Поэтому при длительном лечении вводятся очень малые дозы, поддерживающие концентрацию препарата в крови [1398].

В альбумине имеются два участка молекулы, с которыми образуют прочные связи варфарин и другие антикоагулянты. Кумарины, лишенные антикоагулянтной активности, связываются лишь с одним участком молекулы [1414]. Фенилбутазон, конкурентно вытесняющий варфарин из его связанной с альбумином формы, усиливает тем самым противосвертывающий эффект [1244, 1414].

Основная особенность механизма действия кумариновых антикоагулянтов — их антагонизм по отношению к витамину К, необходимому для синтеза факторов свертывания. Варфарин и другие антикоагулянты ингибируют синтез именно тех факторов свертывания, которым для проявления активности требуется присутствие витамина К [1660], действуя как структурные аналоги витамина К, вытесняющие его из связи с апоферментом [136]. И витамин К, и антикоагулянт накапливаются в печени [1317]. Предполагается, что под действием варфарина в печени накапливается антагонист витамина К — оксифиллохинон [1681], который тормозит превращение филлохинооксида в витамин К₁ [894, 1344]. Фенольные антикоагулянты (фенпрокумон) индуцируют образование в печени белков, иммунологически идентичных факторам II (протромбин), VII, IX и X свертывания крови, но лишенных присущей им биологической активности, очевидно, потому, что они не имеют кофермента — витамина К₁ [1480]. Максимум концентрации аномального протромбина отме-

чен через 2 суток после введения варфарина, а исчезновение — через 6—7 суток [957]. При введении кроликам в желудок дикумарина повышается активность в крови аланинаминотрансферазы и снижается активность аспартатаминотрансферазы [1601]. Выводятся кумариновые антикоагулянты из организма главным образом в неизмененном виде с мочой и желчью [913]. После введения крысам моксикумона орально (50 и 200 мг/кг), внутрибрюшинно (200 мг/кг), собакам внутривенно (20 мг/кг), людям орально (200 мг) отмечается медленное, в течение 48 ч, выведение препарата. У людей с мочой выводится 13—33% введенной дозы [1613].

Варфарин нашел очень широкое применение как наиболее эффективное дератизационное средство. Однако вследствие генетической неоднородности крысиной популяции [1151] произошел отбор мутантных особей, отличающихся тем, что у них антикоагулянт неспособен тормозить превращение филлохинооксида в витамин K_1 ; очевидно, вследствие мутации соответствующая ферментная система утратила способность тормозиться варфарином [894].

Кумариновые антикоагулянты очень широко применяются в клинике, главным образом при сердечно-сосудистых заболеваниях, тромбозах, тромбозах, явлениях гиперпротромбинемии. Защитное действие фенольных прокоагулянтов при лечении дикумарином и его производными показано рядом авторов: Ч. Брамбелом [131] — в отношении гесперицина с аскорбиновой кислотой, Г. Мартином [1335] — в отношении (+)-катехина и рутина, М. Плунгианом и др. — в отношении рутина [1455]. Вместе с тем У. Кларк [997] не обнаружил в эксперименте на мышцах защитного действия рутина при введении дикумарина.

Таким образом, среди растительных фенольных соединений есть антикоагулянты (дикумарин, варфарин и др.) и прокоагулянты — преимущественно препараты флавоноидного ряда. Флавоноиды также несколько повышают осмотическую резистентность отмытых эритроцитов. По данным Ж. Парро и М. Габа [1435], так действуют рутин, (+)-катехин и, по данным А. Херца [1202], — гесперидин. Метилхалкон гесперицина в концентрации 9,04 мг/см³ защищает эритроциты человека от гемолиза, вызванного сапонином [1323]; аналогично действуют рутин и нарингин.

В целом изучение фармакологических особенностей действия растительных фенольных соединений на млекопитающих и человека характеризует их как класс соединений с низкой токсичностью, обладающих весьма различным биологическим действием, которые могут найти достаточно широкое и важное применение в целом ряде областей профилактической и клинической медицины. Уже при однократном введении фенольные соединения повышают резистентность стенок сосудов и увеличивают ряд других биологи-

ческих эффектов. При продолжительном поступлении этих соединений в организм человека, что и происходит в естественных условиях, при поступлении фенольных соединений с растительной пищей биологические эффекты растительных фенолов становятся более выраженными.

Из проявлений биологической активности фенольных соединений нашли практическое применение в медицине Р-витаминное и фармакодинамическое капилляроукрепляющее действие, спазмолитический, противовоспалительный, антикоагулянтный, десенсибилизирующий эффекты. Однако и другие проявления биологического действия фенолов — антиоксическое, диуретическое, противоязвенное, антитиреоидное, слабительное и антидиаррейное — могут найти свое место в растущем арсенале средств современной клинической медицины.

Один из путей активного поиска новых высокоэффективных средств в мире растительных фенольных соединений — это систематическое изучение опыта народной медицины, состава и активности применяемых ею растительных лечебных препаратов, выделение и изучение активных соединений, входящих в их состав. Этот путь уже немало дал современной медицине, причем наибольших успехов удалось достичь именно в последние 15—20 лет. Нет сомнений, что сокровищница народной медицины, лечебные богатства растительного мира нашей планеты еще весьма далеки от полного освоения. И немалая доля этих богатств приходится на фенольные соединения — почти обязательную составную часть растительных лечебных средств народной медицины.

Второй, не менее многообещающий путь — это синтез на базе природных фенольных соединений новых препаратов, обладающих более узким, более специализированным, но зато более сильным действием. Этот путь уже доказал свою плодотворность: синтетические производные флавона весьма успешно применяются в качестве коронарорасширяющих, антиспастических средств [1121]; производные хромонов, флавонов, кумаринов оказались эффективными противовоспалительными, спазмолитическими, противоязвенными препаратами. Мощными и эффективными лечебными средствами стали благодаря направленному синтезу кумариновые антикоагулянты. Результаты обширных исследований, суммированные в этой и предыдущих главах, свидетельствуют о перспективности и других направлений синтеза, исходящего из природных возможностей фенольных соединений — этого обширного и разносторонне биологически активного класса растительных органических соединений. В частности, весьма перспективными представляются поиски и направленный синтез новых фенольных соединений, обладающих мощным противолучевым и противоопухолевым действием, о чем речь пойдет в последующих главах.

ПРОТИВОЛУЧЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЕНОЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ

В 1949 г. с открытием радиозащитного действия цистеина, глутатиона и цианидов родилось учение о противолучевой химической защите [863, 989, 1443]. Однако еще в 1947—1948 гг. были предприняты первые попытки противолучевого применения препаратов витамина Р ввиду существенной роли при лучевой болезни геморрагического синдрома.

В 1947 г. Дж. Гриффит [1156] введением рутина предупредил увеличение хрупкости капилляров, наблюдающееся при внутрибрюшинном введении радонового препарата. Далее этот автор [1155—1157] показал, что через десять дней после внутрибрюшинного введения радона (20—40 *мкюри*) подкожное введение рутина (12,5—25 *мг*) защищает от появления петехий. При местном облучении рутин ускорял заживление.

В те же годы флавоноиды начали широко применяться в клинической практике в качестве средств профилактики и лечения лучевого геморрагического синдрома. В 1944 г. У. Мэтьюсон [1341] применил цитрин с целью лечения кровоизлияний в сетчатку у больного, получавшего курс лучевой терапии по поводу множественной миеломы. Лечение оказалось настолько успешным, что Мэтьюсон рекомендовал применять Р-витаминные препараты профилактически с целью уменьшения опасности кровотечений. В Англии Дж. Аронс и др. [846] привели данные анализа 1132 историй болезни пациентов, получавших витамин Р при лучевых геморрагиях. Препарат СVP (цитрусовый витамин Р) назначался *per os* (600 *мг/кг*) за 5—7 дней до начала лучевой терапии. Длительность курса — 5—7 недель. У больных отмечено заметное уменьшение лучевой эритемы, повреждений слизистых оболочек, значительное улучшение общего самочувствия, повысилась переносимость лучевой терапии. Однако тошнота и рвота при этом не устранялись. Р. Сарасен и Ж. Тофф [1530] с успехом применили тот же препарат в Бельгии при лечении эритемы, лучевых дерматитов и поражений слизистых оболочек при рентгенотерапии. В 73,28% случаев наблюдалось исчезновение рентгеновских поражений кожи и слизистых.

На 128 собаках Дж. Филд, П. Рикерс [1081, 1082, 1485] показали, что облучение в дозе 350 *р* вызывало гибель 60% животных через 13—30 суток. У всех павших и у значительной части выживших собак наблюдались обширные геморрагии. В течение 7 суток до воздействия радиации и 28 после него дача три раза в день в

желатиновых капсулах по 50 мг рутина снизила гибель облученных животных с 60 до 11%. На меньшем количестве собак проявился эффект эпикатехина, гесперидина, эриодиктина, кверцетина.

На грызунах защитный эффект препарата CVP, флавоноата кальция, рутина показан в ряде исследований [1001, 1583, 1584, 1586, 1587]. Г. Барт и Х. Гребнер [876, 877, 1148], Дж. Даул [1050] нашли, что цитрин не ослабляет, а рутин даже усиливает эффект облучения опухолей. Однако проверочные работы Е. Кронкайта и др. [1015, 1016], М. Дауэра и Дж. Куна [1033], Т. Халей и С. Манна [1169] в условиях парентерального введения препаратов дали отрицательные результаты.

Через несколько лет интерес к противолучевому применению фенольных соединений возродился. Показано противолучевое действие рутина в условиях облучения крыс ЛД_{50/30} — ЛД_{100/30} [877, 951, 1181, 1542, 1692], эскулина — на кроликах и морских свинках [49, 681]. Эллаговая кислота существенно уменьшает продолжительность и интенсивность кровотечения у крыс в норме и особенно после фракционированного (суммарная доза 1000 р) облучения [1440]. Введение в питательную среду меланина существенно повысило *in vitro* выживаемость облученных клеток соединительной ткани мышей [1461]. Полусинтетический препарат рутина О-(β-оксиэтил)-рутозид в суточной дозе 60—80 мг на мышь в течение 21 дня после облучения в дозе 700 р повысил выживаемость с 31 до 56% [961]. Автор считает возможным рекомендовать этот препарат для лечения лучевого геморрагического синдрома. Т. Баран и др. [873] пришли к выводу, что комплексный препарат рутин-цистеин (150 мг/кг), введенный кроликам внутривенно за 10—15 мин до облучения в дозе 400 р (или до ультрафиолетового облучения), оказывает нормализующее действие на белковый состав сыворотки крови в большей степени, чем его компоненты.

В нашей стране благоприятный эффект цитрина при лучевых поражениях наблюдали П. Н. Киселев [341, 342], Е. Ф. Романцев [588], лейкодельфинидина — Е. К. Аяпбергенов [33—35], С. А. Баишева [43], хлорофиллина натрия — Б. И. Левшин [424—426], кверцетина — П. А. Милонов [480], эскулетина и его производных — М. П. Горизонтова [200], И. С. Рудакова [598, 599, 648], конденсированных фенолов: танина — В. А. Разоренова [576], меланина — Г. Д. Бердышев [95] и Н. И. Бидзиля [108]. Препарат пигментной ткани глаза, содержащей меланин, проявил и противоопухолевую активность [506]. Комплекс витаминов Р и С увеличил продолжительность жизни собак, облученных в дозе 456 р, с 13,2 по 19,5 суток [515]. Есть указания и на способность флавоноида (точное название не указано) защищать от поражающего действия стронция-90 при остром и хроническом отравлении [726].

В условиях применения комплекса катехинов чайного растения наблюдали уменьшение лучевых геморрагий и продление жизни облученных животных [24, 25, 405, 427, 542, 654]; нормализацию моторики и проницаемости кишечника [503, 601]. Положительный

эффект катехинов при осложнениях лучевой терапии у онкологических больных описали А. Л. Курсанов и др. [405].

В целом описанное противолучевое действие растительных фенолов незначительно, проявляется главным образом в условиях облучения в дозах, меньших ЛД_{100/30}, и лишь при многократном введении препаратов в основном орально. Е. Ф. Романцев [588] правильно характеризует этот эффект как повышение радиорезистентности облученных животных до какого-то оптимального уровня, а не как истинный защитный эффект.

Важную роль в развитии представлений о противолучевом применении фенольных соединений сыграли труды Н. М. Эмануэля и его школы. Исходя из классических исследований Н. Н. Семенова [629], Н. М. Эмануэль в 1954—1957 гг. создал учение о роли цепных реакций самоокисления в жирах и липидах [144, 797, 798, 805], а затем выдвинул и гипотезу о роли свободнорадикальных процессов в развитии лучевого поражения и в канцерогенезе, успешно применил некоторые из пищевых антиоксидантов (бутилоксианизол, ионол, пропилгаллат) для торможения патологических свободнорадикальных реакций при злокачественном росте и облучении [791, 794, 800, 801, 804].

Показана способность *n*-пропилового эфира галловой кислоты, а также ионола и некоторых производных пиридина тормозить радиоллиз глицина и гемина [21], гасить хемилюминесценцию инициируемых радиацией перекисных радикалов сыровоточного альбумина [608—613], хемилюминесценцию растворов ДНК. Производные галловой кислоты защищают растворы ДНК от лучевой деполимеризации [274, 379, 510, 511, 794, 799]. Защита *in vivo* на крысах пропилгаллатом показана Л. С. Исуповой и В. С. Балабухой [307] при добавлении его как до облучения, так и после него, а пострадиационный эффект ионола — А. С. Мозжухиным и др. [486].

Защитное действие пропилгаллата показано также на тканевых культурах млекопитающих [539], на культурах дрожжей [351], на мышах [142, 143, 1072, 1073, 1219, 1220, 1458, 1459]. Относительно слабая защита наблюдается при введении биофлавоноидов [1423].

Введение фенольных ингибиторов, увеличивающих антиоксидительную активность тканей животных, повышает и их устойчивость к действию радиации [141, 144—150].

Противолучевой активностью обладают и другие фенольные антиоксиданты; нордигидрогвайаретовая кислота [972], малотоксичные и стабильные кето- и азопроизводные пирогаллола [411, 972, 1054, 1281, 1282], галаскорбин [239, 240, 242, 668, 688, 689, 761], в том числе и в условиях клинической лучевой терапии [240, 242, 253—256], натрийгаллат в 1%-ном растворе местно для защиты кожи при лучевой терапии [314]. Дибунол (ионол) ускорял заживление лучевых язв кожи [243].

В модельных экспериментах Н. М. Эмануэля с сотрудниками показана принципиальная возможность эффективного применения пропилгаллата и после воздействия радиации. Обнаружена прямая зависимость между антирадикальной активностью А препарата (в

свою очередь, пропорциональной его концентрации С и ингибиторному эффекту Е) в опыте *in vitro* и его противолучевым действием *in vivo* [142]. Тем не менее и защитный эффект фенольных антиоксидантов оказался достаточно умеренным, а в отдельных работах [616], как раньше в случае применения биофлавоноидов, не подтвердился: натрийгаллат (50 мг/кг до γ -облучения в дозе 1050 р и 300 мг/кг после него), пропилгаллат (20 и 40 мг/кг соответственно), ионол, (50—125 мг/кг подкожно на персиковом масле) не повысили выживаемости мышей.

При анализе причин отрицательных результатов обращает внимание прежде всего необычно высокая доза γ -облучения — 1050 р; общепринятой в качестве ЛД_{100/30} является доза γ -лучей 850—900 р. Умеренный противолучевой эффект фенольных соединений в таких условиях мог и не проявиться.

Наши исследования противолучевого действия фенольных соединений были начаты в 1959 г. с учетом теоретических представлений, развитых Н. М. Эмануэлем, и первых его экспериментальных данных относительно противоопухолевой эффективности антиоксидантов. Итоги наших исследований подведены в монографиях [63, 202]. В этой главе кратко представлены лишь наиболее важные результаты многолетней работы.

На первом этапе исследований было установлено, что противолучевая активность (в условиях как предварительного, так и пострадиационного введения) присуща довольно широкому кругу фенольных соединений (см. табл. 21) — галловой кислоте, ее солям и эфирам, а также комплексу катехинов, галаскорбину и в меньшей степени другим препаратам. Введение пропилового эфира, солей галловой кислоты, а также катехинов и галаскорбина за 15—30 мин до воздействия радиации в зоне, близкой к ЛД_{100/30}, а также непосредственно после облучения обуславливает выживание 20—50% облученных мышей и крыс. При переходе от защитного к пострадиационному применению максимально эффективные дозы препаратов увеличиваются в 2 (литийгаллат), в 2,5 (пропилгаллат, комплекс катехинов, галаскорбин) и в 5 раз (натрийгаллат).

Среди других изученных препаратов минимальная защитная активность отмечена у галловой кислоты, ее метилового, этилового, бутилового и гептилового эфиров. Рутин оказывал незначительный эффект при пятикратном (по 20 мг/кг) введении как до облучения, так и после него.

Эффективность в первые часы после воздействия радиации была исследована лишь при введении натрийгаллата. Достоверный противолучевой эффект сохраняется в течение по крайней мере двух часов по окончании облучения (при условии дальнейшего увеличения дозы препарата до 500 мг/кг).

Противолучевое действие медицинского танина, эскулетина, кверцетина, аскорбиновой кислоты, рутина (при однократном введении), эфиров галловой кислоты, кроме пропилового, непостоянно, близко к границе достоверности или отсутствует.

Таблица 21

Противолучевая эффективность растительных фенольных соединений *

Препарат	Доза препара- та, мг/кг	Коли- чество мышей в группе	Из них выжило		χ²	Р	Средняя про- должитель- ность жизни павших мы- шей, дни
			особей	%			
Предварительное введение							
Галловая кислота	60	30	9	30,0	10,6	< 0,01	11,6 ± 0,5
	—	30	0	0,0			11,8 ± 1,4
Пропилгаллат	60	260	112	43,1	57,0	< 0,01	11,9 ± 0,4
	—	90	0	0,0			8,0 ± 0,5
Бутилгаллат	60	30	15	50,0	20,0	< 0,001	11,1 ± 2,2
	—	30	0	0,0			11,8 ± 1,4
Натрийгаллат	60	126	64	50,8	52,0	< 0,001	19,2 ± 0,7
	—	80	2	2,5			12,3 ± 0,9
Литийгаллат	30	30	18	60,0	26,0	< 0,001	10,4 ± 1,4
	—	30	0	0			9,0 ± 0,8
	60	30	9	30,0	10,6	< 0,01	15,1 ± 1,1
	—	30	0	0,0			9,0 ± 0,7
Комплекс катехи- нов	60	18	9	50,0	13,1	< 0,001	10,6 ± 1,8
	—	20	0	0,0			13,2 ± 1,0
Рутин	60	30	2	6,7	2,1	> 0,005	11,0 ± 0,7
	—	30	0	0,0			12,0 ± 1,2
	20×5	21	5	23,8	8,1	< 0,05	10,3 ± 1,4
	—	30	0	0,0			12,0 ± 1,2
Галаскорбин	60	29	12	41,4	8,9	< 0,01	13,0 ± 0,9
	—	30	2	6,7			10,6 ± 1,0
Пострадиационное введение							
Галловая кислота	60	29	2	6,9	2,2	> 0,05	10,5 ± 0,7
	—	30	0	0,0			9,0 ± 0,7
	150	17	2	11,6			10,6 ± 0,5
Пропилгаллат	—	30	0	0,0	3,7	< 0,05	9,0 ± 0,7
	60	30	6	20,0			10,3 ± 0,8
	—	30	0	0,0			6,9 ± 0,5
Натрийгаллат	60	30	6	20,0	2,3	> 0,05	13,1 ± 1,3
	—	30	2	6,7			13,0 ± 1,1
	300	30	14	46,7			20,7 ± 1,7
Литийгаллат	—	30	0	0,0	90,3	< 0,001	9,9 ± 1,0
	60	30	17	56,7			15,0 ± 1,1
	—	30	0	0,0			9,0 ± 0,7
Комплекс катехи- нов	60	36	4	11,1	2,4	> 0,05	9,4 ± 0,5
	—	20	0	0,0			13,2 ± 1,0
	150	69	30	43,5			10,5 ± 1,0
Рутин	—	20	0	0,0	131,2	< 0,001	13,2 ± 1,0
	60	30	2	6,7			7,8 ± 0,9
	—	30	0	0,0			12,0 ± 1,2
	20×5	24	4	16,7	5,4	< 0,05	12,0 ± 1,5
	—	30	0	0,0			12,0 ± 1,2
	150	39	9	23,1			11,5 ± 1,0
Галаскорбин	—	30	2	6,7	4,3	< 0,05	10,6 ± 1,0

* В условиях тотального облучения мышей в дозе 600 р.

Наиболее эффективными, по данным наших исследований, оказались, в том числе и при пострадиационном применении, натриевая и литиевая соли галловой кислоты. В большой мере эффективность этих препаратов, как и галаскорбина и комплекса катехинов, обусловлена их хорошей растворимостью в жидкостях организма (облегчающей доступ к радиочувствительным органам, тканям и клеткам) и низкой токсичностью, позволяющей увеличивать дозу препарата при введении после облучения. И все же ни в одном из экспериментов не удалось достичь выживания более 50% облученных животных. Очевидно, это означает, что фенольные соединения способны предотвратить развертывание лишь части патологических реакций, порожденных облучением, и что их защитная эффективность невелика.

Противолучевое действие фенолов проявляется не только в увеличении выживаемости и (частично) средней продолжительности жизни павших животных, но и в динамике веса тела (смягчении лучевой потери веса и стимуляции его восстановления), и в картине периферической крови (некотором ускорении репарации клеточного состава крови).

Введение натрийгаллата собакам (60 мг/кг в вену) перед облучением в дозе 600 р, а также после него (300 мг/кг) тоже оказало благоприятное воздействие на течение и исход лучевого поражения, повысив выживание облученных животных, существенно ослабив выраженность геморрагического синдрома и ускорив репарацию кроветворения.

Все эти закономерности были установлены при использовании препаратов, содержащих небольшое количество продуктов окисления, придающих им желтовато-зеленоватую окраску. Предполагалось, что их присутствие не оказывает существенного влияния на токсичность и биологическую эффективность галлатов. Однако специальные эксперименты установили неожиданный факт: противолучевое действие и целый ряд других проявлений физиологической и фармакологической активности препаратов галловой кислоты в большой мере связаны с присутствием продуктов окисления, с определенной фазой окислительного процесса.

Специальные исследования позволили точно установить, что в условиях облучения мышей в дозе 600 р (ЛД_{93-100/30}) очищенные препараты солей и пропилового эфира галловой кислоты не оказывают существенного влияния на течение и исход острого лучевого поражения. При окислении натрийгаллата в растворе (30 мг/мл) продуванием воздуха (1—2 л/мин) противолучевая эффективность препарата уже через 5 мин достигает максимума (выживание около 50% облученных мышей), затем постепенно снижается, достигая нуля после 45—60 мин продувания. Дальнейшее окисление придает раствору некоторую токсичность: его введение даже несколько ускоряет гибель мышей (рис. 11). Аналогичный эффект, только в более короткие сроки, дает продувание кислорода.

Основным промежуточным продуктом окисления фенолов с о- и

p-расположением гидроксильных групп являются *o*- и *p*-хиноны. До стадии хинонов окисление носит обратимый характер. Именно накопление хинонов придает растворам и сухим препаратам галловой кислоты зеленую окраску. Конечный продукт окисления — аморфный гуминоподобный поликонденсат бурой окраски. Специальный эксперимент показал, что зеленая окраска раствора натрийгаллата в условиях продувания воздуха с постоянной скоростью линейно возрастает в течение по крайней мере трех часов. Если

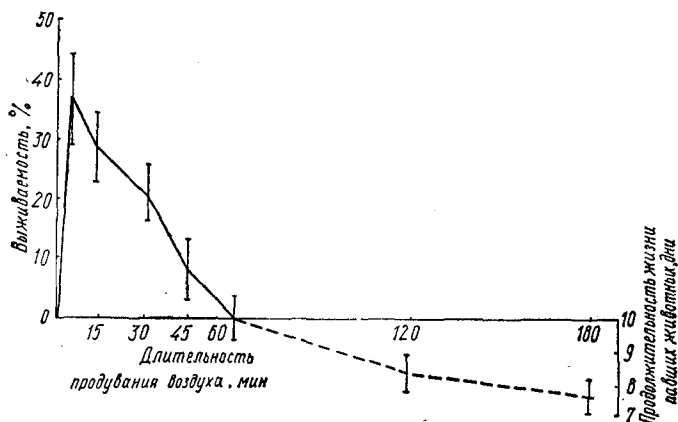


Рис. 11. Влияние предварительного окисления на пострadiaционную противолучевую эффективность натрийгаллата (300 мг/кг) в эксперименте на мышах.

противолучевой эффект обусловлен появлением хинонов, тогда исчезновение эффекта и переход его в свою противоположность могли быть связаны с повышением концентрации хинонов выше какого-то оптимального уровня.

Однако уменьшение дозы препарата, окислявшегося в течение 60—180 мин, в два и даже четыре раза не привело к восстановлению радиозащитной способности. Специальный эксперимент с введением мышам хинонной формы натрийгаллата (0,05—5 мг/кг) показал полное отсутствие его противолучевой активности. Особенности кинетики противолучевой активности натрийгаллата в связи с его окислением позволили предположить, что она обусловлена не хинонами, а неким ранним промежуточным продуктом, предшествующим хинонам в процессе окисления. Такой продукт реально существует. Это семихинон, возникающий на первой стадии одноэлектронного, ступенчатого окисления фенолов [1350—1352]. В целом уравнение реакции обратимого окисления может быть изображено следующим образом: фенол $\rightleftharpoons$ семихинон $\rightleftharpoons$ хинон. Известная лабильность противолучевого эффекта окисленного натрийгаллата, зависимость его от pH раствора, присутствия ионов меди и других металлов косвенно подтверждает его связь с семихиноном — наиболее нестойким, химически активным из числа ранних продуктов окисления фенолов,

обладающим свойствами радикала или, точнее, ион-радикала [816, 837, 914, 915, 1217].

Наши эксперименты с добавками аскорбиновой кислоты, выполненные на 2000 мышей, также могут рассматриваться как подтверждение важной роли семихинонных ион-радикалов в противолучевом эффекте. Сама по себе аскорбиновая кислота (60—100 мг/кг), по нашим данным, не оказывает влияния на течение и исход лучевого поражения (в литературе, однако, есть указания на способность ее несколько увеличивать степень лучевого поражения). Но аскорбиновая кислота относится к числу наиболее мощных природных антиоксидантов. При добавлении к раствору натрийгаллата она резко задерживает его окисление и даже частично восстанавливает хиноны, о чем свидетельствует исчезновение характерной зеленой окраски. Одновременно исчезает или резко ослабляется противолучевой эффект натрийгаллата. Из 1005 мышей, которым после облучения вводили натрийгаллат с аскорбиновой кислотой, выжили 53. В облученном контроле из 230 мышей выжили только 2.

Вместе с тем добавка аскорбиновой кислоты к сильно окисленному раствору натрийгаллата, уже утратившему противолучевую эффективность, приводит к частичному возрасту эффекта. Если из 283 мышей, которым вводили глубоко окисленный препарат, выжила только 1, то добавка аскорбиновой кислоты к такому препарату обусловила выживание 32 мышей из 230 (13,3%). Очевидно, в этом случае аскорбиновая кислота препятствует неконтролируемому окислению фенолов, а на фазе обратимого окисления сдвигает равновесие в обратном направлении, т. е. выполняет, по существу, ту же роль спутника и стабилизатора фенолов, что и в растениях [516, 517, 606, 660, 755 — 757, 769]. Описанные эксперименты достаточно убедительно иллюстрируют связь противолучевого эффекта галлата с накоплением его обратимо окисленных продуктов и могут рассматриваться как еще одно доказательство роли семихинонных радикалов в этом процессе.

Таким образом, присутствие продуктов обратимого окисления — важнейшее условие противолучевого действия фенолов. С учетом этого обстоятельства, подтвержденного на большом материале, удалось показать, что натрийгаллат, окисленный продуванием воздуха в течение 5—45 мин или кислорода в течение 10—30 сек, обеспечил выживание 263 мышей из 1071 (24,6%). В оптимальных условиях предварительного окисления эффект натрийгаллата был еще выше. В этих же экспериментах в результате введения неокисленного натрийгаллата выжили 4 мыши из 90, т. е. 4,4% при предварительном введении и все 188 мышей погибли при пострадикационном. Введение глубоко окисленного препарата сохранило жизнь лишь одной мыши из 308.

Более точной количественной характеристикой противолучевой активности препаратов является величина ФУД (фактор уменьшения дозы), исчисляемая как частное от деления LD_{50} в условиях защиты на LD_{50} для незащищенных контрольных животных. На

материале 960 мышей показано, что для натрийгаллата ФУД в условиях предварительного и пострadiaционного применения примерно одинаков и равен 1,15—1,16. Сравнительно с эффектом таких противолучевых средств, как цистамин, АЭТ, цистафос и т. п., эту величину следует признать небольшой. Однако низкая токсичность натрийгаллата и особенно наличие пострadiaционного противолучевого эффекта, полностью отсутствующего у серусодержащих радиопротекторов, делают целесообразным дальнейшее изучение антирadiaционных свойств природных фенольных соединений и особенно синтез на их основе препаратов, более стабильных в семихинонной форме и обладающих в связи с этим более выраженной радиозащитной и пострadiaционной противолучевой активностью.

Противолучевой эффект натрий- и пропилгаллата был изучен в наших экспериментах также с использованием такого биохимического показателя, как содержание ДНК и РНК в селезенке, слизистой оболочке тонкой кишки и печени крыс. Повреждающий эффект ионизирующей радиации выражается, в частности, в более или менее резко (соответственно дозе облучения) снижении обоих показателей. При этом убыль РНК наиболее точно характеризует уменьшение активности белкового синтеза в клетках облученного животного, тогда как снижение содержания ДНК адекватно отражает процесс массовой гибели клеток в результате лучевого поражения. Количество ДНК — в норме величина постоянная, характерная для всех интерфазных клеток данного биологического вида. Уменьшение ее уровня в органе — объективный показатель массовой гибели клеток. Тенденция к повышению содержания ДНК и РНК, особенно в таких радиочувствительных органах, как селезенка и кишечник, — объективный признак начинающегося восстановления. Противолучевой эффект (в данном случае фенолов) может выразиться в уменьшении глубины первоначального радиационного снижения содержания ДНК и РНК и в ускоренном восстановлении их уровня, причем наибольший интерес представляют сдвиги содержания ДНК в селезенке, характеризующие динамику клеточной популяции в кроветворной системе облученных крыс.

По нашим данным (рис. 12), полученным на материале 1000 крыс (по 10—15 животных на каждый опыт) с помощью модифицированного [643] метода Шмидта — Таннгаузера [1543], под влиянием облучения в дозе 750 *p* содержание ДНК в селезенке на третьи сутки снизилось на 61,4%, РНК — на 2%; в кишечнике — на 29 и 25,5% соответственно; в печени — на 36—37%. На седьмые сутки уровень ДНК в кишечнике продолжал падать, а в селезенке незначительно повысился. У немногих крыс, перенесших облучение в летальной дозе, процесс репарации (по рассматриваемым показателям) в печени завершился к 13-м суткам, в кишечнике — к 30-м суткам, в селезенке — в более отдаленный срок, за пределами периода исследований. Таковы были показатели динамики содержания нуклеиновых кислот в органах контрольных животных.

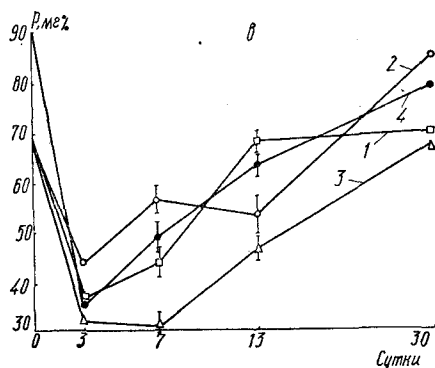
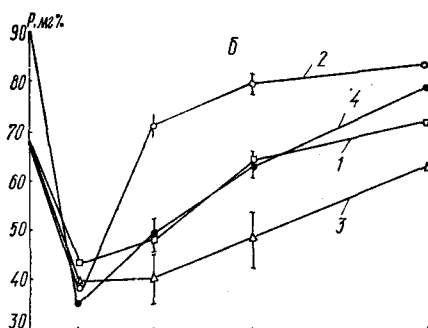
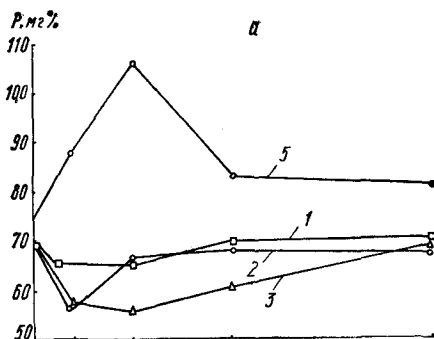


Рис. 12. Влияние облучения (750 p), предварительного (60 мг/кг) и пострадиационного (300 мг/кг) введения натрийгаллата на динамику содержания ДНК в селезенке крыс.

Эффект введения натрийгаллата: необлученным животным (а), перед облучением (б), после облучения (в): 1 — неокисленный; 2 — после 5 мин предварительного окисления; 3 — после 60 мин окисления; 4 — облучение; 5 — натрийгаллат (300 мг/кг) введен необлученным животным после 5 мин окисления.

Введение неокисленного натрийгаллата как перед облучением (60 мг/кг), так и после него (300 мг/кг) не оказало влияния на описанную картину, что соответствует данным, полученным другими методами. Глубоко окисленный препарат (продолжительность окисления свыше 60 мин) в тех же экспериментальных условиях достоверно задерживал репарацию содержания ДНК и РНК, особенно в селезенке, на 7—13-е сутки.

Препарат, предварительно окислявшийся в течение 5—15 мин и в опыте на мышах оказывавший защитный эффект, существенно уменьшил глубину падения уровня ДНК и особенно РНК в кишечнике и печени. В селезенке его введение не оказало заметного влияния в ранний период после облучения. Зато на седьмые сутки у защищенных

животных уровень ДНК в этом кроветворном органе практически возвратился к исходному. Можно говорить, таким образом, о существенном ускорении репарации клеточного состава селезенки под влиянием натрийгаллата. В условиях пострадиационного применения натрийгаллата этот эффект выражен несколько меньше, но также вполне достоверен.

Наши данные находят известное подтверждение в работах И. М. Пархоменко [539], В. Я. Готлиба и др. [204] на культурах клеток СОЦ и NL. Пропилгаллат ($2,5 \cdot 10^{-5}$ мг/кг) оказывал защит-

ное действие при введении в культуру за 15 мин и радиосенсибилизирующее действие — за 18 ч до облучения. Очевидно, в последнем случае эффект был вызван длительным контактом с окислившимся препаратом.

В специальной серии экспериментов исследовали влияние на ДНК и РНК тех же органов крыс десятикратного (три раза в неделю по 100 р, суммарно 1000 р) облучений и эффективность натрийгаллата в этих условиях. Установлено, что фракционированное облучение суммарно 1000 р, как правило, не вызывает гибели животных. Однако после такого курса облучений содержание ДНК и РНК в исследованных органах резко и стойко снижалось. Уже на третьи сутки по окончании курса облучений содержание ДНК в селезенке и кишечнике было ниже исходного на 46,5 и 42% соответственно, а восстановление этого показателя идет весьма медленно и не завершается в течение месяца.

Однократное введение натрийгаллата, предварительно окисленного в течение 5 мин, в дозе 60 мг/кг перед курсом облучений дало выраженный эффект защиты. В селезенке уровень ДНК, по существу, не опускался ниже нормы, а уровень РНК превышал исходный во все сроки наблюдения. В кишечнике в течение первых семи суток после облучения также не наблюдалось снижения уровня ДНК. Последующее снижение менее выражено, чем в контроле, да и сама отсрочка его может иметь положительное значение. В печени эффект галлата проявился в виде длительного повышения содержания ДНК и РНК. В целом мы можем говорить, следовательно, об эффективности однократного введения натрийгаллата перед курсом облучений, пользуясь в качестве показателя содержанием ДНК и РНК в органах крыс.

Другим биохимическим показателем лучевого поражения и защиты от него может служить величина сорбции витальных красителей тканевыми белками. По представлениям Д. Н. Насонова и В. Я. Александрова [497, 498], неспецифическая (по терминологии Д. Н. Насонова, паранекротическая) реакция цитоплазмы клеток на разнообразные внешние воздействия состоит, в частности, в увеличении накопления красителя, чаще всего нейтрального красного, в цитоплазме [207]. Выраженность этой реакции в известных пределах коррелирует с интенсивностью повреждающего, денатурирующего воздействия. Этот показатель нередко используется в числе других и для характеристики выраженности лучевого поражения организма и эффективности защиты. Нами (см. табл. 22) был использован вариант методики [206], согласно которому органы тотчас после удаления и обмывания раствором Рингера помещались на 60 мин в 0,018%-ный раствор нейтрального красного. Адсорбированный краситель экстрагировался затем 2%-ным раствором серной кислоты на 70-градусном спирте. Экстракт фотометрировался. Сорбция рассчитывалась затем на 100 мг сухого веса органа.

Через 72 ч после воздействия радиации (когда сдвиги сорбции максимальны [206, 207]) резко увеличивалось поглощение красителя

Сорбционная способность тканевых белков по отношению к нейтральному красному

Вариант опыта	Количество мышей	Селезенка		
		$M \pm m$	t	P
Интakтные мыши	60	$0,600 \pm 0,024$	—	—
Облучение	72	$1,083 \pm 0,076$	10,0	$< 0,001$
Введение натрийгаллата				
300 мг/кг	48	$0,568 \pm 0,028$	0,8	$> 0,05$
60 мг/кг перед облучением	20	$1,228 \pm 0,074$	2,8	$< 0,05$
300 мг/кг после облучения	38	$1,221 \pm 0,061$	2,16	$< 0,05$

тканью селезенки (на 80,3%), кишечника (на 35%) и печени (на 38,8%). При предварительном и пострадиационном введении натрийгаллата устранение эффекта радиации наблюдалось лишь в кишечнике. В селезенке препарат даже несколько увеличил сорбцию. В печени это усиление было выражено отчетливее.

Заслуживает внимания сходство проявлений действия натрийгаллата на нуклеиновые кислоты и белки. В обоих случаях препарат ослабил проявление эффекта радиации на третьи сутки в кишечнике и не изменил их глубины (или даже несколько ее увеличил) в селезенке. Благоприятное влияние его на репаративные процессы в этом органе проявилось в более поздние сроки.

Любопытно, что при введении интактным мышам натрийгаллат существенно (на 21,3%) снизил сорбционную способность ткани кишечника и менее значительно — селезенки. Реакция снижения сорбции неблюдается относительно редко и истолковывается как проявление повышенной устойчивости [498]. Свойством понижать сорбционную способность тканевых белков обладает, например, адреналин [165], к которому растительные фенолы близки по ряду проявлений физиологической активности.

Лучевое поражение массы клеток радиочувствительных органов сопровождается нарушениями (главным образом, вторичного ха-

Действие радиации (550 — 600 p) и введенного натрийгаллата на экскрецию 17-окси

Вариант опыта	Доза препарата, мг/кг	Количество морских свинок	Уровень				
			исходный $M \pm m$	после введения			
				1-е			3-и
				$M \pm m$	t	P	
Облучение	—	20	$0,133 \pm 0,008$	$0,280 \pm 0,009$	12,2	$< 0,001$	$0,108 \pm 0,014$
Натрийгаллат + облучение	60	10	$0,217 \pm 0,016$	$0,318 \pm 0,016$	7,1	$< 0,01$	$0,205 \pm 0,012$
Облучение + натрийгаллат	300	10	$0,193 \pm 0,009$	$0,392 \pm 0,018$	10,0	$< 0,001$	$0,305 \pm 0,020$

Таблица 22

при облучении и введении натрия галлата

Кишечник			Печень		
$M \pm m$	t	P	$M \pm m$	t	P
$1,000 \pm 0,069$	—	—	$0,220 \pm 0,089$	—	—
$1,350 \pm 0,081$	4,0	< 0,05	$0,304 \pm 0,015$	6,0	< 0,01
$0,787 \pm 0,055$	2,1	< 0,05	$0,263 \pm 0,016$	2,8	< 0,05
$1,100 \pm 0,076$	0,4	> 0,05	$0,278 \pm 0,011$	0,4	> 0,05
$0,972 \pm 0,049$	0,01	> 0,20	$0,348 \pm 0,021$	2,3	< 0,05

рактера) функции регуляторных систем организма, обусловленные патологической импульсацией из облученных тканей и поступлением в гуморальные среды организма биологически активных продуктов распада и аномальных метаболитов, а также в результате включения природных механизмов поддержания гомеостаза. Эти сдвиги в системах регуляции (гипофизо-адреналовой, симпатико-адреналовой, холинергической) патогенетически представляют собой реакции защитно-охранительного и компенсаторно-регуляторного характера, однако в зависимости от силы и интенсивности лучевого воздействия и других факторов могут переходить в свою противоположность, частично усугубляя тяжесть поражения.

Противолучевой эффект достигается, в частности, в том случае, если удастся искусственно усилить защитные реакции организма и ограничить в то же время выраженность тех из них, которые в силу ряда патогенетических условий приобрели чрезмерный характер.

Реакция гипофизо-адреналовой системы — важнейшего механизма гомеостаза — на лучевое воздействие носит неспецифический, стрессорный характер: в первые же сутки после облучения развивается реакция гиперкортицизма [106], в виде резкого увеличения продукции глюкокортикоидных гормонов. Чрезмерность этой реакции проявляется, в частности, в задержке репарации в

Таблица 23

кортикостероидов с мочой морских свинок

кортикостероидов							
препаратов за сутки							
		7-е			13 — 14-е		
t	P	$M \pm m$	t	P	$M \pm m$	t	P
1,6	> 0,05	$0,193 \pm 0,019$	2,9	< 0,05	$0,123 \pm 0,014$	0,7	< 0,1
0,6	> 0,1	$0,157 \pm 0,021$	6,1	< 0,05	—	—	—
4,7	< 0,05	$0,240 \pm 0,023$	1,9	> 0,05	—	—	—

системе кроветворения. Вторая волна гиперкортицизма развивается с обострением лучевой болезни и в тяжелых случаях сохраняется до гибели животного.

Наши исследования экскреции с мочой облученных (в дозе 550—600 р) морских свинок 17-оксикортикостероидов (табл. 23), подтвердив общеизвестный факт развития двухфазной реакции гиперкортицизма, обнаружили в то же время существенный аспект противолучевого применения натрийгаллата. Обладая собственным стимулирующим секрецию кортикостероидов действием (см. табл. 23),

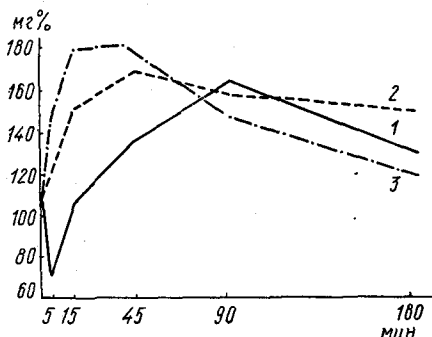


Рис. 13. Влияние облучения в дозе 800 р (1), предварительного (60 мг/кг) (2) и пострадиационного (300 мг/кг) (3) введения натрийгаллата на динамику содержания сахара в крови кроликов.

этот препарат при введении перед облучением более чем вдвое ограничивает выраженность как первой, так и второй волны лучевого гиперкортицизма. Весьма вероятно, что именно с этим эффектом связано отмеченное выше ускорение репарации состава периферической крови и содержания ДНК в селезенке облученных животных под влиянием натрийгаллата.

Реакция симпатико-адреналовой системы на облучение также носит двухфазный характер и проявляется в резком увеличении сек-

реции адреналина в первые часы после воздействия радиации и в период обострения лучевой болезни [348, 402, 602, 950], выражающемся, в частности, в развитии двух фаз гипергликемии [55, 63]. Наличие у адреналина радиозащитных свойств и другие данные позволяют рассматривать эту реакцию организма как защитную по своему существу.

Введение натрийгаллата как перед облучением кроликов (800 р), так и непосредственно после него вызывает, по нашим данным, существенное ускорение и усиление ранней реакции (первая фаза) симпатико-адреналовой системы на облучение (рис. 13). Величина второй волны гипергликемии при этом уменьшается, что характеризует смягчение тяжести лучевого поражения. Оба описанных сдвига можно рассматривать как имеющие противолучевое значение.

Наконец, определенное место в реакции организма на облучение занимает усиление (также двухфазное) продукции холинергического медиатора ацетилхолина [647, 1097]. Ацетилхолин, подобно адреналину и в особенности в сочетании с ним, обладает радиозащитными свойствами [626, 628], и усиление его биологической активности можно рассматривать как один из аспектов противолучевого действия радиопротекторов.

При введении натрийгаллата перед облучением и после него по-

добный эффект достигается за счет временного ингибирования активности холинэстераз, более продолжительного, чем при воздействии только радиации (750 p), как показано в опыте на 60 крысах [75, 76]. Вследствие этого повышенная активность эндогенного ацетилхолина сохраняется не несколько часов, а свыше суток. Адреналин, по нашим данным (см. гл. 10), также ингибирует активность холинэстераз, что и обуславливает более высокий противолучевой эффект его комбинации с ацетилхолином [626]. Таким образом, воздействие натрийгаллата на регуляторные системы организма млекопитающих может рассматриваться как повышающее радиорезистентность организма.

В целом приведенные в этой главе данные практически однозначно характеризуют обширную группу растительных фенольных соединений — производных галловой кислоты и биофлавоноидов как препараты, потенциально обладающие выраженной противолучевой эффективностью. Эффект этих соединений при абсолютно летальных дозах радиации невелик; к тому же он и в большой мере зависит от степени очистки препарата, наличия или образования в нем обратимо окисленных продуктов, температуры и pH раствора, наличия ионов меди и т. п. Недооценка всех этих факторов и является, по-видимому, причиной известной противоречивости данных литературы.

Противолучевой эффект натрийгаллата может быть в определенных пределах увеличен, по нашим данным, за счет кратковременного предварительного его окисления, сопровождающегося накоплением обратимо окисленных продуктов (семихинонов и *o*-хинонов).

Дальнейшее изучение природы активных продуктов и осуществление направленного химического синтеза позволит, по нашему убеждению, получить на основе растительных фенольных соединений более эффективные противолучевые средства.

С точки зрения описанных особенностей механизма действия фенольных соединений более стойкий и выраженный противолучевой эффект может быть получен в случае стабилизации фенолов в наиболее активной семихинонной форме. Эта основная цель может быть достигнута как путем модификации химической структуры фенолов (введения радикалов, создающих определенные пространственные затруднения [135, 267]), так и сорбцией семихинонных радикалов на макромолекулярных носителях [211, 732, 733], что существенно увеличит время жизни радикалов. Будущее покажет, насколько эти предположения обоснованны.

КАНЦЕРОГЕННОЕ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ
ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Кардинальной особенностью опухолевого роста является выход отдельных клеток, генотип которых претерпел определенные изменения под влиянием физических, химических или биологических (вирусы) канцерогенных агентов из-под регулирующего влияния организма, а также неконтролируемое их размножение [16, 17, 349, 350, 665]. Конечной целью противоопухолевых мероприятий является восстановление нейрогуморальной регуляции митотической активности ткани либо избирательное удаление, уничтожение массы опухолевых клеток, с учетом особенностей их структуры, радиочувствительности и метаболизма. Регуляция митотической активности в органах и тканях животных и растений в процессе нормальной жизнедеятельности достигается благодаря присутствию и сложному взаимодействию стимуляторов и ингибиторов митозов.

В растениях функцию как стимуляторов (кинины, ауксины, гибберелины), так и ингибиторов митозов выполняют ароматические соединения преимущественно фенольной природы. В оболочке семян фасоли и других бобовых, а также иных растений присутствуют фенольные ингибиторы прорастания, предварительное вымывание которых необходимо для появления проростка [1510].

В организме млекопитающих функцию природных ингибиторов митозов выполняют животный аминифенол, адреналин [18, 263, 965, 966, 986, 1107] и кейлоны (chalon) — вещества белковой природы с еще не выясненной структурой [966]. Митотическая активность регенерирующей печени на фоне адреналэктомии оказывается вдвое выше, что связано с выпадением функции коры надпочечников. Яичники многих животных содержат антимитотические вещества, сохраняющие яйцеклетки в неделяющемся состоянии. Л. Хейлбрунн и У. Уилсоном [1194] показана роль эстрогенов в регуляции митотической активности.

Одним из типичных проявлений действия ионизирующей радиации (даже в небольших дозах) является прекращение или задержка клеточных делений. Индуцированное радиацией торможение митозов является результатом не только прямого воздействия ионизирующей радиации на генетический аппарат клетки, но и следствием накопления в облученных клетках и тканях аномальных метаболитов — радиотоксинов [384, 385], в частности ортохинонов [380, 381, 383]; антимитотическая активность этих веществ неспецифична и распространяется на ткани животных [365].

И в животном организме развивающаяся под влиянием воздействия облучения радиационно-химическая, а затем и ферментативная активация окислительных процессов способствует образованию ортохинонов из тирозина, триптофана, а также, возможно, из серотонина и пирокатехинаминов [300, 385].

Одним из существенных факторов неспецифической регуляции митотической активности тканей в условиях нормальной жизнедеятельности, а также в ходе процесса малигнизации является антиокислительная активность. По представлениям Е. Б. Бурлаковой и др. [141, 145—150], А. И. Журавлева [276—278], Б. Н. Тарусова и др. [280, 281, 671, 672], повышение антиокислительной активности благоприятствует усиленному размножению клеток, в том числе и атипичных, тогда как ее снижение замедляет темп митозов. Очевидно, накопление свободнорадикальных продуктов окисления ингибирует митотическую активность клеток, тогда как присутствие антиоксидантов, уменьшая выход и активность свободных радикалов, опосредованно стимулирует деление клеток.

После перевивки опухоли антиокислительная активность крови и тканей повышается [280, 281, 352, 672]. Согласно гипотезе Бурлаковой [141], развивающей идеи Эмануэля, в клетках и тканях в норме функционирует свободнорадикальный механизм регуляции жизненных процессов, в частности процесса клеточного деления. Торможение свободнорадикальных реакций антиоксидантами (природными или синтетическими) стимулирует пролиферацию, а снижение активности антиоксидантов дает противоположные результаты.

Существенно новые возможности изучения противоопухолевой активности фенольных соединений открылись с обнаружением свободнорадикальной природы ряда ферментативных реакций организма [4, 44, 198, 1104, 1212, 1325], участвующих в процессе подготовки к клеточному делению, и роли свободных радикалов в возникновении и развитии новообразовательного процесса [352, 791, 793].

С позиций этой гипотезы становится ясной двойственность влияния растительных фенолов на опухолевый рост. С одной стороны, в определенных условиях экзогенные фенольные антиоксиданты дают эффект суммации с собственными антиокислительными веществами тканевых липидов (например, с α -токоферолом). В этом случае имеет место стимуляция роста опухоли, т. е. фенольные препараты выступают как промоторы канцерогенеза. Подобный эффект описан в литературе [87, 214, 215, 1245]; чем ниже токсичность, тем выше промоторная активность. С другой стороны, введение извне антиоксидантов способно в определенных условиях вызвать угнетение синтеза и активности эндогенных стабилизаторов липидов и общее снижение антиокислительной активности. В этом случае имеет место противоопухолевый эффект. Описанный механизм имеет опосредованный характер, заключается в воздействии фенольных соединений на регуляцию митотической активности. Однако антимитотическое и противоопухолевое (как, впрочем, и канцерогенное, и

коканцерогенное) действие фенолов может быть итогом деятельности и других механизмов, связанных, в частности, с непосредственным воздействием препаратов на генетический аппарат клетки и механизмы митоза.

Хорошо известно, что большая группа полициклических углеводов: бенз-(1,2)-пирен, дибенз-(1,2; 5,6)-антрацен, 3-метил-холантрен, производные бенз-(1,2)-фенантрена и хризена и т. п., обладающие способностью проникать внутрь клеточного ядра и непосредственно реагировать с ДНК, оказывают на клетки млекопитающих мощное канцерогенное действие [86, 87, 345]. Гидроксильрованные аналоги — фенольные производные канцерогенных углеводов — практически лишены канцерогенной активности, что позволяет рассматривать гидроксильрование (протекающее в тканях млекопитающих при введении канцерогенных углеводов) как процесс детоксикации, обезвреживания ароматических соединений, обладающих канцерогенной активностью [86, 87]. «Процесс гидроксильрования канцерогенных углеводов... с точки зрения канцерогенеза является их детоксикацией (т. е. снимает токсическое действие) и... по-видимому, происходит в клеточных структурах, дающих при гомогенизации микросомы» [345], т. 1, с. 153). «Фенольные производные ароматических канцерогенов совершенно неактивны» (там же). «Отсутствие канцерогенной активности у таких соединений, как 9,10-дифенил-1,2-бензантрацен, можно объяснить, предположив, что для образования комплекса (имеется в виду комплекс канцерогена с биологическим рецептором.— В. Б.) необходима плоская молекула, а, как хорошо известно, фенильные группы в этой молекуле расположены под прямыми углами к бензантраценовой кольцевой системе» [86], с. 97). Таким образом, можно предполагать, что введение гидроксильных групп в плоскую полициклическую конфигурацию молекул канцерогенов затрудняет их проникновение между витками спирали ДНК и взаимодействие с азотистыми основаниями.

Микросомальный фермент гидроксилаза ароматических углеводов активируется при нанесении на кожу диметилбензантрацена [1256], что можно рассматривать как механизм активации системы детоксикации. Мощный ингибитор этого фермента 7,8-бензофлавоном тем не менее защищает культуру клеток печени от цитотоксического действия 7,12-диметилбензантрацена [1159]. Однако противоопухолевое действие 7,8-бензофлавона обусловлено, очевидно, не блокадой гидроксильрования, а ингибированием связывания этого канцерогена с ДНК, РНК и белками [1256].

Завершающим этапом детоксикации канцерогенных углеводов после их гидроксильрования является образование в печени конъюгатов — парных соединений, типичный для фенольных соединений процесс инактивации. Канцерогенные углеводороды конъюгируют преимущественно с глюкуроновой кислотой [87, 345], тогда как при введении неканцерогенных углеводов образуются и выделяются с мочой главным образом сульфаты [345]. Так, после вве-

дения в организм нафталина выводятся с мочой (+)- и (—)-1,2-докси-1,2-дигидронафталины в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой [87]. Тем не менее 3-оксиантраниловая кислота, экскретируемая с мочой человека, крыс и свиней, как в свободном виде, так и в форме серного эфира (сульфата), способна индуцировать рак мочевого пузыря [1653].

Основная масса фенольных соединений лишена, таким образом, канцерогенной активности. Однако способность некоторых из них непосредственно реагировать с азотистыми основаниями ДНК и РНК, вызывать мутации, повреждения хромосом, ингибировать митозы и т. п. (табл. 24) может лежать в основе как канцерогенного или коканцерогенного, так и противоопухолевого эффекта.

К числу сильнейших гепатоканцерогенов относится группа микотоксинов флавокумариновой природы, так называемые афлатоксины, продуцируемые *Aspergillus flavus*, *Asp. parasiticus* и некоторыми другими грибами [1138, 1571]. Наиболее токсичный среди них — афлатоксин B_1 [1642, 1680]. ЛД₅₀ афлатоксина B_1 у утят равна 0,73 мг/кг, афлатоксина G_1 — 1,18 мг/кг, B_2 и G_2 — 1,76 и 2,83 мг/кг соответственно. ЛД₅₀ у крыс составляет для афлатоксинов B_2 и G_2 1,16 и 2,0 — 4,0 мг/кг [1680]. Афлатоксин B_1 продуцирует у крыс гепатоклеточную карциному при оптимальной дозе 1,5 мг на крысу, распределенной на 10 равных доз, данных в течение 8 недель. Афлатоксин B_2 также приводит к возникновению гепатоклеточной карциномы, но для этого нужна суммарная доза 150 мг/кг, распределенная на 40 разовых доз. Афлатоксин G_1 в дозе 1,4—2,0 мг на крысу приводит к развитию аденокарциномы почки. При многократном подкожном введении все афлатоксины инициируют развитие сарком в месте введения в течение 44—58 недель после суммарной дозы 0,4 мг [1680].

Афлатоксины — сильные мутагены. Афлатоксин B_1 тормозит рост культуры БЦЖ на бумаге, вызывает фрагментацию ядер клеток, усиленное почкование дрожжей. При концентрации токсина порядка 1 мкг/мл в течение 24 ч гибнет 80—100% *Daphnia pullex*, угнетается морфогенез и метаморфоз у головастиков *Rana esculenta*. При дозе 2 мкг/мл головастики погибают [943]. Уже через 3 ч после введения афлатоксина B_1 в дозе ЛД₅₀ повышается активность кислот ДНК-азы лизосом печени крыс, с максимумом через 48 ч [375]. Афлатоксины резко угнетают РНК-полимеразную активность и уменьшают содержание РНК в клетках печени крыс, вызывают нарушения структуры рибосом, причем более токсичные афлатоксины действуют сильнее, а неканцерогенные аналоги такого эффекта не дают [1064, 1364, 1390]. Способность непосредственно связываться с нативной ДНК тимуса теленка у афлатоксина B_1 вдвое выше, чем у B_2 [1064].

Афлатоксин B_1 в опыте *in vitro* тормозит транспорт электронов в митохондриях на 25—44% (в концентрации $2,5\text{--}4,8 \cdot 10^{-4}$ М). Основной участок торможения транспорта — между цитохромами В и С [1046].

Таблица 24

Влияние фенольных соединений на функции клеточного ядра (мутагенное, антимуtagenное, противоопухолевое и противолучевое) *

Препарат	Доза	Эффект	Объект	Источник
Моно- и дифенолы				
Фенол	0,5—0,00001 моль/л	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
	1—10 »	нет	<i>Vicia faba</i> L.	[1490]
Пирокатехин	0,1—0,00001 »	М, СМ, Г	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Резорцин	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
	0,001—0,0005 »	М	<i>Tulbaghia violacea</i>	[1492]
Гидрохинон	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
	0,05—0,5 »	ПО	<i>Solanum lycopersicum</i>	[631]
Оксихинон	0,0002 »	М	<i>Tulbaghia violacea</i>	[1492]
	0,00002 »	АМ		[1492]
Оксигидрохинон	0,1—0,000002 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
n-Бензохинон	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
α-нафтол	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
β-нафтол	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Ализарин	0,0005 »	М±	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Нордигидрогваяретовая к-та	0,05—0,5% »	ПО	<i>Solanum lycopersicum</i>	[631]
		ПЛ	Крысы	[972]
Фенантренхинон	0,005—0,0002 »	Нет	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Метоксифенолы				
o-Метоксифенол	0,1—0,00001 моль/л	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
p-Метоксифенол	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Метоксигидрохинон	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Алкилированные фенолы				
o-Крезол	0,1—0,00001 моль/л	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
m-Крезол	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
p-Крезол	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Тимол	0,01—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Этилпирокатехин	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Орцин	0,1—0,00001 »	СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Тимогидрохинон	0,05—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
Ионол(бутил-окситолуол), 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол)	Насыщенный раствор; разведения в 2, 4 и 8 раз 200 мг/кг	АМ	<i>Allium fistulosum</i>	[250]
		ПО	Мыши с перевиваемым лейкозом	[801]
		ПЛ	Сывороточный альбумин	[609]
		ПЛ	Мыши линии BALB	[142]
		ПЛ	Мыши, 1050 p	[666]
		ПЛ	Мыши, 400, 550 и 700 p	[486]

* М — мутагенный эффект, АМ — антимуtagenный, ПО — противоопухолевый, ПЛ — противолучевой, РМ — радиомиметический, СМ — С-митоз, АГ — токсические явления с агглютинацией хромосом, МБ — метафазный блок, МП — многополюсность, МЯ — многоядерность.

Препарат	Доза	Эффект	Объект	Источ- ник
Трифенолы и их производные				
Флороглюцин	0,1—0,00001 моль/л	СМ, М, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
	0,0001—0,0005 »	М, АМ	<i>Tulbaghia violacea</i>	[1492]
Пирогаллол	0,1—0,000001 »	М, СМ, АГ,	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
4-Бегеноилпиро- галлол		ПЛ	Облученные мыши	[972]
Галловая кисло- та	0,1—0,00001 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1308]
	0,0001—0,00001 »	М, АМ	<i>Tulbaghia viola- cea</i>	[1492]
	0,05—0,5%	ПО	<i>Solanum lycoper- sicum</i>	[631]
	60 мг/кг	ПЛ	Растворы ДНК	[379]
Натрийгаллат	0,01—100 мкг/мл	М	<i>Vicia faba</i> L.	[78]
	0,0001 »	АМ	<i>Vicia faba</i> L.	[78]
	60 мг/кг до облучения	ПЛ	Мыши, 600 р	[202]
	300 мг/кг после облу- чения	ПЛ	Крысы, 750 р	[63]
Пропилгаллат	100 мкг/мл	М	<i>Vicia faba</i> L.	[251]
	10^{-5} — 10^{-6} »	АМ	<i>Vicia faba</i> L.	[251]
	37,5 мг/кг	ПО	Мыши с переви- ваемым лейкозом	[801]
	40 мкг/мл и выше	ПО	Рак картофеля	[433]
	$2 \cdot 10^{-1}$ М	ПЛ, РМ	Растворы гемина и глицина	[21]
	0,34%	ПЛ	Растворы ДНК,	[799]
	10^{-3} моль/л	ПЛ	60 кр Растворы ДНК,	[274]
		ПЛ	1—15 кр Клетки культуры	[539]
	60 мг/кг	ПЛ	СОЦ, 550 р	
	60 »	ПЛ	Мыши, 600 р	[202]
	50 »	ПЛ	Крысы, 750 р	[430]
Галаскорбин	25—30 »	ПО —	Крысы, 650 р	[307]
	50 »	ПЛ	Крысы с карцино- мой Герена	[238]
	0,5 г, 10%-ная мазь	ПЛ	Крысы, 600 р	[689]
		ПЛ	Больные с ослож- нениями лучевой	[240]
	0,5—10%-ные водные растворы, местно	ПЛ	терапии опухолей То же	[254]

Кумарины

Кумарин	0,002—0,00025 моль/л	М, СМ	<i>Allium cepa</i> L.	[1029]
	0,0014—0,00014 »	М, АМ	<i>Tulbaghia violacea</i>	[1492]
	0,5—0,0005%	АМ, МЯ	<i>Allium fistulosum</i> L.	[181]
3-Метилкумарин	0,002—0,00025 моль/л	М	<i>Allium cepa</i> L.	[1029]
4-Метилкумарин	0,002—0,00025 »	М, СМ, АГ	<i>Allium cepa</i> L.	[1029]
6-Метилкумарин		М	<i>Allium cepa</i> L.	[1506]
6-Метокси-7-ок- сикумарин	0,002—0,00025 »	М, МБ	<i>Allium cepa</i> L.	[1029]

Препарат	Доза	Эффект	Объект	Источник
Фурокумарины				
8-Метоксипсорален		ПО	Мыши с лучевым и метилхолантеновым лейкозом	[1250]
Қсантотоксин	50—70 мг/кг	ПО	Мыши с перевиваемым лейкозом	[65]
Пеуцеданин	50—70 »	ПО	То же	[65]
Флавоноиды				
Кверцетин	50 мг/кг, 7 дней orally	ПЛ	Крысы, 800 р	[480]
Рутин		ПО	Клетки аспитного рака Эрлиха	[1165]
	50 мг/кг	ПЛ	Собаки, 350 р	[1081]
	50 »	ПЛ	Крысы, 800 р	[688]
	2—4% к рациону	ПЛ	Мыши, 200 р 6 раз	[1072]
	250 мг/кг	ПО	Мыши с саркомой S-180	[876]
(—)-Эпигаллокатехин	0,5; 0,1 и 0,01%	АМ	<i>Allium fistulosum</i> L.	[180]
(—)-Эпикатехин	0,1 %	М	То же	[180]
	0,01—0,001 %	АМ		[180]
Комплекс катехинов чая	60—500 мг/кг	ПЛ ПЛ	Больные с лучевой реакцией кожи	[405]
		ПО	Мыши, 600 р	[56]
Катехины из корней тарана и ревеня		ПО	Мыши с лимфосаркомой Плисса	[311]
(+)-Катехин	50 мг	ПЛ	Собаки, 350 р	[1081]
Гесперидин	2—4% к рациону	ПЛ	Мыши, 200 р 6 раз	[1072]
Нарингин	2—4 » »	ПЛ	То же	[1072]
Цитрин		ПЛ	Больные с кровоизлияниями в сетчатку после лучевой терапии	[1341]
Полифенольный комплекс оболочки бобов	0,01—0,5%	АМ		[182]
Полифенольный комплекс чаги	Водные экстракты	ПО	Мыши, крысы с перевиваемыми опухолями, онкологические больные	[776]
Меланин	0,5—1 мл 1%-ной взвеси	ПЛ	Мыши, 800 р	[95]
Пигментная ткань глаза		ПО	Крысы, саркома М-1	[506]

Прогрессирующая деградация полирибосом клеток печени, развивающаяся после однократного введения крысам афлатоксина В₁, неизбежно влечет за собой угнетение синтеза белка, носящее двухфазный характер. Первая волна снижения синтеза (через 2 ч после введения токсина) связана, как полагают, с прямым воздействием на процессы трансляции, вторая (через 48 ч после введения афлатоксина) — за счет нарушений на уровне транскрипции [1529].

Максимальная концентрация афлатоксина В₁ в крови достигается спустя 1 ч после его орального введения обезьянам. Через 96 ч в крови присутствует еще 40% токсина (меченного С¹⁴). В сыворотке крови радиоактивность связана исключительно с альбуминовой фракцией белков. Афлатоксин экскретируется с мочой. В течение 96 ч с мочой выделилось 35% введенной метки, из которой половина — в виде глюкуронидов, 10% сульфатов и 3% неконъюгированного фенола. В неизмененном виде экскретируется 0,01—0,1% введенной дозы. Через 96 ч после введения в печени содержится еще 5,6% введенной дозы препарата — в 80 раз больше, чем в любом другом органе. Таким образом, афлатоксин достаточно медленно выводится из организма и больше всего накапливается в печени, где и действует наиболее длительно [1023]. Попытка применить афлатоксин в эксперименте как противоопухолевый препарат (в малых дозах при эпителиоме Т 8 у крыс линии Вистар) успеха не имела [1228].

Открытие сильного гепатоканцерогенного действия алфатоксинов заставляет по-иному относиться к плесеням, к загрязнению пищевых продуктов метаболитами плесневых грибов. Установлено, что микотоксины (в том числе и афлатоксин) весьма стабильны во внешней среде, могут передаваться с отходами пищевых предприятий свиньям, домашней птице и с их мясом поступать в организм человека [1274]. Все это делает необходимым установление контроля за содержанием этого канцерогена в мясе свиней, домашней птицы, получавших с кормом афлатоксин [1138].

Канцерогенной активностью обладает также 3,4,5-триметоксициннамальдегид. После двукратного внутрибрюшинного введения крысам (150 и 100 мг/кг, с промежутком в неделю) у 4 крыс из 6 спустя 17 месяцев возникали опухоли. Неясно, обладает ли канцерогенным действием сам препарат или его метаболиты. По аналогии с акролеином предполагается, что собственно канцерогенным действием обладает эпоксид препарата [1547].

Синтетическое производное оксикумарина и антибиотик кумермицин предложены и запатентованы как средства стимуляции роста птицы [900, 1222] и домашних животных, откармливаемых на мясо [1221]. Добавление этих препаратов кумариновой природы в количестве 1—50 г на тонну корма увеличивает эффективность использования корма. Однако в последние годы возникли опасения в отношении канцерогенной опасности употребления в пищу мясных продуктов, содержащих остатки этих соединений.

Значительное количество фенольных соединений, лишенных

(в силу особенностей их химической структуры и прежде всего наличия фенольных гидроксильных групп) способности инициировать, индуцировать злокачественное перерождение клеток, тем не менее могут стимулировать канцерогенное действие других соединений (например, полициклических углеводородов), выступая в качестве коканцерогенов, промоторов канцерогенеза [87, 215, 944]. Коканцерогенной активностью обладает собственно фенол. Если в течение двух недель на кожу мыши наносить 10%-ный фенол на бензине (2,5 мг фенола на аппликацию), а затем ввести однократно под кожу 75 мкг диметилбензантрацена, то через 24 недели опухоли разовьются у 95% животных, тогда как без воздействия фенола (лишенного самостоятельного канцерогенного действия) только у одной мыши из 23 к этому сроку образовалась папиллома [944]. Введение дополнительных гидроксильных групп в молекулу фенола устраняет промоторный эффект. Введение галогенов, метильных и более длинных алкильных радикалов повышает коканцерогенный эффект. Введение нитро-, карбонильных и карбоксильных радикалов уничтожает промоторную активность. Антиоксидантная активность фенолов с промоторной не коррелирует [944]. Отмечено наличие прямой коррелятивной связи между промоторной активностью фенолов и выраженностью воспалительной реакции на месте их нанесения мышам линии $CC_{57}Br$ [481] и обратной зависимости между токсичностью и коканцерогенной активностью фенолов [214]. При увеличении электронной плотности у реакционного центра (фенольного гидроксила) наблюдается усиление токсичности и ослабление канцерогенно-промоторной активности. *o*-Замещенные гомологи фенолов менее токсичны и более коканцерогенны [214, 215].

Наряду с собственно фенолом коканцерогенной активностью обладают крезолы [215], 1,4-нафтохинон и его 2-метил-производные [944], нафталин и его производные [826], 1, 8, 9-триоксиантрацен и тетраоксиантрацен [944], 1, 8-диоксиантрон (антралин) [1127], фенольная фракция смолы табачного дыма [87, 1127], водорастворимых сланцевых фенолов и сланцевой смолы [481].

В механизме коканцерогенной активности существенное значение придается ингибированию активности оксидазы полициклических углеводородов (бензпиренгидроксилазы), детоксицирующей канцерогены путем их гидроксилирования [826], а также подавлению репарации ДНК [1127]. Способность фенольных соединений взаимодействовать с молекулами нуклеиновых кислот и ингибировать митозы может проявляться и в виде противоопухолевого эффекта.

К веществам, нарушающим процесс деления клетки, относятся: а) веретенные яды, препятствующие формированию веретена деления и процессу расхождения хромосом (колхицин и его дериваты, мышьяк, ЭДТА); б) мутагенные и хромосомные яды, воздействующие непосредственно на ДНК и вызывающие генные мутации и аберрации хромосом (рентгеновские и ультрафиолетовые лучи, триафла-

вин, эстрогены и т. п.); в) препрофазные ингибиторы митозов, вызывающие угнетение окислительных ферментов митохондрий и задерживающие синтез ДНК (кислая ДНК-аза, триокси-N-метилендол и др.) [964, 993, 994].

Что касается фенольных соединений и возникающих при их окислении хинонов, то хорошо известна их способность ингибировать окислительные ферменты митохондрий [1658, 1678]. Вместе с тем доказана их способность непосредственно реагировать с азотистыми основаниями ДНК [381, 386] и оказывать мутагенное влияние [65, 249, 251, 252], т. е. действовать и как препрофазные ингибиторы, и как хромосомные яды.

Но воздействие на хромосомный аппарат, нарушение механизмов митоза может стать основой противоопухолевого действия только в случае более или менее выраженного избирательного действия фенольных соединений на клетки опухоли в дозах, не повреждающих активно пролиферирующие неопухолевые ткани (костный мозг, слизистая оболочка пищеварительного тракта). Проблема избирательности — основная проблема химиотерапии опухолей — не решается в желаемом объеме и при противоопухолевым использованием растительных фенольных соединений. Помимо недостаточной избирательности действия, лимитирующим фактором в большинстве случаев является также относительно слабая биологическая активность фенолов — обратная сторона их низкой токсичности. Естественно, что наибольшей противоопухолевой эффективностью из числа изученных фенольных соединений обладают, по-видимому, и наиболее токсичные из них. Противоопухолевая активность конкретных фенольных соединений в большинстве случаев невелика и практического значения не имеет.

Из числа простых фенолов наличие противоопухолевой активности в эксперименте описано у родоначальников основных классов фенольных соединений, обладающих биологической активностью и склонных к окислению с образованием семихинонов и хинонов: пирокатехина (ряд *o*-фенолов), продукты окисления которого, стимулируемые присутствием ионов меди Cu^{2+} , специфически реагируют с апуриновой ДНК (т. е. взаимодействуют с пиримидиновыми основаниями) и таким образом выводят из строя генетический аппарат опухолевых клеток [1369]; гидрохинона, блокирующего митозы в опухолевых клетках на стадии G_2 [1639, 1640]. Ряд производных бензохинона (4-ацетоксиметилтолухинон, 4-оксиметилтолухинон, 2-ацетоксиметил-1,4-бензохинон и др.) в опыте на мышах линии BDF с асцитной аденокарциномой 755 вызывали достоверное торможение роста опухоли и продление жизни животных; в модельных экспериментах угнетали синтез ДНК и РНК в клетках опухоли 755 [1313]. Антиоксиданты бутилоксианизол и ионол снижали вдвое выход опухолей, индуцированных бензпиреном и диметилбензантраценом [1561, 1654—1656].

Н. М. Эмануэль с сотрудниками показали, что при развитии лейкоза и асцитной саркомы 37 концентрация свободных радикалов

в период интенсивного роста опухоли достигает максимума, а затем снижается [615, 616]. Но еще в 1957 г. Н. М. Эмануэль выдвинул гипотезу о сходстве кинетики злокачественного роста с течением свободнорадикальных вырожденно-разветвленных процессов. А если свободные радикалы играют существенную роль в процессе канцерогенеза, казалось логичным применить с целью получения противоопухолевого эффекта малотоксичные ингибиторы свободнорадикальных процессов, имеющие фенольную природу.

Н. М. Эмануэль и Л. П. Липчина [801, 802] установили, что введение пропилгаллата, бутилоксианизола и ионола мышам, больным острым лейкозом, приводило к существенному увеличению продолжительности их жизни. В последующих работах Н. М. Эмануэля с сотрудниками было показано, что пропилгаллат тормозит активность системы дегидраз и цитохромоксидазы как опухолей, так и нормальных тканей, причем может быть подобрана такая концентрация, при которой препарат избирательно тормозит ферментативные системы опухоли. Пропилгаллат уменьшает количество свободных радикалов в клетках асцитной карциномы Эрлиха [434, 800] и гепатомы [794], подавляет процессы гликолиза в раковых клетках [500, 501, 806]. Пропилгаллат, ионол уменьшают концентрацию радикалов в органах мышей при лейкозах и других формах опухолевого роста [615, 616]. Под действием пропилгаллата раковые клетки теряют способность прививаться, что связано с избирательным торможением синтеза РНК [353, 803]. Пропилгаллат и другие антиоксиданты угнетают митотическую активность раковых клеток [434, 713] и подавляют биосинтез белков в них [394, 796].

В дальнейшем было установлено, что во взаимодействии пропилгаллата с ферментативными системами раковых клеток важная роль принадлежит радикальным (или ион-радикальным) формам галлата [2, 3, 6, 8, 320], с накоплением которых связана радиосенсибилизирующая активность галлатов [27, 28, 45, 320]. Пропилгаллат успешно применяется и против опухолей растительного происхождения [433, 631]. Показана противоопухолевая активность стабильных свободных радикалов [364].

Экспериментальное изучение противоопухолевого действия фенольных антиоксидантов дало настолько обнадеживающие результаты, что в настоящее время ведутся уже клинические их испытания [261], причем показано, что при раке мочевого пузыря и некоторых других формах длительное, систематическое применение ионола и некоторых других фенольных антиоксидантов позволяет добиться исчезновения опухоли или продления жизни больного на годы. Есть указания на противоопухолевое действие нордигидрогвайаретовой кислоты [1477, 1577]. Выраженной противоопухолевой активностью обладают и ортохиноны, возникающие и накапливающиеся в облученных тканях растений [383]. В механизме противоопухолевого действия фенольных антиоксидантов наряду с описанным выше ингибированием синтеза собственных тканевых биоантиоксидантов также может иметь значение увеличение (пока-

занное для эффекта ионола) содержания цитохрома Р-450, что, очевидно, способствует ускорению окисления и инактивации канцерогена [807]. Некоторую противоопухолевую активность в эксперименте проявляет и эллаговая кислота [171, 312]. Галаскорбин не влияет на рост карциномы Герена у крыс [238, 241].

Относительно высокой антимиотической [270] и противоопухолевой активностью отличаются кумарины и фурукумарины [171, 514, 717, 718]. Противоопухолевая эффективность некоторых фурукумаринов [1250] описана американскими [1413] и отечественными авторами [167—169, 512]. Найдена способность ингибировать рост перевиваемых опухолей кумарина маммеина [1085], синкумара [171, 312]. В числе механизмов противоопухолевого действия кумаринов следует назвать хроматокластическое действие 5-метилкумарина (индукция хроматидных и субхроматидных разрывов в поздней G_2 -фазе, профазе и начале S-фазы [1506], ингибирование оксидазной активности микросом, предотвращающее индукцию опухолей диметилбензантраценом [1092] и снижение прививаемости и метастазирования опухолей варфарином [955, 971], фенпрокумоном [923] и фурукумаринами [492]. Варфарин вызывает избирательную деградацию цитоплазматической РНК в гепатоме и подавляет выход вновь синтезированной РНК в цитоплазму опухоли [871], препятствует метастазированию саркомы КНТ у мышей линии C_3H , предотвращая образование тромбов вокруг прикрепившихся к эндотелию сосудов опухолевых клеток и таким образом оставляет их беззащитными и уязвимыми для действия нормальных клеточных защитных механизмов [955]. Фурукумарины, обладающие фотосенсибилизирующей активностью, резко снижают прививаемость клеток асцитного рака Эрлиха даже в самых малых дозах, тогда как препараты, не являющиеся фотосенсибилизаторами, такого эффекта не дают [492]. При исследовании действия H^3 -триметилпсоралена на пигментированный и непигментированный штаммы мышиной меланомы (+ ультрафиолетовое облучение с длиной волны 365 нм) показано, что присутствие меланина не является препятствием для проникновения псоралена и его взаимодействия с ДНК, приводящего к образованию поперечных сшивок, препятствующих самодвоению ДНК и делению клеток [980]. Таким образом, кумарины и фурукумарины следует рассматривать как один из потенциально наиболее перспективных классов фенольных соединений в отношении противоопухолевой активности. Поиск и синтез на основе этих соединений могут дать весьма эффективные химические антиканцерогены.

Слабой противоопухолевой активностью обладают и некоторые флавоноиды. 7, 8-Бензофлаван защищает от гепатотоксического действия канцерогена афлатоксина [1549] и от действия ДМБА — диметилбензантрацена [1256]. Ряд фенольных антиоксидантов защищает от вызываемого бензпиреном фотодинамического набухания митохондрий печени крыс [1071]. Ксантоны и бензофеноны из спиртового экстракта семян *Mammea americana* L. ингибировали рост

саркомы 180 [1086]. Б. Соколов и др. [650, 1063, 1582, 1583] в опыте на крысах с карциномой 175 G и карциномой Крокера и на мышах с саркомой 180 при подкожном введении цитрина получили четкое торможение роста опухолей. К. Хано и М. Ока [1173], исследуя активность около 60 флавоноидов, обнаружили (на модели асцитной гепатомы крыс) цитостатический эффект при введении морина, (+)-катехина, апинина, скопарина и т. п. Ингибирование роста опухолей с помощью флавоноидов наблюдали Г. Рудали, Л. Жульяр [1517]. Хагихара [1165] исследовал действие 29 флавоноидов на асцитную карциному Эрлиха и обнаружил цитостатический эффект мирицитрина, рутина, кверцитрина, (+)-катехина. О. К. Кабиев и С. М. Верменичев [310—312] и С. М. Верменичев и др. [170—174] описали цитостатическое действие лейкоантоцианидинов и более слабое действие катехинов на лимфосаркому Плисса, карциномы Уокера и Герена, саркому 45, карциносаркому Крокера, асцитную карциному Эрлиха, лейкозный штамм La; эффект бифлавонолов, лейкоантоцианов, мирицетина, кверцетина, кемпферола, лейкофидина. С. А. Баишева [43] при лимфосаркомке Плисса, гепатоме РС-1 и саркомке 45 описала противоопухолевый эффект лейкодельфинидина. (+)-Катехин блокирует пассивный транспорт через мембраны клеток асцитного рака Эрлиха [1493]. Микотоксин альтернариол — производное дибензо- α -пирона, продуцент гриба *Alternaria tenuis* блокирует митозы в клетках HeLa и лимфомы L5178Y без блокады синтеза ДНК [1591]. Противоопухолевой активностью обладают и хромоны [171]. С увеличением молекулярного веса фенольных соединений, количества активных групп возрастает их способность связываться и взаимодействовать с биополимерами; соответственно возрастает и противоопухолевая активность фенолов.

Микофеноловая кислота — малотоксичный антибиотик грибов *Penicillium*, обладающий противовирусным и противоопухолевым действием, быстро всасывается и быстро образует парные соединения — глюкурониды, в таком виде и выводится из организма. На опухоли человека действует слабо [1314], но тем не менее делаются попытки ее применения в онкологической клинике. С. Кнудсон и Н. Ниссен [1260] представили данные о применении микофеноловой кислоты 23 больным с разными формами рака. Побочных и токсических эффектов не наблюдалось, однако объективное уменьшение размеров опухоли было отмечено лишь у 4 больных из 13, получавших препарат orally. При парентеральном применении эффекта не было. Предполагаемый механизм действия микофеноловой кислоты — вмешательство в обмен пуринов. ЛД₅₀ у мышей равна 1388 мг/кг, у крыс — 400—450 мг/кг [1610, 1611].

Изучение противоопухолевой активности флавонолов, выделенных из растений бразильской флоры, показало, что мономерные (+)-катехин и (—)-эпикатехин противоопухолевым действием не обладают; димеры тормозят рост опухолей (карциносаркомы Уокера крыс и саркомы 180 мышей) на 50—70%, а конденсированные

флавонолы — еще сильнее [1410]. Во фракции галлотанинов, выделенных из растения *Calicogonium squamulosum* L. и обладающих противоопухолевой активностью (опухоль Уокера), идентифицировано действующее начало — три-О-галлоил-Д-глюкоза [1318]. Противоопухолевой активностью обладают также некоторые лигнаны [1345], дубильные вещества некоторых растений [1093]. Присутствие меланина в некоторых опухолях животных и человека (меланомы) является, по мнению специалистов, причиной их необыкновенной устойчивости к лучевому лечению [1461].

А. Л. Ерусалимский, С. Д. Казьмин [266] предположили, что обладающие дубящими свойствами конденсированные фенолы способны оказывать тормозящее влияние на формирование веретена деления и тем самым ингибировать митотическую активность опухолевой ткани. Применяв в качестве цитостатического средства экстракт коры дуба, содержащий в сухом остатке около 55% дубящих веществ, авторы получили достоверный эффект торможения развития саркомы 45, карциносаркомы Крокера, асцитного рака Эрлиха и карциномы Герена, особенно при внутрибрюшинном введении и обкалывании опухоли. Противоопухолевыми свойствами обладают и другие конденсированные фенолы: таниновая кислота [87], лигнин из листьев бамбука [1693].

Ряд растительных препаратов издавна применяется в народной медицине в качестве противоопухолевых средств. К их числу прежде всего относится березовый гриб чага. Химический состав и структура гриба, фармакологическая и сравнительная цитостатическая активность его компонентов были подробно изучены [363, 570, 743, 776]. Противоопухолевая активность чаги связана с темноокрашенным пигментным комплексом полифенольной природы [777, 778], обладающим низкой токсичностью [409] и способностью угнетать прорастание семян пшеницы [507]. По данным С. М. Андреевой [23], Г. А. Кузнецовой [390], Е. В. Ловягиной и др. [440], в состав пигментного комплекса чаги входят вещества, близкие по строению к флавонам и антоцианам и имеющие хиноидную структуру.

З. Э. Беккер и др. [90] в результате изучения 82 видов грибов пришли к выводу, что наиболее высокой цитостатической активностью обладают экстракты грибов-древоразрушителей, близких к березовому грибу. Близки к пигментному комплексу чаги пигмент гриба *Polyporus hispidus* [967] и полипореновая кислота, выделенная из аналогичного гриба *Polyporus betulinus* [1492], также обладающие противоопухолевой активностью. Чага успешно применяется при лечении язвенной болезни, гастрита и полипов желудка. На материале 65 больных показано быстрое наступление клинического выздоровления при применении 2%-ной водной вытяжки по одной столовой ложке три раза в день [459].

Препарат из корневищ мандрагоры подофиллин представляет собой смолообразную смесь нескольких веществ довольно сложного полифенольного строения, в том числе подофилловую кислоту и

подофиллотоксин. Действует на опухолевую ткань как веретенный яд (подобно колхицину) и вызывает в опухоли некрозы и кровоизлияния [517, 815, 959, 996, 1139, 1347]. Близки по строению и противоопухолевому действию к этому препарату также дезокси-подофиллотоксин и юглоны, выделенные из других растений. На основе подофиллотоксина получены полусинтетические препараты, активные против солидных опухолей — прорезистор, прорезид [849]. Производное подофиллотоксина VM-26 — имеет молекулярный вес 656,7 и применяется в клинике, несмотря на плохую растворимость. Сначала растворяется в органических растворителях — диметилсульфоксиде или твине-80, затем в воде и вводится внутривенно в виде медленных вливаний. Действуя на стадии веретена, препарат останавливает митотический цикл в метафазе, в дальнейшем ингибирует синтез ДНК и вхождение клетки в профазу. В эксперименте умеренно активен при асцитном раке Эрлиха, карциносаркоме Уокера и особенно при лейкозе L-1210. При быстром вливании в вену дает гипотензивную реакцию. Вызывает также тошноту, рвоту, лейкопению, диарею, алопецию и другие подобные явления. Активен при лимфогрануломатозе, лимфоме, раке мочевого пузыря, опухолях мозга [1140, 1312, 1595] и кожи [959].

Другое производное подофиллотоксина — препарат VP-16, менее токсичен и в 10 раз менее эффективен, чем предыдущий препарат. Эффективен при экспериментальных лейкозах Р 815 и Р 1524 [1595], а в клинических условиях — при болезни Ходжкина, ретикулосаркоме и лимфосаркоме [1650].

Противоопухолевой активностью обладают также госсипол из семян хлопчатника, спиртовые экстракты оболочки бобовых, содержащие флавоны, и др. [51]. Фенилаланинаммиаклиаза — фермент, осуществляющий в естественных условиях дезаминирование аминокислоты фенилаланина и превращение его в фенольное соединение, снижает концентрацию в клетках этой незаменимой аминокислоты, создает ее дефицит в быстро делящихся клетках и тем самым ингибирует их размножение. Показана эффективность фермента при мышинном лейкозе L5187Y [1602].

Таким образом, противоопухолевая активность присуща большому количеству растительных фенольных соединений. Противоопухолевое и антимиотическое действие, как и другие проявления биологической активности, присуще только фенольным соединениям, способным при окислении переходить в хинонную форму. В сопоставлении с данными школы Эмануэля об ингибиторном действии на ферменты семихинонных радикалов пропилгаллата [2—8, 160, 161, 791, 793, 795, 796] эти данные, по нашему мнению, свидетельствуют о вероятности противоопухолевого действия фенольных веществ как функции их окисления в семихинонную и хинонную формы. Эти активные формы фенольных антиоксидантов ингибируют активность ряда ферментов гликолиза [500, 501, 806] цикла Кребса, в частности ферментов скисления молочной кислоты [1022], а также, вероятно, ферментов, участвующих в репликации ДНК

и подготовке митоза. Семихиноны и хиноны снижают антиоксидательную активность липидов опухолевой ткани и, наконец, непосредственно взаимодействуют с ДНК [385, 386].

По механизму действия на митотический цикл фенольные ингибиторы относятся к числу препрофазных и хромосомных ингибиторов. Все эти механизмы, очевидно, находят свое место в суммарном противоопухолевом эффекте растительных фенолов. Однако в силу отсутствия значительной избирательности действия на опухолевую ткань, а особенно ввиду умеренности биологического действия фенолов противоопухолевая активность этих соединений в целом невелика. Препараты, обладающие большей токсичностью и более высокой фармакологической активностью (подофиллин, эллаговая кислота, кумарины и фурукумарины), действуют и в противоопухолевом отношении.

Для достижения существенного канцеростатического эффекта фенольные соединения должны вводиться длительно, без перерывов и в больших дозах [261]. Как и при противолучевом эффекте фенолов, направленный синтез и поиск препаратов, обладающих более сильным противоопухолевым действием, представляется перспективным.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ
БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Растительные фенольные соединения с рядовым, *о*- и *п*-расположением гидроксильных групп, а также их синтетические аналоги и ближайшие производные, биологическая активность которых рассматривается в этой книге, при всем разнообразии строения (см. гл. 1), обладают четко определенной общностью химической структуры и свойств, обуславливающих их взаимодействие с биологически важными молекулярными и макромолекулярными компонентами протоплазмы клеток млекопитающих, их физиологическую и фармакологическую активность. Главными должны быть признаны две общие и взаимосвязанные характеристики фенолов: наличие в их молекулах системы сопряженных связей и наличие свободных гидроксильных групп.

Наличие системы сопряженных углерод-углеродных и углерод-кислородных связей обуславливает легкость отдачи молекулами фенолов электрона, их активное участие в окислительно-восстановительных и других биохимических реакциях. В таких системах «все электроны нужно... разделить на две группы: σ -электроны, которые образуют жесткий скелет локализованных связей, и π -электроны, образующие подвижную единую систему.

Существование делокализованных π -электронов и, следовательно, многоцентровых молекулярных орбит представляет собой не просто новое свойство молекул с сопряженными связями по сравнению с другими молекулами. Одновременно это является их наиболее важным свойством: все основные химические, физико-химические и биохимические свойства таких систем определяются π -электронами» (Б. Пюльман, А. Пюльман [574], с. 58). Итак, важнейшая структурная особенность фенолов — «делокализация электронов, придающая молекуле дополнительную стабильность... и обеспечивающая возможность таких реакций, которые нехарактерны для молекул других типов (сильная резонансная стабилизация активированных комплексов, передача электронного возбуждения на большие расстояния, возможности переноса электронов и энергии и т. д.)» (там же, с. 547).

Л. Физер [1083] определил величины окислительных потенциалов для ряда фенолов, обуславливающие легкость отдачи одного электрона окислителю (с последующей передачей протона). Величина окислительного потенциала коррелирует, с одной стороны, с величиной энергии высших заполненных молекулярных орбит

фенолов, с другой стороны — с ингибиторной, антиокислительной их активностью (рис. 14, 15). Видно, что по обоим показателям пирокатехин, гидрохинон и пирогаллол — исходные соединения основных классов биологически важных фенолов — относятся к числу наиболее активных соединений. Отдача кислорода гидроксильной группой пространственно затрудненных фенолов (ионола) еще выше, чем *o*-фенолов незамещенных [109].

Такие рассмотренные в предыдущих главах свойства фенолов, как способность к комплексообразованию и особенно участие в окислительно-восстановительных реакциях, антиокислительная активность, прямо вытекают из этих особенностей структуры моле-

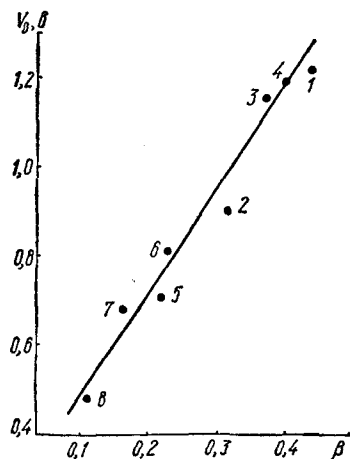


Рис. 14. Зависимость нормальных окислительных потенциалов (V_0) фенольных соединений от энергии (β) высших заполненных молекулярных орбит [574]: 1 — фенол; 2 — α -нафтол; 3 — β -нафтол; 4 — резорцин; 5 — гидрохинон; 6 — пирокатехин; 6 — пирогаллол; 8 — 1,4-нафтагидрохинон.

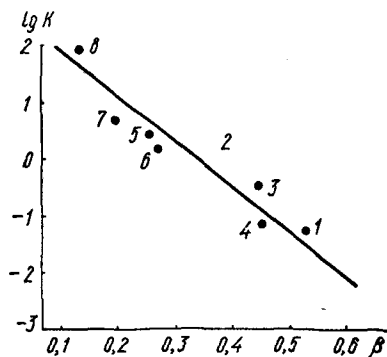


Рис. 15. Активность некоторых фенольных соединений как ингибиторов окисления ($\lg K$) в зависимости от энергии (β) высших заполненных молекулярных орбит [574]: 1 — 8 — то же, что и на рис. 14.

кул фенолов. Фенольные соединения в тканях растений и животных выполняют защитно-стабилизирующую функцию, важнейшим элементом которой является антиокислительный эффект. В организме млекопитающих наряду с водорастворимыми антиоксидантами (аскорбиновой кислотой, цистеином, глутатионом и т. п.) присутствуют жирорастворимые антиоксиданты фенольной структуры — витамин К (филлохинон), витамин Е (токоферол), коэнзим Q_{10} (убихиноны), фосфатиды, которые предотвращают окисление тканевых липидов с образованием токсических липидных перекисей и стабилизируют структуру и функцию митохондриальных, клеточных и сосудисто-тканевых мембран. Антиокислительной активностью обладают и такие биологически важные фенолы, как адреналин, серотонин, тироксин [579].

Количество и состояние тканевых антиоксидантов, как мы видели, являются важными факторами регуляции свободнорадикальных (в том числе разнообразных ферментативных) процессов в животных тканях и, в частности, процесса клеточного деления. Согласно гипотезе, развиваемой Е. Б. Бурлаковой [141], в ходе окислительных свободнорадикальных реакций в тканевых липидах образуются токсические продукты, тормозящие размножение клеток. Природные антиоксиданты, взаимодействуя в липидах со свободными радикалами, изменяют их концентрацию и активность и тем самым влияют на скорость процесса пролиферации.

Склонность к легкой отдаче электрона и протона делает фенолы активными нейтрализаторами свободных радикалов. Возникающие в результате такой реакции семихинонные радикалы ингибитора более стабильны, и потому итогом реакции является замедление, ингибирование свободнорадикального процесса и, следовательно, стимуляция митозов [791, 792]. «Ингибиторы окисления играют центральную роль в процессах клеточного метаболизма, выступая в качестве агентов, предотвращающих спонтанные реакции окисления, которые могут привести к образованию вредных для клетки продуктов» (Х. Хирш [1211], с. 399—400). В первую очередь это касается процессов окисления ненасыщенных липидов, ингибирование которых предотвращает образование токсичных липидных перекисей [574, 1619].

Состояние тканевых антиоксидантов в известной мере определяет радиочувствительность тканей [39, 792]: наличие их запаса препятствует развитию неконтролируемого самоокисления липидов с накоплением токсичных липидных перекисей, эпоксидов и т.п. Исчерпание резерва эндогенных антиоксидантов благоприятствует развитию свободнорадикальных процессов автолиза, окисления, приводит к экспоненциальному нарастанию концентрации токсических продуктов. Введением фенолов извне можно пополнить запасы эндогенных антиоксидантов и вызвать, таким образом, противолучевой эффект.

Уровень тканевых антиоксидантов играет существенную роль также в процессе злокачественного роста (см. гл. 8). Введение растительных фенолов и их синтетических производных в дозах, подавляющих продукцию эндогенных антиоксидантов и снижающих антиокислительную активность тканей, способно вызвать определенный противоопухолевый эффект [141, 792, 794].

Окисление фенольных соединений может протекать двояко: путем гидроксилирования (введения новых гидроксильных групп в бензольное кольцо) с последующим разрывом кольца и полным сгоранием либо путем образования феноксильных (семихинонных, ароксильных) радикалов с последующим окислением в хиноны, димеризацией и полимеризацией. Все эти реакции катализируются определенными группами ферментов, но возможно и самоокисление фенолов атмосферным кислородом без участия ферментов (хиноны играют роль аутокатализаторов). К окислительному обра-

зованию семихинонов и хинонов способны лишь фенольные соединения ряда пирокатехина (с *o*-расположением гидроксильных групп), гидрохинона (*m*-гидроксильных групп) и пирогаллола (с рядовым расположением гидроксильных групп).

Гидрокселирование бензольного ядра, катализируемое гидроксилазами, происходит не в случайном порядке, а в строго определенных местах кольца — в точках с наибольшей величиной суперделокализации π -электронов [1235, 1412]. Способность к окислению в семихиноны и хиноны также обусловлена особенностями электронного строения молекул трех перечисленных классов фенольных соединений, склонностью электронов и протонов их гидроксильных групп к особенно легкой отдаче [1286, 1421]. При окислении фенолов упомянутых трех классов по радикальному механизму в зависимости от концентрации возникающих семихинонных радикалов и сопутствующих условий более или менее значительную роль начинает играть образование димеров и полимеризация. Рекомбинация радикалов сопровождается возникновением стабильных продуктов (димеров, олиго- и полимеров) более высокого молекулярного веса [954, 1134, 1377, 1551]. Феноксильные радикалы окрашены в отличие от исходных фенолов и почти не окрашенных димеров [1377, 1386, 1407].

В уравнении ингибирования свободнорадикального окисления семихинонные ион-радикалы фенолов фигурируют в качестве продукта реакции, ее конечного результата. Однако это допустимо лишь в пределах данного, искусственно изолированного причинно-следственного отношения. В реальных же условиях образование семихинона — лишь первая стадия процесса окисления фенольных соединений, в ходе которого наряду с этим активным радикальным продуктом образуется и хинон — следующая, еще обратимая стадия процесса. Система фенол $\rightleftharpoons$ семихинон $\rightleftharpoons$ хинон, а не только фенол, ответственна за химические и биологические эффекты этой группы соединений, причем относительная роль второго и третьего компонентов системы никак не меньше, чем первого.

Именно хиноны и семихинонные радикалы, а не восстановленные фенолы, обладают противоопухолевой активностью [574]. Предварительное окисление, как это многократно подчеркивалось в соответствующих разделах книги, повышает антибиотическую, капилляроукрепляющую, противолучевую активность фенолов, усиливает их действие на сосуды, гладкую мускулатуру и т. п. Сказанное означает, что молекулярной основой химического и биологического действия фенольных соединений является не только способность к легкой отдаче электрона (и протона), но и ступенчатая отдача одного за другим двух электронов и протонов с образованием хинона и промежуточного семихинонного радикала, обладающих высокой собственной биологической активностью, включаемой, как правило, в суммарный эффект системы.

Наряду со способностью к обратному восстановлению в фенол (в гидрохинонную форму) хиноны обладают свойством образовать

вать комплексы с переносом заряда [1091] и вступать в разнообразные химические реакции главным образом в качестве окислителей. Мерилом окислительной активности является величина потенциала смеси хинон — гидрохинон по отношению к водородному электроду. Хибины имеют положительный потенциал (в пределах 0,15—0,95), характеризующий их способность к присоединению электронов. Хибины — фактически наиболее сильные из природных органических окислителей. Нормальный потенциал E_0 о-бензохинона при $pH = 0$ и температуре 25° С составляет 0,81, а п-бензохинона — 0,71 [574], что характеризует их как весьма сильные окислители, причем хибины о-ряда имеют более высокие потенциалы, чем п-хибины.

Наличие в кольцах полициклических хибинов мета-ориентирующих (электрофильных) заместителей (галогидов, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$) ведет к увеличению потенциала, а введение орто- и пара- ориентирующих (нуклеофильных) заместителей снижает потенциалы [574]. Исследование электронной структуры хибинов обнаруживает такие их свойства, как слабую сопряженность π -электронов карбонильных групп с остальными электронами молекулярного остова, высокий индекс свободной валентности углеродных атомов, соседних с карбонильной группой. Это хорошо согласуется с эмпирическими данными о высокой реактивности карбональных групп и легкости введения заместителей в соседние с ними положения углеродного скелета. Отсюда склонность хибинов к реакциям присоединения (в частности, с тиоловыми соединениями) и полимеризации [574].

Реакции полимеризации сопутствуют окислительным превращениям всех биологически важных фенолов. Окислительная полимеризация (через обязательную промежуточную стадию хибиона) галловой кислоты, катехинов и т. п. приводит к образованию галло- и эллаготанинов растительных тканей; полимеризация оксикоричных кислот и других фенольных соединений структуры C_6-C_3 лежит в основе процесса биосинтеза лигнина; окислительные превращения тирозина, триптофана, фенилаланина, а также пирокатехинаминов и серотонина являются стадиями процесса образования меланинов [1211, 1340]. Такой же процесс окислительных превращений катехинов, флавоноидов, галловой кислоты имеет место при ферментации чайного листа [117, 162, 163, 194, 230—232, 398, 400, 739, 1003, 1498, 1659], при сушке листьев табака [825, 838].

Реакции присоединения, в частности взаимодействие с тиоловыми группами, лежат в основе действия фенолов (хибинов, семихибинов) на белки, в первую очередь ферментные, а реакции с аминокгруппами обуславливают воздействие на азотистые основания нуклеиновых кислот.

Есть основания полагать, что взаимодействие растительных фенолов (хибинов) с азотистыми основаниями ДНК [371, 385, 386] лежит в основе мутагенного и канцерогенного действия хибионных радиотоксинов [385], мутагенного и антимутагенного действия нат-

рийгаллата [78], пропилгаллата [251, 252, 809], кумарина [65, 181], катехинов [65, 180], полифенольного комплекса оболочки *Vicia faba* L. [182] (табл. 24).

Таниновая кислота (50 мг/кг внутрибрюшинно) ингибирует включение C^{14} -лейцина белками и синтеза ядерной РНК в результате связывания с ДНК, нарушая, вероятно, процесс транскрипции [864]. *o*-Оксибифенил — продукт окисления фенола — образует водородные связи с азотистыми основаниями ДНК и препятствует действию ДНК-азы I [1146].

Ингибиторное воздействие фенолов (хинонов) на белки, ферменты, впервые показанное А. И. Опариным и А. Л. Курсановым в 1929 г., обусловлено не только реакцией с тиоловыми их группами, но и комплексообразованием с ионами металлов, входящими в состав их активных центров. На способность галлатов (и других фенолов), предварительно частично окисленных, реагировать с тиоловыми группами белков указывают наши данные.

Воздействие ионизирующей радиации (1—1000 кр) на 6%-ный раствор лиофилизированного сывороточного альбумина человека приводит к появлению ряда нарушений его макроструктуры, носящих, однако, локальный характер и не изменяющих устойчивости белка в растворе. Последующий прогрев в течение 30 мин при температуре 50° С выявляет зависящее от дозы снижение устойчивости альбумина: очевидно, локальные лучевые нарушения структуры белка под влиянием прогрева становятся центрами дальнейшей денатурации [389].

Добавка реактиватора тиоловых групп цистеина (100 мкМ) в этих условиях стабилизирует белок, а введение тиолового яда монойодацетата (8 мкМ) и адреналина ($3,6 \cdot 10^{-7}$ М), также способного окислять тиоловые группы [455, 456], резко снижает устойчивость альбумина в растворе. Натрийгаллат на этой модели действовал аналогично монойодацетату и адреналину. Поскольку в разведенном водном растворе рН 7,4 есть все условия для окисления галлата, следует отнести этот эффект за счет его обратимоокисленных форм.

Тиоловые группы ответственны за возникновение полярографических белковых волн [191, 948].

В эксперименте на 120 крысах (весом 180 ± 20 г) исследовалось влияние радиации и профилактического введения пропилгаллата (60 мг/кг) на полярографическую активность белков сыворотки крови. Полярографический анализ сыворотки производился у 20 интактных животных, 45 крыс, облученных в дозе 750 р, и у 55 крыс, которым перед облучением в той же дозе вводился пропилгаллат (60 мг/кг). Крысы забивались тотчас после облучения, спустя 1 и 2 ч, 1, 2, 4, 8, 12, 20 и 30 суток. В каждый срок исследовалась сыворотка крови от 4—5 контрольных и 5 защищенных крыс (табл. 25). Сыворотка крови отделялась центрифугированием: в ней определялось процентное содержание белка, которое доводилось до 4% раствором NaCl (0,9%).

Сразу после облучения высота белковой волны снижается на 21,2%, но уже через 1 ч практически возвращается к норме. Вторая волна снижения носит уже необратимый характер и прогрессирует до гибели животных. Можно думать, что первая волна снижения полярнографической активности белков сыворотки носит реактивный характер и обусловлена взаимодействием с тиоловыми группами, например адреналина, выброс которого в кровь происходит в первые же минуты после облучения. Предварительное введение крысам пропилгаллата усугубляет снижение полярнографической

Таблица 25

Высота полярнографической волны белков сыворотки крови крыс (в *м.м.*) при воздействии радиации (750 *р*) и защитном введении пропилгаллата (60 *мг/кг*)

Срок после облучения	Облученный контроль			При защите пропилгаллатом					
	$M \pm m$	t	P	$M \pm m$	Отличие от нормы		Отличие от контроля		
					t	P	t	P	
Тотчас	$38,7 \pm 0,5$	3,5	$< 0,05$	$30,8 \pm 0,5$	6,0	$< 0,05$	11,3	$< 0,001$	
1 ч	$43,6 \pm 0,4$	1,8	$> 0,05$	$39,0 \pm 0,3$	3,3	$< 0,05$	9,0	$< 0,001$	
2 ч	$41,4 \pm 0,4$	2,56	$< 0,05$	$40,7 \pm 0,4$	2,8	$< 0,05$	1,2	$> 0,05$	
1 сутки	$40,6 \pm 0,4$	2,8	$< 0,05$	$43,2 \pm 0,5$	1,9	$> 0,05$	3,7	$< 0,05$	
2 суток	$35,0 \pm 0,4$	4,7	$< 0,05$	$45,1 \pm 0,4$	1,3	$> 0,05$	14,4	$< 0,001$	
4 »	$31,4 \pm 0,4$	5,9	$< 0,05$	$46,5 \pm 0,4$	0,8	$> 0,05$	21,5	$< 0,001$	
8 »	$28,2 \pm 0,6$	6,9	$< 0,01$	$49,0 \pm 0,6$	0,03	$> 0,1$	24,5	$< 0,001$	
12 »	$28,2 \pm 0,6$	6,9	$< 0,01$	$49,2 \pm 0,6$	0,03	$> 0,1$	24,7	$< 0,001$	
16 »	26,3	7,6	$< 0,01$	$50,0 \pm 0,6$	0,3	$> 0,1$	25,7	$< 0,001$	
20 »	—	—	—	$49,9 \pm 0,6$	0,3	$> 0,1$	—	$< 0,001$	
30 »	—	—	—	$49,2 \pm 0,5$	0,03	$> 0,1$	—	$< 0,001$	

волны почти вдвое (на 37,5%), что подтверждает реальность изложенного выше допущения. Однако у защищенных животных практически отсутствует вторая фаза снижения активности белков, что говорит о защите галлатом активных (тиоловых) групп белка.

В модельном эксперименте на 2,5%-ных растворах сывороточного альбумина показано (рис. 16), что пропилгаллат (30 *мг/л*) снижает на 40% полярнографическую активность интактного белка и углубляет ингибиторный эффект радиации (160 *кр*). В условиях, когда всякого рода опосредованные влияния исключены, такой эффект галлата свидетельствует о его способности непосредственно взаимодействовать с активными группами белка.

Прямые доказательства связывания (или окисления) тиоловых групп белков были получены в опыте на 38 крысах, у которых через 1,5 ч после введения натрийгаллата концентрация тиоловых групп в сывороточных белках (определенная методом амперометрического титрования) снизилась с $53,8 \pm 2,8$ *мкМ*% до $31,9 \pm 1,6$ *мкМ*%, т. е. на 40%. Аналогичное снижение наблюдается

при добавлении натрийгаллата ($5 \cdot 10^{-4}$ М) к сыворотке крови вне организма, причем достоверное снижение на 15% было отмечено через 1 мин, а через 5 мин эффект достигал максимума (снижение на 37—40%). Взаимодействие хлорогеновой кислоты (ее хинона) с тиоловыми группами сывороточного альбумина показано У. Пирпойнтом [1452].

Таким образом, способность фенолов (в данном случае препаратов галловой кислоты) снижать количество свободных тиоловых групп белков можно считать установленной. Естественно, что такое действие не может не отразиться на активности тиоловых фермен-

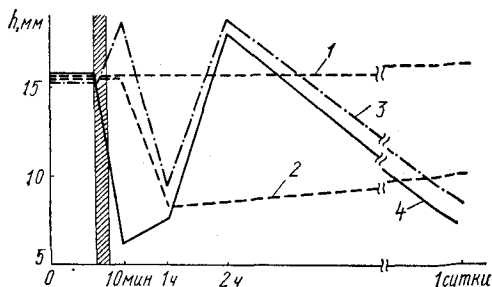


Рис. 16. Полярнографическая активность (высота полуволны) сывороточного альбумина (2,5%-ный раствор), интактного (1), облученного в дозе 160 кр (2), при добавлении пропилогаллата (30 мг/л) без облучения (3) и перед облучением (4).

тов. По нашим данным, натрийгаллат (300 мг/кг), введенный крысам, снижает активность одного из тиоловых ферментов — АТФ-азы печени с $66,6 \pm 0,8$ мкг фосфора на 1 мг белка до $57,2 \pm 1$ мкг, т. е. на 14,2%. В литературе есть указания на способность рутина и кверцетина *in vivo* активировать АТФ-азу в митохондриях печени крыс [674], но Ф. Карпенедо и др. [976] наблюдали также ингибирование кверцетином активности АТФ-азы митохондрий сердца теленка. Ингибирование АТФ-азной активности миозина пропилогаллатом показано О. Н. Бржевской и О. С. Неделиной [134].

Существенное значение для понимания механизма биологического действия растительных фенолов имеют выполненные в последние годы исследования Н. М. Эмануэля и его школы. В этих исследованиях было показано, что образующиеся при окислении пропилогаллата семихинонные ион-радикалы инактивируют лактатдегидрогеназу [4, 5, 160, 161], альдолазу [4, 7], Д-глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу [2, 3, 6, 8]. Молекулы этих ферментов содержат как в активном центре, так и вне его свободные SH-группы. Под влиянием радикалов галлата происходит окисление SH-групп в SS-группы, причем ингибиторный эффект является результатом как инактивации SH-групп активного

центра, так и структурных изменений молекулы вследствие окисления SH-групп вне активного центра. Окисленная хлорогеновая кислота, подобно галлату, ингибирует активность дегидрогеназ и альдозазы [824].

Таким образом, фенольные соединения, обладающие биологической активностью и склонные к образованию обратимо окисленных форм (семихинонов, хинонов), в определенных условиях взаимодействуют с тиоловыми группами белков и ингибируют (как правило, частично, обратимо, конкурентно) активность тиоловых ферментов. Ввиду важной роли последних в разнообразных метаболических реакциях введение животным растительных фенольных соединений (особенно, разумеется, парентеральное введение) оказывает широкое, разлитое, но умеренно выраженное ингибиторное воздействие на многие метаболические реакции.

Однако взаимодействие с тиоловыми группами — не единственный молекулярный механизм биологического действия фенолов.

Ионы металлов с переменной валентностью (Fe, Cu, Co, Mn и др.) входят в состав активных центров большинства окислительно-восстановительных ферментов. Периодически изменяя свою валентность, эти ионы в составе активных центров выступают то как доноры, то как акцепторы протонов или электронов, способствуя их переносу по дыхательной цепи и участвуя таким образом в процессе тканевого дыхания. Влияние флавоноидов и других растительных фенольных веществ на активность различных окислительно-восстановительных ферментов неодинаково, хотя, бесспорно, ингибиторный эффект доминирует.

Дегидрогеназы и флавиноксидазы, как содержащие, так и не содержащие в своих центрах ионы металлов, по-видимому, все в той или иной степени ингибируются хинонами — продуктами окисления полифенолов [484]. Показано ингибиторное действие 2, 3, 4-триоксихалкона на сукциндегидрогеназу [878]. И. И. Пелевина, Л. П. Липчина [548] показали угнетающее действие пропилгаллата на сукциндегидрогеназу и цитохромоксидазу. Х. Бозер [941] показал, что многие флавоноиды ингибируют активность алкоголь-, сукцин- и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназ, причем с увеличением в молекуле флавоноида количества OH-групп ингибиторная активность возрастает. Галловая кислота, пирогаллол, галлотанин ингибируют активность малат-, глюкозо-6-фосфат- и изоцитратдегидрогеназ [1087, 1163]. Торможение активности сукциндегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы под влиянием госсипола показали Б. Майерс и Г. Тромберри [1381].

Промежуточные переносчики электронов и оксидазы флавиновой природы также угнетаются фенолами, точнее, образующимися при их окислении хинонами [484]. Кумарины (варфарин, 4-оксикумарин, фенпрокумон, аценокумарин) ингибируют оксидазу со смешанной функцией из микросом печени крысы и человека [1035]. Замещенные фенолы рассматриваются как одна из трех групп препаратов, разобщающих окислительное фосфорилирование [1419,

1628]. Таниновая (*m*-дигалловая) кислота [1319] и норизогвайацин [1425] блокируют перенос электронов в сукцинат- и НАД · Н₂-оксидазных системах митохондрий. Дж. Бейлер и Г. Мартин [892] показали, что ингибиторное действие флавоноидов на ксантиноксидазу пропорционально их способности образовывать халконы и хиноны. Торможение ксантиноксидазы и оксидазы Д-аминокислот фенолами наблюдали Э. М. Гоникберг [198], К. Ханю, М. Ока [1173]. Ингибируются фенолами также липоксидаза [444, 695] и оксидаза индолилуксусной кислоты [814, 1342, 1468], тирозинаммиаклиаза [1255]. Пирокатехин и пирогаллол ингибируют ИУК-оксидазу, а флороглюцин ее стимулирует. В то же время пролиноксидаза — фермент, осуществляющий окисление пролина в оксипролин и участвующий в образовании коллагена, по-видимому, активируется полифенолами, как и аскорбиновой кислотой [102, 789].

Завершающие окисление порфириновые ферменты также чувствительны к действию полифенолов и продуктов их окисления. Цитохромоксидаза — терминальный фермент основной дыхательной цепи — ингибируется достаточными дозами полифенолов и продуктов их окисления [484, 795]. Однако Н. Н. Березовская [96, 98, 100, 103] показала, что введение катехинов чая свинкам, содержащимся на С- и Р-недостаточной диете, увеличивало активность цитохромоксидазы печени и надпочечников. Работая с чистыми (+)-катехином и (—)-эпикатехином, активацию этого фермента наблюдали Р. Хорн и др. [1215]. Каталаза и пероксидаза окисляют разнообразные субстраты перекисным кислородом. Полифенолы могут выступать в роли субстратов действия пероксидазы. Естественно поэтому, что введение полифенола активирует пероксидазу [484], хотя есть указания и на ингибирующее действие пропилгаллата ($1 \cdot 10^{-4}$ М) и пирокатехина *in vitro* на пероксидазу и каталазу [1603, 1619], бутилгаллата на пероксидазы и редуктазы дрожжей [1325], *o*-хинона, кумарина, дикумарина на каталазу [1454], α -токоферола на пероксидазу, каталазу, алкогольдегидрогеназу [574], гидрохинона и бензохинона на полигалактуроназу [906, 907, 1337].

Мы исследовали влияние натрийгаллата на активность гемоглобина и церулоплазмينا крови и цитохромоксидазы печени крыс [58]. При определении пероксидазной активности гемоглобина крови индигокарминовым методом [48] было установлено, что через 90 мин после введения натрийгаллата (300 мг/кг) активность возрастала на 20—32%, что совпадает с данными других авторов [466].

Активность церулоплазмينا крови крыс, определенная по методу Г. О. Бабенко [38], через 90 мин после введения натрийгаллата снизилась незначительно, а через сутки после облучения крыс в дозе 750 р снизилась на 29%. Пострадиационное введение натрийгаллата (300 мг/кг) полностью устраняло этот эффект радиации.

Активность цитохромоксидазы печени крыс [1253] через 90 мин после введения натрийгаллата существенно не изменялась. Через сутки после облучения эффект также практически отсутствовал.

Однако пострадиационное введение галлата снизило активность фермента на 19%.

Тормозящее действие растительных фенолов и их хинонов на ферменты гликолиза показано на гемогенатах тканей [1004, 1212]. Ингибиторный эффект пропилгаллата, галловой кислоты и рутина на ряд цинксодержащих ферментов гликолиза описан Е. А. Нейфахом [500, 501].

В раковых клетках эта группа ферментов особенно чувствительна к действию ингибиторов [791]. Установлено также тормозящее влияние полифенолов на ферменты цикла Кребса [1173], на функцию митохондриальных ферментов [630, 1004, 1221, 1494, 1599, 1658, 1678], причем особенно чувствительным оказался процесс фосфорилирования [911]; окисление сукцината и α -кетоглутарата подавляется более значительными дозами ингибитора [1381].

В наших исследованиях добавление натрийгаллата в конечном разведении 10^{-3} , 10^{-2} М к взвеси изолированных митохондрий печени крыс ни в одном опыте не вызвало разобщающего эффекта; наблюдалась лишь незначительная стимуляция дыхания. Пирогаллол в концентрации 10^{-3} М также не вызвал существенных сдвигов дыхания и фосфорилирования. В концентрации 10^{-2} М он обусловил угнетение потребления неорганического фосфата на 38% и стимуляцию дыхания на 35,5%. Соответственно величина коэффициента Р/О снизилась более чем вдвое.

Значительный интерес представляет воздействие полифенолов и продуктов их окисления на собственные окислительные ферменты: монофенолоксидазу (тирозиназу), полифенолоксидазу, фенолазу. Все это — медьсодержащие ферменты, близкие и родственные по структуре и механизму действия. Фенолоксидазы легко инактивируются продуктами катализируемой ими реакции — ортохинонами [103, 484, 1597], а *п*-дифенолы защищают их от инактивации [484]. Ингибированием окислительных ферментов в значительной степени объясняется обезвреживающее действие пропилгаллата на змеиные яды [534, 811].

Известно и хорошо изучено ингибирование фенолами гиалуронидазы [423, 462, 890, 891, 1049, 1069, 1309, 1310]. Н. Н. Березовская [103] показала, что наиболее выраженной ингибиторной активностью по отношению к гиалуронидазе обладают чайные катехины; эффект рутина и кверцетина значительно слабее, а гесперидин действует весьма слабо и лишь в сочетании с аскорбиновой кислотой. Антигиалуронидазная активность полифенолов исследовалась как в модельных экспериментах, так и при введении животным (показателем активности фермента служит размер окрашенного участка при внутрикожном введении гиалуронидазы с тушью или краской). Наши данные представлены в гл. 3. Эффектную постановку эксперимента продемонстрировали Б. Келантеи, И. Фельдс [1251]. В норме введение антибиотиков животным не приводит к их появлению в ликворе. После внутривенного введения 200—400 ед/кг гиалуро-

нидазы отмечено проникновение антибиотиков в ликвор. Рутин (10—50 мг/кг) устранял этот эффект.

Кверцетин и (+)-катехин ингибируют также гистидиндекарбоксилазу — фермент, осуществляющий образование гистамина [1171, 1174, 1327, 1579]. Их эффект также связан со способностью к хинонообразованию. Это относится и к ингибированию холинацетилазы [189, 889, 1174]. Ортодифенолы и их хиноны ингибируют также щелочную фосфатазу [838], тирозиндекарбоксилазу [1171], тирозинаминотрансферазу [354], глюкуронидазу [1096], такие тиоловые ферменты, как папаин, протениназы, уреазы, липаза [359], фосфоорилаза [911] и ряд других ферментов. Показано ингибирование пирокатехином уреазы [1651], уреазы и карбоксилазы — [1560]. Классическим ингибитором химотрипсина является α -нафтол [421]. *In vitro* ингибируют активность трипсина галлотанин и компоненты зеленого чая [132, 1078]. Кумарин подавляет включение C^{14} -лейцина в белок [347].

Гуминовые кислоты почвы ингибируют активность карбокси-пептидазы, химотрипсина, проназы, трипсина [1283], причем с увеличением молекулярного веса кислот их ингибиторный эффект возрастает. Стимулируется активность папаина, фицина, субтилопептидазы и термолизина. Гомогентизиновая кислота тормозит включение меченых аминокислот из аминоксил-тРНК в рибосомы, влияя, очевидно, на одну из зависящих от трансфераз реакций полимеризации [1449]. α -Амилазу сахарной свеклы ингибирует галловая кислота, слабее — кофейная, *n*-оксибензойная, еще слабее — феруловая и ванилиновая [1553]. Катехины стабилизируют красные пигменты свеклы, используемые в качестве пищевых красителей [122]. Ингибирование пектиназы дубильными веществами и полифенолами растений является одним из проявлений иммунитета [1409].

Если подвести итоги, то можно утверждать, что полифенолы (и продукты их окисления) обладают свойствами очень широких, если не универсальных, ингибиторов ферментов. Изучено и достоверно установлено угнетающее их воздействие на десятки энзимов. Исключение составляют лишь пероксидаза, субстратом которой являются полифенолы, пролиноксидаза, а также в определенных условиях цитохромоксидаза. Однако ингибиторное действие полифенолов обычно является конкурентным, обратимым и в условиях *in vivo* непродолжительным. Очевидно, этим объясняется низкая их токсичность. Если хиноны и семихинонные ион-радикалы обладают, как правило, ингибиторной активностью, то восстановленные фенолы могут в определенных условиях функционировать как стимуляторы ферментов. Так, при созревании мяса обработка препаратом плодов шиповника, содержащим лейкоантоцианы и аскорбиновую кислоту (ее присутствие препятствует окислению лейкоантоцианов), увеличивает общую протеолитическую активность, развариваемость коллагена, активность тиоловых протеиназ [196].

Некоторые фенолы и полифенолы, особенно пирокатехин в ионизированной форме, гидролизуют *n*-нитрофенилацетат, ацетилтиохолин, фенолфталеин- и флуоресцеиндиацетат, т. е. ведут себя как модель эстераз и даже, подобно истинным эстеразам, инактивируются фосфорорганическими ингибиторами [586, 587].

Семихинонные радикалы, адсорбированные на белковых глобулах или мембранах, существуют длительно [732, 733] и в зависимости от условий могут функционировать и как доноры, и как акцепторы электронов. Не исключено, что иногда подобные системы могут участвовать в транспорте электронов в качестве промежуточных катализаторов [360]. Комплексы некоторых фенолов с белками проявляют каталитическую активность вне организма [1096], возможно, входят в состав оксидазных систем некоторых водорослей [1509].

Ингибиторный эффект фенолов всегда носит полностью обратимый и обычно непродолжительный характер; взаимодействие с ферментами хинонов и семихинонов нередко приводит к более длительной и частично необратимой потере активности [484, 663, 664, 695, 706, 865, 878, 1392, 1668]. Щелочная среда способствует окислению фенолов и делает их ингибиторный эффект более длительным и необратимым [421, 1695]. Сходные особенности характеризуют ингибиторную активность фенолов [132], препятствующую выделению ферментов и определению их активности в растительных экстрактах и соках, содержащих дубильные вещества [138, 530, 1163, 1457] и особенно продукты их окисления, образующиеся при контакте с кислородом и фенолазами [1272]. Танин иногда используется для осаждения белков [1348].

По нашему мнению, влияние фенольных веществ на активность ферментов является наиболее фундаментальной биохимической особенностью их биологической активности. В самом деле, антибиотическое действие фенолов, связанное с их окислением, определяется в большой, если не в решающей, степени блокадой ферментативных систем микроорганизмов [1668] или поврежденных ими клеток макроорганизма («реакция сверхчувствительности»). Капилляроукрепляющее, антиоксидантное, противовоспалительное, десенсибилизирующее, антиревматическое и депонирующее действия полифенолов также могут быть сведены к обратимой блокаде соответствующих ферментных систем. Очевидно, блокада ферментов играет существенную роль в механизме противолучевого и противоопухолевого эффекта полифенолов.

Одним из важнейших механизмов усиления радиобиологического эффекта является активация ферментов лизосом — нуклеаз, протеаз, фосфорилаз, а также трансаминаз и других ферментов. Введение фенольных ингибиторов может устранить или ограничить проявления этого механизма. Так, поступление с пищей кверцетина и содержащего его препарата в течение пяти дней предотвратило лучевую активацию альдолазы в крови крыс [47]. Аналогичное значение может иметь длительное поступление в организм с пищей

катехинов яблок [176—178], антоцианов черной смородины и т. п.

В основе синергизма полифенолов и аскорбиновой кислоты также лежит, по нашему мнению, ферментативный механизм. Сочетанное действие аскорбиновой кислоты и фенолов на гиалуронидазу и пролиноксидазу объясняет если не полностью, то в основном механизм Р-витаминного действия этих соединений, коллагенообразующего и антиревматического эффекта, в значительной степени противовоспалительного действия, их эффективности при заживлении ран, реконвалесценции и т. п. Ингибирование флавоноидами аскорбиноксидазы [1276] также имеет существенное значение в этом синергизме.

Общим звеном для растительных полифенолов и адреналина является, по-видимому, реакция метоксилирования орто-расположенных фенольных гидроксильных групп, осуществляемая ПОМТ (пирокатехин-О-метилтрансферазой). Фенолы вызывают временную блокаду фермента и тем самым задерживают инактивацию пирокатехинаминов. Так действуют пирогаллол [856, '857, 858], пирокатехин [862], кверцетин [1633], галловая кислота [1683], нордигидрогвайаретовая кислота [968], 1, 2, 4-триоксibenзол, флороглюцин [1187]. По-видимому, существует и второе звено взаимодействия, связанное с окислением животных и растительных фенолов митохондриальными ферментами. Наконец, нельзя исключить участия третьего звена — церулоплазмينا крови, фермента, участвующего в окислении серотонина и пирокатехинаминов. Хотя в наших исследованиях не наблюдалось воздействия на его активность натрийгаллата, но галаскорбин и полифенолы овощей снижали его активность в крови С- и Р-авитаминозных свинок [466]. По нашим данным, растительные полифенолы оказывают на некоторое биосубстраты и прямое действие, сходное с эффектом пирокатехинаминов. Не исключено, что в его основе также лежит воздействие на определенные, общие с адреналином, ферментативные системы.

Каков же конкретный механизм (механизмы) ингибиторного действия полифенолов?

Ингибирование фенолами (хинонами) некоторых ферментов путем комплексообразования с металлами активных центров возможно, хотя прямые доказательства пока не представлены, а пероксидаза даже активируется фенолами. Гораздо более широкое значение имеет, очевидно, способность полифенолов (точнее, возникающих при их окислении семихинонных радикалов и хинонов) окислять SH-группы в SS-группы. Активность большинства ферментов, ингибируемых полифенолами (продуктами окисления): дегидрогеназ, некоторых оксидаз — папаина, уреазы, протеиназы и др. — зависит от SH-групп, входящих в состав активных центров (тиоловые ферменты). Исследования Эмануэля с сотрудниками показали также, что окисление полифенолами SH-групп, не входящих в состав активного центра, все же может вызывать существенные изменения макроструктуры молекул фермента — сшивки внутри субъединиц, между ними и между макромолекулами,

влекущие за собой ослабление или даже утрату ферментативной активности. Таким образом, роль окисления SH-групп в механизме ингибиторного действия полифенолов весьма значительна и сомнений не вызывает.

Известна способность ортохинонов взаимодействовать и с аминокетогруппами [386, 420]. Такое взаимодействие, несомненно, может быть ответственно как за инактивацию ферментов, так и за образование комплексов с азотистыми основаниями ДНК и РНК, лежащее в основе антимиотического, мутагенного и антимутагенного, противоопухолевого, противолучевого и радиосенсибилизирующего действия полифенолов. Есть указания на стимулирующее действие хинонов на ДНК-азу [703].

Ингибирование активности ферментов фенольными соединениями может иметь основой также взаимодействие фенола со свободнорадикальными промежуточными продуктами ферментативного катализа. Как теперь известно, при осуществлении каталитической функции окислительно-восстановительными ферментами, а также ксантиноксидазой и другими флавиновыми ферментами возникают как необходимое звено процесса семихинонные радикалы флавина [44, 320, 1386, 1407]. Радикалы возникают и при ферментативном гидролизе АТФ [134]. Инактивация их фенолами, в частности пропилгаллатом, неизбежно ингибирует весь процесс ферментативного катализа [4, 198]. В этом случае ингибирование осуществляется восстановленной (гидрохинонной) молекулой фенола, а семихинонный радикал ингибитора выступает как продукт реакции [1515], способный, впрочем, к активному воздействию на те или иные ферментные белки.

Таким образом, взаимодействие полифенолов (продуктов окисления) с SH-и NH_2 -группами белков — ферментов, азотистых оснований ДНК и РНК и радикальными компонентами ферментативного катализа ответственно за инактивацию ферментов, блокаду функции и обмена нуклеиновых кислот, а вследствие этого — за все или почти все проявления биологического действия этой группы физиологически активных веществ.

Данные литературы в большинстве случаев дают основание утверждать, в полном согласии с нашими экспериментальными данными, что с активными группами биосубстрата взаимодействуют не исходные восстановленные (гидрохинонные) формы полифенолов, а система фенол — семихинон — хинон. Очевидно, окисление SH-групп и взаимодействие с аминокетогруппами осуществляются активными окислительными компонентами этой системы — семихинонами и хинонами. В то же время исследования школы Эмануэля свидетельствуют о том, что функции ингибиторов свободнорадикальных реакций выполняют преимущественно фенолы, а также их семихинонные радикалы.

Важная роль семихинонных радикалов, какой она представляется на основании этих весьма многочисленных данных, может, казалось бы, подвергнуться сомнению ввиду их нестабильности, ко-

роткого времени жизни в водных растворах — порядка 10^{-4} — 10^{-1} сек, а при некоторых условиях, реально складывающихся в клетках и жидкостях организма, — и более [619]. По этому поводу необходимо заметить, что семихиноны относятся к числу наиболее стабильных, а потому менее активных радикалов и за время своего существования успевают в значительной мере прореагировать с биологически важными молекулами. Особенно важно, что радикалы фенольных соединений легко адсорбируются на поверхности макромолекул белка и ДНК, на внутриклеточных мембранах, приобретая при этом стабильность во много раз большую, чем при их существовании в растворе [211, 319, 320, 732, 733, 1646]. Более того, сорбирующий белок нередко переводит в состояние семихинонного радикала как фенольную, так и хинонную форму антиоксиданта, повышая тем самым биологическую активность фенола и делая ее несравненно более стабильной, длительной.

Все сказанное позволяет на основе анализа многочисленных данных выдвинуть гипотезу, которую позволительно именовать «семихинонной», придающую решающее значение во всех проявлениях биологической активности полифенолов молекулярному механизму их окисления с образованием высокоактивных семихинонных свободных радикалов, а также продуктов их дальнейшего окисления — хинонов. Хотя семихинонные радикалы, по сравнению с другими, известными химикам, радикалами, обладают относительно меньшей химической активностью, зато они более долгоживущи, что в механизме их биологической активности имеет первостепенное значение.

И антиокислительная активность полифенолов растений, и действие на белки, ферменты, нуклеиновые кислоты, и такие биологические эффекты, как антибиотический, противоопухолевый, мутагенный, антимиотический и другие, присущи лишь полифенолам, способным более или менее быстро и активно окисляться с образованием семихинонов и хинонов. Предварительное окисление, как подчеркивалось в соответствующих разделах монографии, увеличивает антибиотическую, антимиотическую, ингибиторную, противоопухолевую и иную активность полифенолов. Лишь комплексобразующая активность фенолов (в наших экспериментах — с сульфатом меди) и ингибирование активности флавиновых ферментов реализуются, по-видимому, восстановленной, гидрохинонной формой молекулы фенола.

Молекулярные механизмы действия фенольных соединений, рассмотренные выше, лежат в основе проявлений биологической активности фенолов на клеточном, тканевом и организменном уровнях. Однако разнообразие физиологических и фармакологических эффектов введения фенольных соединений в организм млекопитающих позволяет предполагать, что в их реализации участвуют и другие биологически активные соединения, в частности те, распад и инактивация которых замедляются и блокируются вследствие

ингибирования соответствующих ферментативных систем. Иными словами, можно думать, что действие растительных фенолов на животный организм в определенной мере носит опосредованный характер. Большинство же биологических эффектов растительных фенольных соединений, повторяем, основано на действии системы $\text{фенол} \rightleftharpoons \text{семихинон} \rightleftharpoons \text{хинон}$, в особенности активных второго и третьего звеньев этой системы, прежде всего на ферментные белки и нуклеиновые кислоты (на их тиоловые и аминные группы).

**МЕХАНИЗМЫ ОПОСРЕДОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
НА ОРГАНИЗМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

Р-витаминное (капилляроукрепляющее) действие, открытие которого послужило толчком к всестороннему изучению и клиническому применению фенольных веществ растений, представляет собой лишь одно из важных проявлений их физиологического и фармакодинамического действия. Постоянно и в значительных количествах поступая в организм человека с растительной пищей, эти вещества, независимо от того, являются они истинными витаминами или только важными компонентами пищи, оказывают влияние не только на капилляры, но и на функции пищеварительного тракта и печени, на сердце и сосуды, на уровень артериального давления и свертываемость крови, на деятельность желез внутренней секреции и активность разнообразных ферментов.

Знание основных проявлений биологического действия фенольных веществ уже раскрыло значительные возможности практического использования этих соединений в качестве физиологических факторов питания; средств профилактики и лечения геморрагических синдромов различной этиологии (инфекции, интоксикации, болезни крови, гипертоническая болезнь, ревматизм и т. п.); в качестве пищевых консервантов — антиоксидантов; как антимикробных и противовирусных средств; десенсибилизирующих, антитоксических, противовоспалительных и противоязвенных препаратов; в качестве антирадикальных, антимитотических, противоопухолевых и желчегонных, депонирующих и тормозящих функцию щитовидной железы, фотосенсибилизаторов и стимуляторов функции надпочечников. Таков далеко не полный перечень возможных применений растительных фенольных веществ.

Но только знание механизмов действия позволяет взвесить все за и против при введении лекарственного средства, позволяет применять его наиболее целесообразно, и, что в нашем случае особенно важно, целенаправленно изменять структуру препарата в нужную сторону, искусственно усиливая полезную активность и освобождаясь от побочных эффектов.

Наиболее старые теоретические представления, возникшие в 30—40-е годы XX в., придают решающее значение опосредованному действию растительных фенольных соединений на животный организм, сводящемуся к усилению и пролонгированию физиологических эффектов аскорбиновой кислоты и адреналина.

Растительные полифенолы и аскорбиновая кислота

Исторически одной из первых и широко распространенной поныне является теория, объясняющая биологические эффекты полифенолов растений их функциональной связью с аскорбиновой кислотой, рассматривающая основные проявления действия полифенолов как результат стабилизации ими аскорбиновой кислоты, накопления ее в органах, усиления ее физиологической активности (работы Ж. Парро и других французских авторов). Е. Ф. Шамрай [755, 756] полагает, что растительные фенолы — это правитамин, из которых организм синтезирует комплексное с аскорбиновой кислотой соединение — «метаболический фактор»; его моделью и является предложенный Е. Ф. Шамраем комплекс калиевых и натриевых солей галловой и аскорбиновой кислот — препарат галаскорбин.

Эта теория опирается на достаточно солидную фактическую основу. Во всех или почти во всех растительных источниках полифенолы содержатся вместе, а нередко и в связи с аскорбиновой кислотой [508, 606, 607, 660]. Более того, присутствие фенольных соединений является фактором стабилизации аскорбиновой кислоты в тканях растений и в растительных продуктах. В то же время, не ингибируя полифенолоксидазу, аскорбиновая кислота восстанавливает окисленные ею флавоноиды [1021, 1533]. В модельных условиях обнаруживается взаимная стабилизация аскорбиновой кислоты и полифенолов в растворах [516, 755, 1200]. Введение полифенолов в животный организм достоверно увеличивает накопление аскорбиновой кислоты в надпочечниках; в других тканях эффект проявляется лишь на фоне недостаточного поступления аскорбиновой кислоты в организм [98, 103, 116, 466, 740, 741, 970, 1497, 1688]. Однако данные последних лет вновь как будто подтверждают, что и на фоне достаточного поступления аскорбиновой кислоты рутин, эпикатехин и другие биофлавоноиды стимулируют накопление витамина С не только в надпочечниках, но и в печени и других внутренних органах [1572, 1690]. Рутин и катехины не повышают содержания аскорбиновой кислоты в женском молоке. Рутин (100 мг) замедляет выведение с мочой вводимой тренирующимся спортсменам аскорбиновой кислоты (500 мг) [1145]. Цитрин (150 мг) способствует увеличению уровня одновременно вводимой аскорбиновой кислоты в крови детей, больных ревматизмом [1380].

Убедительно показан синергизм витаминов С и Р в капилляроукрепляющем эффекте. Сходны между собой и другие проявления биологического действия аскорбиновой кислоты и полифенолов: угнетение активности гиалуронидазы [423, 462, 756, 1310]; антиокислительная активность [276, 288], торможение самоокисления жиров и пригодность в качестве пищевых антиоксидантов [805, 1155]; стимуляция брожения у дрожжей [94]; стабилизация адреналина в растворе и крови и т. п.

Перечисленные факты дали основание некоторым авторам [1010, 1525] утверждать, что фенольные соединения сами по себе в биологическом отношении инертны, а их активность обусловлена стабилизацией аскорбиновой кислоты. Для полифенолов был предложен даже термин: витамин С₂. Принципиально разделяя эту точку зрения, Е. Ф. Шамрай в последние годы пришел к выводу, что синергизм витаминов Р и С основывается не на стабилизации аскорбиновой кислоты полифенолами, хотя *in vitro* этот эффект обусловлен связыванием полифенолами ионов тяжелых металлов, катализаторов окисления аскорбиновой кислоты [221, 358, 359, 517], а на ином механизме.

Основанием к пересмотру этого фундаментального представления послужили данные [96, 99, 100, 103, 554—556, 767, 769, 1292] о том, что в биологических жидкостях полифенолы скорее усиливают ферментативное, в частности пероксидазное [358, 359], окисление аскорбиновой кислоты. В почках млекопитающих обнаружена полифенолоксидаза, окисляющая простые полифенолы до хинонов, которые, в свою очередь, окисляют аскорбиновую кислоту до дегидроаскорбиновой [555, 556]. Дегидроаскорбиновая кислота растворяется в жирах лучше аскорбиновой и, проникая через мембраны, интенсивнее накапливается в органах [769]. Реагируя внутриклеточно с имеющейся там аскорбиновой кислотой, дегидроформа образует радикал монодегидроаскорбиновой кислоты, который специальной ферментативной системой быстро переводится в восстановленную форму [1545]. Возникло представление о дегидроаскорбиновой кислоте как о транспортной форме витамина С. Это соединение обладает и непосредственным действием на ряд ферментативных систем организма, отсутствующим у аскорбиновой кислоты [219, 870]. Таким образом, стимулируя в известной степени окисление аскорбиновой кислоты в жидкостях организма, фенолы лишь способствуют ее более легкому накоплению в клетках.

Изложенные данные хорошо обосновывают сущность взаимодействия биологических эффектов витаминов Р и С. Однако могут ли они рассматриваться как доказательство исключительно опосредованного аскорбиновой кислотой действия полифенолов? Ряд факторов противоречит такому представлению. Многие из эффектов фенолов (действие на пищеварительный тракт, гладкую мускулатуру, печень, свертывание крови, эстрогенный и фотодинамический эффекты) не свойственны аскорбиновой кислоте. А на функцию щитовидной железы, на злокачественные опухоли и лучевые поражения полифенолы и аскорбиновая кислота действуют противоположным образом. Установлено также, что в условиях достаточного поступления в организм аскорбиновой кислоты введение полифенолов не увеличивает ее накопления в органах, тогда как биологические эффекты введения полифенолов все же наблюдаются. А. А. Баев [40, 41] нашел, что аскорбиновая кислота не ингибирует непосредственно гиалуронидазу (скорее влияет на

биосинтез мукополисахаридов) и даже ослабляет ингибиторный эффект катехинов. Рутин, эскулин, гесперидин также не влияют на гиалуронидазу. Неактивность рутина показана С. Элстером [1069]. По нашим данным, представленным в гл. 3, комплекс катехинов действительно наиболее интенсивно ингибирует активность этого фермента. Однако ингибиторный эффект проявили наряду с ним также рутин, галаскорбин, предварительно окисленный натрийгаллат, танин.

Точные и тщательно поставленные на морских свинках-альбиносах эксперименты Ж. Лавойе, Ж. Неймана [1294] показали, что однократное введение небольшой дозы флавоноида вызывает достоверное увеличение прочности капилляров, которое не представляется возможным отнести за счет взаимодействия с аскорбиновой кислотой и которое следует, очевидно, рассматривать как проявление собственного, чисто фармакологического эффекта полифенолов. Введение скорбутным свинкам даже больших доз (100 мг/кг) аскорбиновой кислоты не устраняет поражения капилляров, тогда как добавление малых доз катехинов или лейкоантоцианов (1 мг на 100 г веса) полностью излечивает цингу [1128]. Л. В. Крюкова [382] также пришла к выводу, что рутин и аскорбиновая кислота обладают независимым капилляроукрепляющим действием.

Таким образом, анализ всей суммы факторов, имеющих прямое отношение к проблеме взаимодействия полифенолов с аскорбиновой кислотой, позволяет утверждать, что это взаимодействие реально и имеет место в действительности как в растениях (где оба витамина содержатся вместе и функционируют содружественно), так и в организме животных. Однако и аскорбиновая кислота, и фенолы обладают также несовпадающими биологическими эффектами.

Растительные полифенолы и пирокатехинамины (животные полифенолы)

Наряду с полифенолами, постоянно поступающими с растительной пищей, организм млекопитающих располагает и собственными, животными полифенолами, пирокатехин- и индоламинами [505].

З. Бак [860] впервые показал, что пирокатехин и пирогаллол оказывают выраженное потенцирующее действие на разнообразные эффекты адреналина у кошек. В 1940—1942 гг. Ж. Лавойе выдвинул гипотезу о задержке окисления адреналина препаратами витамина Р как о механизме действия последних [1288—1291, 1293, 1294, 1438]. Способность витамина Р задерживать окисление адреналина убедительно показана *in vitro* [1673—1675]. В организме комбинация с витамином Р усиливает и пролонгирует разнообразные проявления физиологического действия введенного адреналина; сокращение мигательной перепонки кошки, угнетение ритмики кишечника, повышение артериального давления и т. п. [1432, 1437, 1438]. Установление капилляроукрепляющего действия адре-

налина [1437, 1438], а также препаратов, задерживающих его окисление, — тиомочевины, цистеина, сульфацината калия, карбоната гуанидина и т. п. [1289] — существенно подкрепило эту гипотезу. Пролонгируют физиологические эффекты адреналина и значительно повышают резистентность капилляров также пирогаллол [1230, 1290] и аскорбиновая кислота [702]. Но госсипол снижает содержание сахара в крови [10].

Поскольку капилляроукрепляющее действие адреналина проявляется не сразу после его введения, а спустя 10—30 мин, возникла мысль, что за него ответствен один из ранних продуктов окисления адреналина — адrenoхром [1438]. Синтетические производные адrenoхрома, не обладающие прессорным действием, увеличивают прочность капилляров у людей и морских свинок [1462]. В любом случае влияние растительных фенольных соединений на эффекты адреналина или его производных рассматривалось как проявление их стабилизирующего антиокислительного действия.

В наших исследованиях, представленных в гл. 5, показана способность натрийгаллата (60 и 300 мг/кг) при совместном введении в вену наркотизированной кошки существенно повышать и пролонгировать гемодинамический эффект адреналина (0,015 мг/кг), что можно рассматривать как проявление стабилизации галлатом адреналина в крови. Подобным образом действовали натрийгаллат, комплекс катехинов, пирогаллол, рутин, галаскорбин и другие фенолы также на сердце лягушки (в разведении 10^{-3}), на ритмическую активность и тонус мускулатуры кишечника и матки кролика (в разведении $5 \cdot 10^{-4}$). На тонус сосудов конечности кошек и собак натрийгаллат, пирогаллол и комплекс катехинов (1—10 мг/кг) действовали аналогично адреналину в малых дозах (0,01—0,1 мг/кг).

Дальнейшие эксперименты показали, что круг сходных фармакологических реакций, вызываемых растительными фенолами и пирокатехинами, еще шире. Способность вызывать гидролиз гликогена с повышением уровня глюкозы в крови (гипергликемия), а в определенных условиях и в моче (глюкозурия) — один из наиболее значительных и хорошо известных метаболических эффектов адреналина.

В опытах на 88 кроликах весом 1,8—3,5 кг и 10 крысах показано, что комплекс катехинов, галаскорбин, рутин (60 мг/кг), предварительно окисленный натрийгаллат (60 и 300 мг/кг), будучи введен в краевую вену уха кролика, вызывают гипергликемическую реакцию, соизмеримую с эффектом адреналина (0,015 и 0,05 мг/кг) (рис. 17). Неокисленный натрийгаллат (60 и 300 мг/кг), а также галловая кислота (60 мг/кг) такой реакции не вызвали. Эффект аскорбиновой кислоты (15, 60 и 300 мг/кг), могущей подобно фенолам стабилизировать эндогенный адреналин в крови, был тем не менее слабым и непостоянным.

Адреналин (0,2 мг/кг) и окисленный натрийгаллат (60 мг/кг), будучи введены в брюшную полость крыс (опыт на 33 крысах), вы-

звали через 90 мин снижение содержания гликогена в печени с $3,75 \pm 0,5$ до $1,72 \pm 0,07$ г%, и с $4,40 \pm 0,02$ до $3,38 \pm 0,02$ г% соответственно, что дает право рассматривать гипергликемическую реакцию на их введение как следствие гликогенолиза.

Способность натрийгаллата и других изученных фенольных препаратов стимулировать гликемию и гликогенолиз — еще одно существенное свидетельство близости их физиологического действия к эффекту адреналина. Однако механизмы, лежащие в основе этой

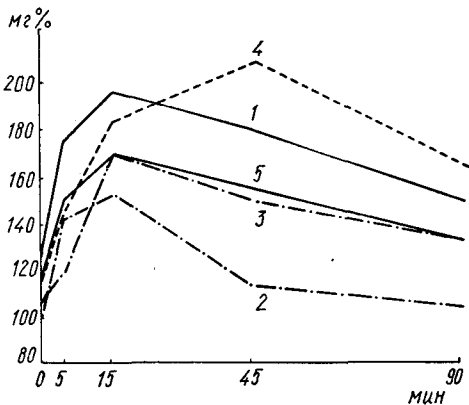


Рис. 17. Сравнительная гликемическая активность адреналина ($0,05$ мк/кг) и некоторых фенольных соединений (60 мг/кг).

Кривые уровня сахара крови при введении: 1 — адреналина; 2 — натрийгаллата; 3 — рутина; 4 — комплекса катехинов; 5 — галаскорбина.

ей синтеза пирокатехинаминов; 4) блокадой путей инактивации адреналина; 5) непосредственным адреналиноподобным действием на клетки и ткани.

Первый механизм можно признать реально существующим на основании многочисленных сообщений в литературе и наших данных, полученных при совместном введении галлата и адреналина в вену кошки. В основе его лежит, по-видимому, способность биофлавоноидов и других растительных фенолов образовывать комплексы с металлами переменной валентности — Fe, Cu, Co, Mn, Mg, Zn и др., в особенности с ионами двухвалентной меди, присутствие которых в растворе обеспечивает ускоренное окисление и инактивацию адреналина, аскорбиновой кислоты и т. п. Установив способность большого числа флавоноидов (из общего числа 70 исследованных) образовывать хелатные комплексы с ионами Cu^{++} , У. Кларк и Г. Гейсман [1998] пришли к выводу, что именно этим эффектом обуславливается стабилизирующее действие флавоноидов на адреналин. Однако с помощью этого механизма невозможно объяснить гликемическое и гликогенолитическое действие окисленного натрийгаллата и других фенолов. Ведь в аналогичных экспериментальных условиях применение таких мощных антиоксидан-

близости, как показали наши исследования, достаточно сложны, и простой антиокислительный эффект по отношению к циркулирующему адреналину занимает среди них наименее значительное место. Адреналиноподобное действие фенолов может быть обусловлено: 1) стабилизацией эндогенного или введенного одновременно извне адреналина; 2) стимуляцией мозгового вещества надпочечников и окончаний симпатической нервной системы, с освобождением и выходом в кровь пирокатехинаминов; 3) стимуляци-

тов, как аскорбиновая и галловая кислоты, неоокисленный натрийгаллат, эффекта не дало.

Из остальных возможных механизмов следует сразу отбросить третий: не отрицая принципиальной возможности его существования, мы должны учитывать, что стимуляция синтеза пирокатехинаминов требует, вероятно, существенно большего времени, чем необходимое для развития гипергликемии, стимуляции деятельности мышц сердца, кишечника, матки и т. п.

Что касается стимуляции освобождения пирокатехинаминов из надпочечников, то специальный эксперимент, выполненный на 44 крысах, подтвердил реальность этого механизма. Исследовалось содержание пирокатехинаминов (адреналина, норадреналина и продуктов их окисления) в надпочечниках и селезенке до и через 30 и 90 мин после введения в брюшную полость предварительно окисленного натрийгаллата (300 мг/кг). В этих условиях (табл. 26) через 30 мин наблюдалось снижение содержания в надпочечниках адреналина на 28% и норадреналина на 45%. Одновременно возросло их содержание, особенно адреналина (на 75%), в селезенке. В обоих органах увеличилось количество окислительных продуктов; через 90 мин был зафиксирован возврат к норме.

Полученные данные следует, очевидно, рассматривать как доказательство стимуляции фенолами выброса в кровь из надпочечников содержащихся там пирокатехинаминов. Такой механизм мог вполне обусловить описанные выше гликемический и гликогенолитический эффекты растительных фенолов, тем более что предварительное, за 30 мин, введение кроликам α -адреноблокатора дигидроэрготоксина (1,0 мг/кг) устранило, по нашим данным, гликемический эффект как адреналина, так и натрийгаллата.

С целью количественной оценки доли непосредственного воздействия натрийгаллата на углеводный обмен был поставлен эксперимент на 20 крысах в условиях предварительной (за четверо суток) двусторонней адреналэктомии. Гликемическая реакция после введения натрийгаллата (300 мг/кг) все же развивалась, но она была выражена слабее и появилась лишь спустя 90 мин. На этом основании мы считаем возможным говорить о преимущественно опосредованном (благодаря выбросу в кровь пирокатехинаминов) гликемическом действии растительных фенолов [54].

В стремлении изучить возможные пути вмешательства растительных фенолов в метаболизм пирокатехинаминов мы обратили внимание на две группы фактов. С одной стороны, многолетние исследования А. М. Утевского [698—701] продемонстрировали реальность существования окислительного, так называемого хиноидного пути превращений пирокатехинаминов, с образованием на разных его этапах высокоактивных продуктов типа адренохрома, адренолутина и т. п. Н. Н. Березовская [103], основываясь на своих экспериментальных данных, предположила, что активирующее эффекты адреналина действие биофлавоноидов может явиться результатом не стабилизации, а усиленного окисления адреналина,

Содержание пирокатехинаминов в надпочечниках и селезенке крыс в норме и после

Вариант опыта	Количество крыс	Единица измерения	Адреналин		
			$M \pm m$	t	P
В надпочечниках					
Интактные крысы	16	мкг/мг	$0,276 \pm 0,028$	—	—
		мкг/орган	$6,54 \pm 0,60$	—	—
Натрийгаллат через 30 мин	22	мкг/мг	$0,200 \pm 0,024$	2,0	$< 0,05$
		мкг/орган	$4,73 \pm 0,50$	2,25	$< 0,05$
Натрийгаллат через 90 мин	6	мкг/мг	$0,280 \pm 0,024$	0,1	$> 0,1$
		мкг/орган	$0,59 \pm 0,60$	1,13	$< 0,05$
В селезенке					
Интактные крысы	16	мкг/г	$0,120 \pm 0,030$	—	—
		мкг/орган	$48,1 \pm 15,0$	—	—
Натрийгаллат через 30 мин	22	мкг/г	$0,210 \pm 0,030$	2,25	$< 0,05$
		мкг/орган	$86,8 \pm 21,0$	1,86	$> 0,05$
Натрийгаллат через 90 мин	6	мкг/г	$0,170 \pm 0,013$	1,6	$> 0,05$
		мкг/орган	$48,3 \pm 6,2$	0,74	$> 0,05$

в ходе которого возникают новые биологически активные вещества. При введении катехинов морским свинкам содержание дегидроадrenalина (обратимо окисленной формы адреналина) в их надпочечниках возрастало и было выше содержания адреналина. Аналогичный эффект при введении натриягаллата был получен и в наших экспериментах.

Таким образом, усиление физиологических эффектов адреналина при введении растительных фенолов может быть и результатом усиленного окисления адреналина. Здесь можно обнаружить черты сходства во взаимодействии растительных полифенолов с адреналином и аскорбиновой кислотой.

С другой стороны, открытие Дж. Аксельродом [854, 855] ПОМТ — фермента, осуществляющего инактивацию адреналина путем переноса метильной группы от метионина к гидроксилу в положение 3 кольца в молекуле пирокатехинаминов, сделало весьма вероятным еще один механизм. ПОМТ осуществляет метилирование также и других ортодифенолов, в том числе растительных [856, 858]. Обратимо ингибируя ее активность, флавоноиды, катехины и другие фенольные вещества могут в качестве антиметаболитов этим путем усиливать действие адреналина. Доказан такой механизм действия пирогаллола [857, 858, 867], пирокатехина [862], флороглюцина [1187], нордигидрогвайаретовой кислоты [968], рутина, кверцетина, пирокатехина и гликоциамина [1633], диоксифенилаланина [867]. Показан также слабый эффект больших доз галловой кислоты [1683]. Среди флавоноидов наибольшей ингибиторной активностью обладают флавонолы с пирокатехиновой конфигурацией гидроксильных групп в кольце В, причем гликозиды действуют сильнее агликонов [1164]. Мети-

Таблица 26

введения натрийгаллата (300,0 мг/кг)

Норадреналин			Продукты окисления		
$M \pm m$	t	P	$M \pm m$	t	P

чечниках

$0,047 \pm 0,009$	—	—	$0,16 \pm 0,003$	—	—
$1,30 \pm 0,34$	—	—	$0,44 \pm 0,10$	—	—
$0,086 \pm 0,004$	2,1	$< 0,05$	$0,020 \pm 0,100$	1,0	$> 0,05$
$0,64 \pm 0,12$	1,9	$> 0,05$	$0,53 \pm 0,10$	0,8	$> 0,05$
$0,130 \pm 0,06$	1,55	$> 0,05$	$0,070 \pm 0,040$	0,2	$> 0,1$
$1,46 \pm 0,94$	0,2	$> 0,1$	$0,10 \pm 0,004$	3,4	$< 0,05$

зенке

$0,910 \pm 0,150$	—	—	$0,120 \pm 0,030$	—	—
$320,0 \pm 50,0$	—	—	$55,5 \pm 20,0$	—	—
$1,170 \pm 0,13$	1,3	$> 0,05$	$0,160 \pm 0,03$	1,0	$> 0,05$
$435,5 \pm 63,0$	1,2	$> 0,05$	$73,8 \pm 16,6$	1,0	$> 0,05$
$0,760 \pm 0,19$	0,8	$> 0,05$	$0,090 \pm 0,040$	0,6	$> 0,05$
$268,7 \pm 38,0$	0,9	$> 0,05$	$24,7 \pm 11,0$	1,3	$> 0,05$

лирование гидроксильных в 3- или 4-положениях в молекуле пирокатехинаминов, пирогаллола, галловой кислоты и т. п. обусловлено, по-видимому, одним и тем же ферментом и зависит от условий реакционной среды [1012]. Возможно, биохимическим субстратом шизофрении является патологическое О-метилирование фенольного кольца дофамина, после чего этот пирокатехинамин приобретает способность преодолевать гемато-энцефалический барьер [869]. Пирогаллол, подобно пирокатехинаминам, сульфатируется и не только в печени, но и в ткани головного мозга [1062]; стимулируя накопление адреналина и норадреналина в надпочечниках и в других органах, пирогаллол тем самым усиливает действие пирокатехинаминов, в частности, на обмен жирных кислот [470].

Таким образом, есть достаточно оснований считать, что эффект ортодифенолов и 1, 2, 3-трифенолов, потенцирующий действие адреналина, может быть обусловлен не столько непосредственной стабилизацией пирокатехинаминов в крови, сколько ингибированием одного из важнейших механизмов их инактивации — метоксилирования.

Наши данные, полученные при изучении влияния галлатов и других фенолов на кровяное давление, работу сердца, регионарное кровообращение и на гемодинамическое действие адреналина (гл. 5), послужили нам первым основанием для предположения о способности галлатов ингибировать ферментативную инактивацию адреналина.

Пирогаллол, чрезвычайно близкий по своей химической структуре к другим исследованным фенолам, — мощный и хорошо

изученный ингибитор ПОМТ. На сердце и гемодинамику он оказывал влияние, подобное влиянию натрийгаллата, катехинов. Временно блокируя метоксилирование, пирогаллол тем самым усиливает и пролонгирует адренергические процессы. Аналогично действует натрийгаллат. Максимум блокады ПОМТ пирогаллолом отмечается спустя 20—30 мин после его введения. Именно на этот период приходится и максимум усиливающего действия натрийгаллата на гемодинамические эффекты адреналина в опыте с наркотизированными кошками (см. рис. 3).

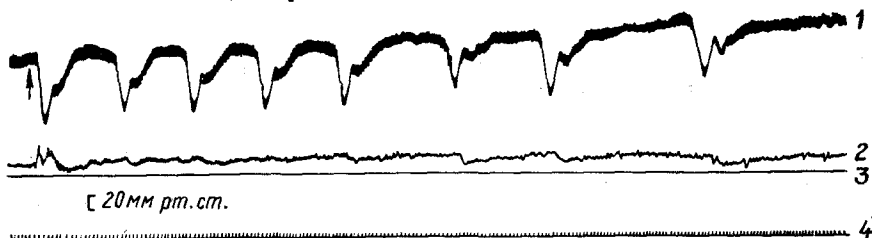


Рис. 18. Многократная волнообразная реакция перфузионного давления (в условиях перфузии конечности кошки) на однократное введение адреналина (1 мг/кг) через 30 мин после внутривенного введения натрийгаллата (10 мг/кг):

1 — перфузионное давление; 2 — системное артериальное давление; 3 — нулевая линия перфузионного давления; 4 — отметка времени (20 сек). Стрелкой обозначен момент введения адреналина.

В части наших экспериментов с перфузией сосудов конечности кошек и собак инъекция адреналина через 15—30 мин после введения в сосудистое русло натрийгаллата вызвала развитие волнообразной многократной реакции перфузионного давления (рис. 18). Пожалуй, единственное рациональное объяснение этому эффекту таково: инъекция натрийгаллата вызвала блокаду ферментативных систем инактивации адреналина, с максимумом через 15—30 мин; адреналин, введенный в этот промежуток времени, длительно циркулирует в крови, сохраняя активность, а регистрируемая депрессорная реакция развивается периодически, по выходе мускулатуры сосудов из состояния рефрактерности.

Для того чтобы получить более точные данные о блокаде ПОМТ растительными фенолами, мы воспользовались экспериментальной моделью, предложенной Д. Уайли и др. [1683]: если препарат, введенный в нетоксичной дозе за 20—30 мин до введения адреналина в сублетальной и летальной дозах усиливает токсическое действие последнего, это рассматривается как доказательство блокады ПОМТ.

В нашем эксперименте [57, 59], выполненном на 640 мышах (весом 18—22 г), адреналин вводился внутривенно группам по 6—10 животных в дозах 5,0; 7,5; 10,0; 12,5 и 15,0 мг/кг (1 : 1000). ЛД₅₀, рассчитанная по Беренсу [92], составила в этих условиях $9,9 \pm 0,3$ мг/кг. Введение пирогаллола (60 мг/кг) за 20—30 мин до адреналина снизило величину полуметальной дозы последнего

до $7,0 \pm 0,35$ мг/кг. Аналогичный эффект дали комплекс катехинов ($6,75 \pm 1,0$ мг/кг), галаскорбин ($7,5 \pm 0,9$ мг/кг), кверцетин ($6,9 \pm 1,2$ мг/кг). Эффект рутина, гесперидина и натрийгаллата (60 мг/кг) был незначителен. Окисленный натрийгаллат (60 и 300 мг/кг) снизил величину ЛД₅₀ адреналина до $6,9 \pm 1,3$ и $5,4 \pm 1,6$ мг/кг соответственно. Аскорбинат натрия был неэффективен, а эскулетин и медицинский танин даже повысили ЛД₅₀ до $10,3$ — $10,9$ мг/кг соответственно (вероятно, за счет замедления всасывания в кровь адреналина).

Неэффективность аскорбината и в этой постановке эксперимента позволила исключить роль простой стабилизации адреналина. Однако для полной уверенности в ингибирующем действии фенолов на ПОМТ необходимы были прямые доказательства. Мы получили их [65], осуществив выделение и очистку препарата ПОМТ из печени 20 крыс по методу Дж. Аксельрода и Р. Томчика [858]. В качестве донора метильных групп использовали S-аденозилметионин фирмы Шухардт (ФРГ). Реакционная смесь состояла из $0,1$ мл $0,3$ мкМ гидротартрата адреналина, $0,1$ мл 10 мкМ раствора $MgCl_2$, $0,1$ мл $0,1$ мкМ S-аденозилметионина, $0,22$ мл фермента (9 мг белка в 1 мл), $4,8$ мл 50 мкМ фосфатного буферного раствора pH $7,8$. Ингибитор (пирогаллол или натрийгаллат) добавляли в отношении к адреналину $1 : 1$. Через 30 мин экспозиции при температуре $37^\circ C$ добавляли $0,5$ мл $0,5$ М боратного буферного раствора pH $10,0$. Метанефрин экстрагировали дихлорэтаном, после упаривания растворяли в 1 мл метанола и наносили на хроматограмму (бутанол, уксусная кислота и вода в соотношении $8 : 2 : 2$, R_F $0,50$).

В десяти параллельных экспериментах показано, что количество метанефрина, образовавшегося в системе, снизилось под влиянием пирогаллола с $39,1 \pm 0,35$ мкг на 1 мг белка до $1,0 \pm 0,01$ мкг, а под влиянием натрийгаллата — до $6,2 \pm 0,02$ мкг/г белка. Таким образом, способность натрийгаллата и других близких по структуре и свойствам фенольных соединений ингибировать ПОМТ (процесс метоксилирования пирокатехинаминов) может считаться установленной.

Ингибирование, пусть временное, этого пути превращения пирокатехинаминов должно, очевидно, увеличивать относительную роль других путей метаболизма. Увеличение количества окисленных продуктов пирокатехинаминов, отмеченное в надпочечниках и селезенке через 30 мин после введения адреналина, может рассматриваться как доказательство временного переключения обмена пирокатехинаминов на хиноидный путь.

Таким образом, должен быть признан реально существующим еще один путь адреномиметического действия растительных фенольных веществ — механизм обратимой блокады процесса метоксилирования пирокатехинаминов, сопровождающийся временным переключением метаболизма на альтернативный хиноидный путь. Способность ПОМТ метилировать фенольные гидроксилы в положениях 3 и 4 кольца нордигидрогвайретовой кислоты [968], кольца

молекулы галловой кислоты [705] и других фенолов позволяет предполагать, что они выступают в этой биохимической реакции в роли антиметаболитов адреналина, конкурирующих с ним за фермент.

Наряду с прямой стабилизацией адреналина в крови, стимулирующей его выхода из надпочечников и блокадой его инактивации, существует еще и непосредственное, сходное с эффектом пирокатехинаминов, действие растительных фенолов на периферические эффекторы — мышцы сердца, кишечника, матки, сосудов, на углеводный обмен и т. п. — показанное в наших экспериментах (гл. 5) и в других работах [304, 1294, 1541].

Близость химической структуры и свойств растительных и животных фенолов [579], взаимодействие с одними и теми же ферментами позволили предположить, что они воздействуют на периферии на одни и те же молекулярные рецепторы. Простейшая классификация предполагает существование двух видов адренорецепторов: α -обеспечивающих сокращение гладкой мускулатуры, и β -ответственных за расслабление гладких мышц, стимуляцию мышц сердца и гликогенолиз [362, 455, 456, 579, 822, 945]. Некоторые исследователи [396] выделяют в самостоятельный третий вид γ -адренорецепторы, через которые осуществляется гликогенолитический эффект пирокатехинаминов. Предполагается, что норадреналин взаимодействует только с α -адренорецепторами с помощью аминокислотной боковой цепи, а адреналин — также и с β -адренорецепторами при участии фенольных гидроксильных групп [455, 456, 579].

Особенности фармакологического действия растительных фенольных соединений на сердце и сосуды (воспроизведение депрессорного эффекта малых доз адреналина), спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру кишечника, бронхов, действие на углеводный обмен и т. п., а также наличие в их молекуле общей с пирокатехинаминами *о*-диоксифенольной (пирокатехиновой) группировки при отсутствии аминокислотной боковой цепи делают вероятным предположение о взаимодействии растительных фенолов с β -адренорецепторами.

Экспериментальная проверка этого предположения была проведена нами [66] на изолированной матке рожающих, но не беременных крыс — объекте, содержащем исключительно β -адренорецепторы [455]. Адреналин (10^{-7}) останавливает ритмическую деятельность матки крысы и снижает ее тонус. Предварительное воздействие β -адреноблокатора индерала (пропранолола) (в разведении 10^{-6}) полностью устраняет эффект адреналина. Натрийгаллат (в разведении 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3}) несколько увеличивает амплитуду сокращений матки и увеличивает, пропорционально дозе, ее тонус, т. е. действует противоположно адреналину. Индерал (10^{-6}) не оказывает на этот эффект никакого влияния (рис. 19).

Следовательно, действие растительных фенолов на мускула-

туру, в большинстве случаев качественно сходное с эффектом адреналина, тем не менее реализуется не через адренорецепторы, а самостоятельно. Если сопоставить наши данные с исследованиями Я. И. Хаджая [716, 722], в которых показано спазмолитическое действие растительных фенолов на спазмы мускулатуры кишечника, вызванные хлористым барием, гистамином, карбохолином и практически не устранимые адреналином, следует согласиться с

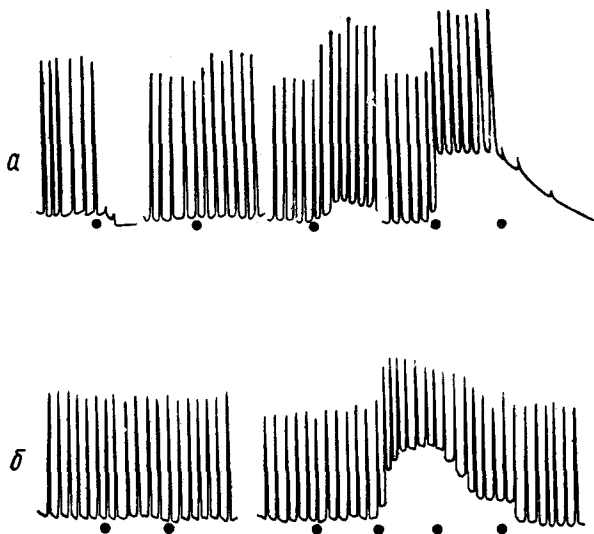


Рис. 19. Действие адреналина и натрийгаллата на ритмическую активность мускулатуры изолированной матки крысы:

a — адреналин (10^{-7}); натрийгаллат (10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3}); адреналин (10^{-7}); *б* — индерал (10^{-6}) + адреналин (10^{-7}); индерал (10^{-6}) + натрийгаллат (10^{-4}); адреналин (10^{-7}); отмывание.

выводом этого автора о собственном, хотя и сходном с эффектом пирокатехинаминов, миотропном, папавериноподобном действии фенолов.

Близость физиологических и фармакологических эффектов растительных и животных фенолов несомненна. По-видимому, она теснее и разностороннее, чем близость фенолов и аскорбиновой кислоты. Если сопоставить проявления биологического действия пирокатехинаминов и полифенолов растений, то бросится в глаза их поразительное сходство [546, 1084]. Прежде всего это относится к действию растительных и животных полифенолов на гладкую мускулатуру кишечника, матки, сосудов, бронхов, а также на проницаемость и прочность капилляров [532, 956]. Растительные фенолы, подобно адреналину и, возможно, при его посредстве, стимулируют свертывание крови [52, 605]; для развития язвы желудка, по данным Дж. Несина [1391], необходимо значительное снижение содержания пирокатехинаминов; аскорбиновая кислота

в равной мере задерживает окисление адреналина и растительных фенолов [702]; адреналин, как и растительные фенолы, стимулирует функцию коры надпочечников и снижает токсичность гистамина [580]. Животные полифенолы, как и растительные, обладают антимитотическим [19, 263, 627, 966, 1107] и противоопухолевым [350], а также противолучевым [626, 628] действием. Сходны эффекты пирокатехинаминов и растительных фенолов также на тонус коронарных сосудов, на сердечную мышцу, на диурез.

Однако есть количественные различия — растительные фенолы дают аналогичный эффект в дозах, на 2—3 порядка более высоких, чем пирокатехинамины, — и качественные. Пирокатехинамины специфически повышают системное артериальное давление; растительные фенолы даже в больших дозах такого эффекта не дают. Пирокатехинамины, в отличие от растительных фенолов, угнетают желчеотделительную функцию печени [154, 640] и стимулируют функцию щитовидной железы.

Однако по сравнению с многообразием сходных и даже тождественных эффектов различия носят все же второстепенный характер. Многосторонняя близость животных и растительных фенолов — структурная, химическая, биохимическая, несомненно, имеет глубокую основу (возможно, даже эволюционную [579]) и в известной мере проливает свет на механизм биологического действия фенолов. Тем не менее вряд ли было бы правильно ограничить наши представления о действии полифенолов на организм млекопитающих лишь их адреналиноподобным эффектом.

Растительные фенолы и активность холинэстераз

Одно из проявлений биологической активности адреналина — ингибирование активности холинэстераз [91, 655, 773, 899, 1647]. Пирокатехинамины наряду с кортикостероидами [432, 1303], очевидно, участвуют в регуляции ферментативной инактивации ацетилхолина в крови.

В эксперименте на 252 крысах и 8 кроликах активность холинэстераз определялась колориметрически [1203] и электрометрически по методу Митчелла.

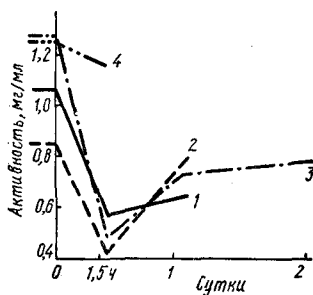


Рис. 20. Холинэстеразная активность крови крыс после введения адреналина, натрийгаллата и аскорбиновой кислоты:

1 — адреналин (12,5 мкг/кг); 2 — натрийгаллат (60 мг/кг); 3 — натрийгаллат (300 мг/кг); 4 — аскорбиновая кислота (60 мг/кг).

Установлено, что введение адреналина (12,5; 50 и 200 мкг/кг) вызвало зависимое от дозы угнетение холинэстеразной активности крови, наиболее выраженное через 1,5 — 24 ч (рис. 20). Натрийгаллат в дозе 60 и 300 мг/кг вызывает снижение холинэстеразной

активности крови крыс через 90 мин в два и три раза соответственно. Аскорбиновая кислота (60 мг/кг) в этих условиях эффекта не дала. Ингибиторный эффект натрийгаллата в равной мере касался ацетилхолинэстеразы эритроцитов и псевдолинэстеразы сыворотки крови крыс. При введении АКТГ (5; 7,5 и 10 ед. на 100 г

Таблица 27

Влияние адреналина (50 мкг/кг) и натрийгаллата (300 мг/кг) на активность холинэстераз * органов и крови крыс

Ткань	Норма (10 крыс), $M \pm m$	Адреналин (8 крыс)			Натрийгаллат (18 крыс)		
		$M \pm m$	t	P	$M \pm m$	t	P
Сыворотка крови	$1,03 \pm 0,10$	$0,065 \pm 0,01$	8,8	$< 0,01$	$0,42 \pm 0,03$	5,5	$< 0,05$
Печень	$3,73 \pm 0,41$	$0,725 \pm 0,01$	7,3	$< 0,01$	$1,67 \pm 0,15$	4,8	$< 0,05$
Гипоталамус	$4,42 \pm 0,50$	$2,000 \pm 0,16$	4,6	$< 0,05$	$3,67 \pm 0,42$	1,15	$> 0,05$

* В 10^{-6} М уксусной кислоте на 1 г/мин.

веса крыс) ингибирование активности холинэстераз (в течение 4—24 ч) сменяется стимуляцией, зависящей от дозы гормона [54].

С целью выяснения механизма ингибирующего действия натрийгаллата на активность холинэстераз его добавляли к крови собаки *in vitro*.

При добавлении адреналина и натрийгаллата к крови активность холинэстераз в ней изменялась следующим образом (в 10^{-6} М уксусной кислоты на 1 г/мин):

	Норма	Адреналин	Натрийгаллат
Цельная кровь	1,05	0,099	0,32
Сыворотка	1,21	0,12	0,35
Эритроциты	0,75	0,065	0,24

Установлено, что натрийгаллат, подобно адреналину, но независимо от него угнетает активность эстераз как сыворотки, так и эритроцитов. Не менее существенно (табл. 27), что ингибиторный эффект натрийгаллата (и адреналина) распространяется и на ферменты органов животных, в частности на псевдохолинэстеразу печени и, в меньшей степени, на холинэстеразу мозга крыс.

Серия экспериментов, выполненная на 20 адреналэктомизированных крысах (табл. 28), показала, что и *in vivo* натрийгаллат действует на активность холинэстераз непосредственно, что не исключает возможности опосредованных, путем выброса адреналина, реакций. Адреналэктомия существенно увеличивает исходную активность, вероятно, из-за отсутствия тормозящего влияния эндогенного адреналина. На этом фоне введение как адреналина, так и галлата дает типичную реакцию ингибирования, более выраженную через 20 суток после операции.

Таким образом, натрийгаллат прямо и опосредованно ингибирует активность холинэстераз крови и органов крыс, что означает известную стимуляцию и пролонгирование функций эндогенного ацетилхолина и может иметь некоторое значение в механизме действия растительных фенолов на животный организм. Антихолинэстеразной активностью обладают пространственно затруд-

Таблица 28

Динамика холинэстеразной активности крови крыс * после адrenaлэктомии, введения адреналина (50 мкг/кг) и натрийгаллата (300 мг/кг)

Препарат	Исходный уровень	После введения					
		через 45 мин			через 90 мин		
		<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>t</i>	<i>P</i>

До адrenaлэктомии

Адреналин	1080 ± 150	600 ± 100	2,80	< 0,05	710 ± 50	2,34	< 0,05
Натрийгаллат	1210 ± 120	750 ± 150	2,44	< 0,05	1010 ± 120	0,60	> 0,05

После адrenaлэктомии

Через 4 суток

Адреналин	1330 ± 180	2000 ± 340	1,74	< 0,05	650 ± 100	3,30	< 0,05
Натрийгаллат	1080 ± 160	500 ± 110	3,00	> 0,05	1400 ± 170	1,37	> 0,05

Через 20 суток

Адреналин	2520 ± 260	970 ± 100	5,50	< 0,05	1880 ± 280	1,67	> 0,05
Натрийгаллат	1850 ± 170	1300 ± 115	2,70	< 0,05	1500 ± 180	1,78	> 0,05

* Опыт на 20 животных.

ненные фенолы [1450], катехины чая [431], что увеличивает содержание ацетилхолина в мозгу крыс после введения кверцетина и галаскорбина [460] и может иметь отношение к влиянию фенолов на двигательную активность животных [847].

Другие механизмы биологического действия фенольных соединений

Наряду с симпатико-адrenaловой и холинергической системами организма натрийгаллат активно стимулирует также функцию гипофизо-адrenaловой системы (см. гл. 5). Аналогично действуют галаскорбин [757, 758, 763], салицилаты и другие фенолы. Следовательно, можно говорить об умеренной стимуляции растительными фенолами функции основных систем гуморальной (нейрогуморальной) регуляции организма и общем повышении в связи с этим устойчивости организма к разнообразным внешним воздействиям, в том числе к лучевому поражению.

Наряду с воздействием на регуляторные системы организма в механизме биологического действия фенолов представляют интерес общие изменения интенсивности обмена веществ, особенно кислородного обмена. Ингибиторное влияние фенолов на активность мно-

гочисленных окислительно-восстановительных ферментов (см. гл. 9) заставляло предполагать и общее уменьшение интенсивности окислительных процессов в организме. Особое значение такие сдвиги имели бы для понимания механизма противолучевой защиты. Соответствующие исследования были выполнены на 178 крысах, 5 кошках и 4 кроликах.

Потребление O_2 крысами (в мл/ч на 100 г веса тела) определялось в аппарате [774] в течение шести десятиминутных периодов. Потребление O_2 интактными крысами составило $178,5 \pm 8,0$, что совпадает с данными, полученными в аналогичном эксперименте [738]. Натрийгаллат (60 мг/кг) не оказал достоверного влияния на потребление O_2 . Увеличение дозы до 300 мг/кг вызвало существенное (на 33,7%), но кратковременное снижение общего потребления O_2 . Через сутки уровень потребления O_2 ($157,9 \pm 11,1$) по существу возвращается к исходному ($170,6 \pm 9,0$) в этой серии.

Облучение крыс в дозе 750 p вызвало, по нашим данным, снижение потребления O_2 в первый час на 19%. Предварительное введение натрийгаллата в дозе 60 мг/кг нивелировало этот эффект радиации. Введение натрийгаллата в дозе 300 мг/кг после облучения несколько углубило лучевую реакцию снижения потребления O_2 до 26,5%, но это снижение было все же меньше, чем при введении натрийгаллата в той же дозе интактным крысам. Кроме того, надо иметь в виду, что гипоксия оказывает противолучевое действие лишь в момент облучения, а не после него. Очевидно, описанные сдвиги потребления кислорода под влиянием натрийгаллата не могут оказать существенного влияния на выраженность лучевого поражения.

Другим показателем интенсивности окислительных процессов является температура тела. В наших экспериментах температура тела крыс измерялась ректально с помощью контактного электротермометра. Исследования динамики температуры тела крыс в течение дня показали, что в 10 ч температура равна приблизительно $38^\circ C$ и затем постепенно снижается, достигая минимума ($37,0$ — $37,2^\circ C$) около 13 ч. Сопоставление с этой нормальной кривой температуры было необходимо для оценки влияния галлатов на этот показатель. Установлено, что натрийгаллат (60 мг/кг) не оказывает влияния на температуру тела крыс. Пропилгаллат (60 мг/кг) снижал ее в течение часа на $2,1^\circ$ по сравнению с исходной и на 1 — $1,8^\circ$ по сравнению с температурой тела интактных крыс в это же время. Можно думать, что такой эффект пропилгаллата обусловлен вызываемым им снижением системного артериального давления. Через 3 ч после введения пропилгаллата его гипотермический эффект полностью исчезал.

Полярографические исследования напряжения кислорода в селезенке и печени крыс выполнены на полярографе ЛП-60 с помощью платинового электрода диаметром 1 мм. Запись велась в течение 30 мин до и 120 мин после введения натрийгаллата (60 и 300 мг/кг). Одновременно с помощью игольчатых термистерных датчиков

регистрировалась температура этих органов. Аналогичные измерения были проведены на пяти кошках под нембуталовым наркозом и четырех ненаркотизированных кроликах. В условиях укутывания животных во время опыта и контроля за глубиной наркоза не было установлено сколько-нибудь существенных сдвигов температуры и напряжения кислорода в селезенке и печени после введения натрийгаллата. Даже в дозе 1000 мг/кг натрийгаллат вызвал лишь кратковременное (в течение 3—5 мин) снижение ректальной температуры на 1°.

Исследования влияния натрийгаллата (в разведении 10^{-3}) на интенсивность дыхания срезов и гомогенатов печени и селезенки крыс в аппарате Варбурга обнаружили в части опытов небольшое (на 10—30%) увеличение потребления кислорода, очевидно, за счет окисления самого натрийгаллата. В эксперименте на изолированных митохондриях печени крыс натрийгаллат (10^{-3} и 10^{-2}) ни в одном случае не вызывал угнетения дыхания или разобщающего эффекта.

Таким образом, можно констатировать, что натрийгаллат не оказывает выраженного влияния на кислородный обмен организма ни в одном из его звеньев. Разумеется, эти данные ни в коей мере нельзя распространять на другие препараты галловой кислоты, тем более на другие фенольные соединения. Очевидно, фенолы, обладающие более высокой токсичностью и более резким гемодинамическим действием, способные ингибировать митохондриальные ферменты и действовать разобщающе, могут вызывать существенные изменения кислородного баланса организма. Так, эфиры галловой кислоты, вызывающие значительный, хотя и непродолжительный депрессорный эффект, тем самым обуславливают кратковременное снижение температуры тела и, возможно, напряжения кислорода в органах. Пирогаллол, более токсичный, чем натрийгаллат, легче проникает в митохондрии и нарушает согласованность работы митохондриальных ферментов.

В целом сумма экспериментальных и клинических данных, накопленных к сегодняшнему дню, свидетельствует о реальном существовании трех направлений биологического действия растительных фенольных соединений на организм млекопитающих, самым теснейшим образом связанных между собой. Это, во-первых, непосредственное воздействие на периферические эффекторы, субстраты — физиологические (клеточные и сосудисто-тканевые мембраны, гладкомышечные клетки) и биохимические (ферментные белки, нуклеиновые кислоты). Во-вторых, это воздействие на обмен биологически активных соединений — адреналина, аскорбиновой кислоты, ацетилхолина, кислорода. Наконец, в-третьих, это воздействие (преимущественно стимулирующее) на ведущие системы нейрогуморальной, нейроэндокринной регуляции — гипоталамо-адреналовую, симпатико-адреналовую, холинэргическую. В отношении некоторых фенольных соединений может идти речь также о воздействии на систему свертывания крови, а также на физи-

ологическую систему соединительной ткани и такие обусловленные ею реакции, как воспаление.

Необходимо подчеркнуть, что эта классификация по существу искусственна, ибо в основе опосредованного влияния лежат непосредственные эффекты фенолов, их взаимодействие с конкретными ферментами, структурами, эффекторами. И, наоборот, воздействие фенолов на регуляторные системы в конечном счете выражается в изменениях функции все тех же периферических образований. Особенно отчетливо выступает эта взаимосвязь механизмов действия фенолов на примере более подробно изученных воздействий на функции и обмен пирокатехинаминов.

Исследования молекулярных основ и закономерностей биологического действия фенолов, получившие развитие в последние десятилетия, подводят и в большей мере уже подвели количественную физико-химическую и биохимическую основу под сравнительно хорошо изученные физиологические и фармакологические закономерности биологического действия фенолов, в том числе механизмы взаимодействия с аскорбиновой кислотой и пирокатехинаминами.

Значительное продвижение научной мысли, накопление массы новых фактов позволяет, по нашему мнению, уже сегодня приступить к выявлению более глубоких, скрытых общих закономерностей действия фенолов на биологические объекты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ суммы фактов, накопленных исследователями разных стран при изучении действия растительных фенольных соединений на организм млекопитающих, при всей их разноречивости позволяет говорить о широчайшем, практически повсеместном распространении фенольных соединений в органическом мире, об участии их в важнейших физиологических процессах.

В растительном мире с многочисленными и разнообразными фенольными соединениями связано осуществление таких функций, как рост и метаболизм растений, избирательное поглощение лучистой энергии солнца, структурная, опорная и защитная функции.

Фенолы животного происхождения — фенольные аминокислоты, токоферолы, нафтохиноны, убихиноны, пирокатехин- и индоламины относительно немногочисленны, но обладают высокой фармакологической активностью, участвуют в важнейших метаболических процессах, выполняют функции медиаторов, гормонов, биокатализаторов [579].

Между растительными и животными фенолами, по всей вероятности, существует своеобразная преемственная, эволюционно-генетическая связь, выражающаяся в отборе, при эволюции животного мира, из массы фенолов сравнительно немногих соединений, пригодных для выполнения перечисленных специализированных функций, в систематическом, постоянном влиянии поступающих с растительной пищей фенолов на организм животных и человека.

Наиболее важные и относительно хорошо изученные физиологические и фармакологические эффекты растительных фенолов, развивающиеся при их естественном, с пищей, и искусственном, энтеральном и парентеральном, поступлении в организм млекопитающих — это уплотнение (уменьшение проницаемости и увеличение механической прочности) клеточных и сосудисто-тканевых мембран («Р-витаминное» действие) и расслабление, снижение тонуса и торможение ритмики гладкомышечных образований: стенок кишечника, желудка, бронхов, сосудов, желчевыводящих путей и т. п. (спазмолитический эффект).

По существу большинство разнообразных проявлений биологической активности растительных фенолов — антигеморрагическое, противовоспалительное, антиоксическое, десенсибилизирующее, антиперистальтическое, противоязвенное, депонирующее и депресорное действия — можно рассматривать как проявления этих двух основных эффектов. К ним следует добавить такие весьма важные проявления биологической активности фенолов, как воздействие на функции генетического аппарата (мутagenное, антимутagenное, антимитотическое действие), на железы внутренней секреции

и более широко — воздействие на функции ведущих регуляторных систем организма. Работы советских ученых А. Л. Курсанова, М. Н. Запрометова, М. А. Бокучава, Я. И. Хаджая, Е. Ф. Шамрая, Н. Н. Березовской и других во многом способствовали развитию этой области знания.

Успехи биохимии и молекулярной биологии середины XX в. сделали общепринятым и даже тривиальным положение о молекулярном субстрате, молекулярных механизмах, лежащих в основе всех, в том числе и самых сложных, жизненных функций. Общее быстрое продвижение научной мысли по пути раскрытия и познания молекулярных процессов, протекающих в биологических системах, способствовало созданию новой главы и в учении о биологическом действии фенольных соединений — главы о молекулярных его основах. Значительный вклад в ее формирование внесли исследования советских ученых Н. Н. Семенова, А. Н. Теренина, Н. М. Эмануэля, Б. Н. Тарусова, А. М. Кузина.

Анализ значительного количества разрозненных фактов, полученных главным образом в последние годы, позволяет, как это логически вытекает из содержания данной книги, подчеркнуть глубокую внутреннюю обусловленность биологических эффектов молекулярной структурой и физико-химическими свойствами фенольных соединений и прежде всего — их способностью к легкой ступенчатой отдаче электронов и протонов, закономерно вытекающей из наличия в молекулах фенолов системы сопряженных связей и делокализованных π -электронов [574, 676—678, 1350—1352]. Большое количество эмпирических данных, относящихся к разным проявлениям биологического действия фенолов, приведенных в литературе, наряду с собственными исследованиями автора оправдывает вывод о химической и биохимической активности соединений этого класса как функции системы фенол $\rightleftharpoons$ семихинон $\rightleftharpoons$ хинон.

Наличие выраженной биологической активности (за некоторым исключением) лишь у фенолов с рядовым, *o*- и *p*-расположением фенольных гидроксильных групп, склонных к отдаче электронов и окислению в семихиноны и хиноны; усиление антибиотического, капилляроукрепляющего, антимиотического, противоопухолевого, противолучевого действия фенолов при предварительном их окислении и в условиях эксперимента, благоприятствующих таковому (щелочная среда, присутствие кислорода), — эти и многочисленные иные факты, приведенные в книге, свидетельствуют о важной роли обратимо окисленных форм фенольных соединений в их биологическом действии. Высокая химическая и биохимическая активность семихинонных радикалов и ион-радикалов (и хинонов), их относительная стабильность, резко возрастающая в условиях сорбции на поверхности белковых макромолекул и биологических мембран, способность выступать в ходе окислительно-восстановительных реакций (в зависимости от рН и присутствия буферных систем, ионов металлов и т. п.) в качестве окислителя или восстановителя, — все это делает продукты раннего обратимого окисления фенолов ини-

циаторами и активными участниками множества биохимических процессов.

Наиболее важное значение имеет взаимодействие системы фенол $\rightleftharpoons$ семихинон $\rightleftharpoons$ хинон с основными клеточными биополимерами — нуклеиновыми кислотами (их аминогруппами) и белками, в первую очередь ферментными (их тиоловыми и аминными группами). Если воздействие на нуклеиновые кислоты и ферментативные системы их биосинтеза и катаболизма лежит в основе влияния фенолов на рост, клеточное деление, на функцию генетического аппарата клетки, то действие (преимущественно ингибиторное) на десятки ферментных систем, в том числе практически на все окислительно-восстановительные ферменты, на гиалуронидазу, пирокатехин-О-метилтрансферазу, холинэстеразы и т. п., обуславливает в большой мере основные проявления биологической активности фенолов, о которых речь шла выше.

Можно представить себе, таким образом, в общих чертах последовательность процессов, начинающихся с поступлением фенольных соединений в организм и завершающихся развитием того или иного биологического эффекта. Это существенное достижение не исключает, однако, наличия ряда неясных, недостаточно изученных моментов.

Проблема метаболизма растительных фенолов в организме животных не может считаться исчерпанной, поскольку относительно изучены лишь начальные (превращения фенолов в пищеварительном тракте, роль кишечной микрофлоры, всасывание) и конечные (продукты метаболизма) этапы процесса. Отсутствие адекватных и специфических методов определения фенольных соединений в тканях и жидкостях животных и человека оставляет неразрешенной проблему использования фенолов растительной пищи для построения физиологически активных соединений (пирокатехин- и индоламинов, убихинонов), вопрос о витаминной природе действия фенолов.

Значительная работа должна еще быть проделана по исследованию возможностей и перспектив клинического применения фенолов при разных формах патологии и особенно по изысканию и синтезу препаратов, обладающих менее широким, но более стабильным и выраженным противоопухолевым, противолучевым, десенсибилизирующим, антитоксическим и противовоспалительным действием.

Исследование молекулярных и клеточных механизмов биологического действия фенолов также далеко от завершения. В частности, нуждается в уточнении представление о миотропном, «папавериподобном» [722] действии фенолов на гладкомышечные клетки.

Наметившаяся тенденция к внедрению в биохимию и фармакологию фенольных соединений новейших методов исследования (ионообменной и тонкослойной хроматографии, ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрии, изотопных и электрофизиологических методов) [53, 292, 293, 1427] позволяет оптимистически рассматривать ближайшие перспективы этих исследований.

BIOLOGICAL ACTIONS OF PLANT PHENOLIC COMPOUNDS

V. A. Baraboy

CONCLUSION

Plant phenolic compounds are a large group of organic compounds of plant origin. There are more than 2000 individual compounds which can be found practically in all species of plants, at any case everywhere in the vegetable kingdom; under favourable conditions and with application of up-to-date methods of analysis (Zaprometov, 1964, 1968, 1974), in all organs of the plant organism — from roots to fruits. However, only a few or a small number of phenolic compounds — aromatic amino acids (phenyl alanine, tyrosine, tryptophan) and phenolic cofactors of oxidation-reduction processes (ubiquinons, plastoquinons) are universally distributed. Distribution of most phenolic compounds in the vegetable kingdom is more or less selective. The structure and biosynthesis of phenolic compounds are used in plant taxonomy as one of its characters.

Simple phenols (C_6) consist of a benzene ring and one or more hydroxylic groups in it. More complex phenols belong to the classes of phenolic acids (C_6-C_1), acetophenons and phenyl-acetic acids (C_6-C_2), oxycinnamic acids, coumarins, isocoumarins, chromons (C_6-C_3), furocoumarins ($C_2-C_6-C_3$), flavonoids ($C_6-C_3-C_6$) and polycyclic phenols: naphthalenes (C_{10}), anthracenes and phenanthrenes (C_{14}), its quinons and polyphenols: tannins, lignins, melanins, humic acids. Flavonoids are the most numerous class of phenols — flavons, isoflavons, flavonols, flavanons, flavandyls-3,4, anthocyanidins, catechins, chalkones, aurons. Flavonols — quercetin, caempferol and their glycosides most distributed in plants also belong to this group.

The role of phenolic compounds in the plant metabolism is not completely established. The participation of ubiquinons in the electron transport during the process of cellular respiration is obvious. The possibility of using phenols as an energetic substrate is shown. The role of a system phenol — quinon in the final stages of the plants respiration postulated by V. I. Palladin is not proved. Formation of phenolic glycosides and particularly of condensed phenols may be considered as a process of local excretion (accumulation in vacuoles and membranes of plant cells). Phenols take an active part in regulation of the plant growth as stimulators and inhibitors. Lignin as well as cellulose play an essential supporting role as a structural element of wood fibres, walls of vessels. The protective functions of phenols are of particular significance from antibiotic (phytoncide, phytoalexine) and barrier functions to the participation of complex reactions of immunity (the reaction of «supersensitivity») and protection of genetic apparatus of cells (the antimutagenic effect). At last the role of phenols as plant pigments is indisputable.

As constant and numerous components of plant food, phenols render a long influence on animal and human organism under physiological conditions. Being a very important constituent of drug plants, galenic preparations, preventive and medical means, the phenolic compounds have an essential pharmacodynamic action on the organism. Historically the first important biological effect of phenols is the capillary strengthening antihæmorrhagic effect (P-vitaminic action), consisting of a decrease of permeability and an increase in the strength of the vessel-tissue barriers. «P-vitaminic» action is most pronounced in catechins and dimeric proanthocyanidins; the other flavonoids (bioflavonoids) and some phenolic acids, pnyethyl-acetic acids, coumarins, chalkons, tannins also increase capillary resistance. The ability of phenols to inhibit the hyaluronidase activity is essential in this effect. The antihyaluronidase activity of catechins, rutin, gallic acid (sodium salts), galascorbins was ascertained in the author's investigations (an increase of lung ves-

sels resistance, with respect to baropressure; a decrease of permeability of blood — spleen, blood — liver, blood — intestine barriers increased in result of a total body irradiation of the animals).

Phenolic compounds are mainly nontoxic or little toxic. Chalcone glycoside phlorhizin and aglycone phloretin which caused loss of glucose with urine, some coumarine anticoagulants, some isoflavons, possessing oestrogenic activity are more toxic. Use of certain phenols (buthyloxytoluene, gallic acid esters, buthyloxyanisol) as food antioxidants especially put forward severe requirements to avoid their toxic effect resulting from their entering. The toxic effect of gallic acid esters is connected with their hypotensive activity. Gallic acid salts, galascorbin and catechins do not decrease arterial pressure and are less toxic.

In the group of the most constant pharmacological effects of plant phenol compounds it is important to mark cardiogenic, peripheric hypotensive effects (like those of adrenaline in small doses), spasmolytic effect (weaking of intestine muscles bronchia bile excretory ways, weakening toning up of uterus muscels), bile-expelling effect.

Derivatives of dicoumarin and 4-oxycoumarin possess a high anticoagulation activity. Being antagonists of vitamin K, coumarin anticoagulants destroy production and decrease activity of those blood coagulation factors whose functions needs vitamin K. One of coumarins, warfarin, is successfully used as deratisative means. Flavonoids and certain phenol acids have a moderate procoagulant activity.

Photosensitizing activity of furocoumarins sharply raises the sensitivity of microorganisms, human skin to ultraviolet radiation (including solar). This activity is connected with the photo-joining to nitrogenous bases of nucleic acids, with the formation of cross linkgs. Furocoumarins and plant extracts containing them are successfully used for treating pigmentary diseases vitiligo (leicoderma). Other phenol compounds containing benzene rings in their structure absorb ultraviolet radiation and may be used as screening preparations, means against sunburn. Antiinflammatory and desensitizing action of phenols is to a great extent due to their capillary-strengthening action, decreasing permeability. Local disinfecting, astringent, spasmolytic actions, and stimulation of the adrenals glucocorticoid function, in particular, are of certain significance.

Antitoxic function of phenol compounds is especially pronounced with respect to all hepatotoxic influences. An essential role in this effect also belongs to a decrease of permeability of the tissue vessel barriers, to preservation of the contents of endogenic ascorbic acid and glycogen.

Phenols make an important contribution to antitoxic effect by means of their ability to form a complex with ions of heavy metals. Such complexing results in a decrease of metal salts toxicity. Besides stimulation of the function of the hypophysis-adrenal system, production of 17 oxicorticosteroids, flavonoids and phenol acids also stimulate the function of sympathetic-adrenal system. The author supposes that in this effect not only antioxidant stabilization of adrenaline is significant but also blocking of its methoxilating with pyrocatechol-O-methyltransferase, stimulation of pyrocatechin amines release from the adrenals into the blood and an adrenalin-like action of phenols on peripheral effectors (spasmolytic, cardiogenic, glycogenolytic effects, etc.)

Preparations of vitamin P independently and in combination with ascorbic acid normalise the higher function of thyroid glands, and in big doses even somewhat lower it down, at the same time stimulating extrathyroid energy metabolism in tissues. Some coumarins, furocoumarins, quinones posses oestrogenic activity parallel with isoflavons. With radiation injuries phenol compounds are applied because of their antihæmorrhagic and capillary strengthening activity. However phenol effect is not only of symptomatic character. The experiments of the author showed that the antiradical activity of phenols is connected with their oxidation to semiquinones and quinones. The antiradiation action of gallic acid preparations, catechol and other phenols compounds cause not only an increase in the survival but also in decreasing the biochemical effects of radiation.

Many of polycyclic aromatic compounds possess a high carcinogenic activity. Introduction of a hydroxyl groups in their molecules eliminates carcinogenic activity, i. e. manifest an antitoxic effect.

Nevertheless among phenolic compounds there are substances causing or favouring tumour formation. Some of flavocoumarins of fungous origin, aflatoxins belong to the strongest hepatocarcinogens and its simplest products in combination with polycyclic carcinogens intensify the action of the latter (co-carcinogenic activity).

However ability of phenolic antioxidants to inhibit growth of free-radical reactions which are significant in carcinogenesis (N. M. Emanuel), thus regulating the frequency of cell division in tissues, may be successfully used to inhibition of malignant formation growth too. Inhibition of biogenic antioxidants biosynthesis with external administration of phenol preparations (ionol, propyl gallate, oxypyridines) may be accompanied by activation of free-radical processes and slowing down of mitoses in tumours. The antitumour effect of ionol is reproduced not only under experimental but also under clinical conditions. Antitumour activity of certain coumarins and furocoumarins, podophyllotoxins, mycophenolic acid, some flavonoides and quinones, polyphenol complex of *Inonotus obliquus* (P e r s.) P i l. is described. When analyzing the molecular mechanism of phenols biological action it is necessary to state, first of all, the presence of a system of conjugations conditioning delocalization of π -electrons and ability to their easy recoil. That is why antioxidation activity and ability to stop recoil of electrons (and protons) and to unielectronic mechanism of oxidation is a cardinal physico-chemical and biochemical characteristics of phenols. During this process which at first is of reversible character a phenoxyl (aroxyl, semiquinone) radical is formed at first and after the second electron recoil the conjugation system rearrangement — quinone is formed.

In the equations of free-radical oxidation the formation of semiquinone ion-radicals of phenols represent the final products of the reaction. However under real conditions semiquinone formation is only the first stage of phenol compound oxidation process. According to the authors' data illustrating the mechanism of most biological effects of phenols it is the phenol-semiquinone-quinone system and not only phenol is an acting origin in these effects.

Only preliminary oxidated preparations of gallic acid possess antiradiation activity. In some sections of the book it is emphasized that preliminary oxidation or conditions for its spontaneous proceeding increases the antibiotic, capillary strengthening, spasmolytic, depressing, cardiotonic action of phenols. Semiquinones and quinones react directly with thiol and amine groups of proteins, and with nitrogenous bases of nucleic acids, block free-radicals stage of enzyme catalysis. This results in activity of phenol compounds as almost universal inhibitors of enzymes (including inhibition of such important enzymatic systems as hyaluronidase, ATPase, pyrocatechol-O-methyl transferase, cholinesterase) as means of protection of cell genetic apparatus from injury (spontaneous and induced mutagenesis). By the author's data confirmed by analysis of the data from literature phenol compounds effect on the activity of many enzymatic systems is the most fundamental biochemical characteristic of their action.

An interaction with active groups of biopolymers and first of all enzymes is chiefly the function of semiquinones and quinones, i. e. the first intermediate products of phenols reversible oxidation. Phenoxyl radicals belong to the number of most stable and long living radicals and in the course of their existence they succeeded in reacting with biologically important molecules. By sorbing on the surface of macromolecules and cell membranes, these radicals acquire even greater stability and therefore biological activity. Chiefly regenerative direction of the process in an organism makes hardly probable accumulation of quinones possessing higher toxicity in the organism liquids.

The author suggests a semiquinone mechanism of the biological action of plant phenol compounds belonging to a series of pyrocatechol, hydroquinone and pyrogallol, i.e. with *o*-, *p*- and row arrangement of hydroxyl groups capable to reversible oxidation with formation of *o*- and *p*-semiquinones and quinones. Indirect biological action of plant phenols is connected with their ability of affecting the exchange of biologically active compounds — ascorbic acid, pyrocatechol amines, acetylcholine. Thus the indirect action of phenols is based on a molecular mechanism which is connected with activity of intermediate products of phenol oxidation.

ЛИТЕРАТУРА *

1. Абидов М. М., — Мед. журн. Узбекистана, 1966, 2, 58.
2. Агатов А. И. Действие *n*-пропилгаллата на ферменты, содержащие SH- и SS-группы. Автореф. канд. дис. М., 1966.
3. Агатов А. И., — Биохимия, 1967, 32, 6, 1107.
4. Агатов А. И., Вартамян Л. М., Гоникберг Э. М., Эмануэль Н. М. — В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 146.
5. Агатов А. И., Вартамян Л. С., Эмануэль Н. М. — ДАН СССР, 1963, 150, 3, 547.
6. Агатов А. И., Курганов Б. И. — ДАН СССР, 1966, 169, 6, 1452.
7. Агатов А. И., Эмануэль Н. М. — ДАН СССР, 1963, 153, 1, 204.
8. Агатов А. И., Эмануэль Н. М. — Биохимия, 1966, 31, 2, 299.
9. Азизова С. С., Баженова Е. Д. — Докл. АН УзССР, 1973, 4, 32.
10. Айзиков М. И., Курмуков А. Г. — Докл. АН УзССР, 1973, 5, 46.
11. Акпарбекова Б. А., Абдуллаев Р. А. — Изв. АзССР, сер. биол., 1966, 4, 98.
12. Аксенова В. А., Кожанова О. Н., Рубин Б. А. — Физиол. растений, 1971, 18, 2, 387.
13. Аксенова В. А., Қшиваньски З. И., Рубин Б. А. — ДАН СССР, 1966, 168, 4, 951.
14. Акулова Е. А., Миронова Г. Д., Мухин Е. Н. и др. — ДАН СССР, 1972, 206, 4, 988.
15. Александров С. Н., Галковская К. Ф. — Журн. общей биол., 1957, 18, 1, 47.
16. Алов И. А. — Вopr. онкол., 1955, 6, 40.
17. Алов И. А. — ДАН СССР, 1956, 107, 5, 745.
18. Алов И. А., Брауде А. И., Аспиз М. Е. Основы функциональной морфологии клетки. «Медицина», М., 1966.
19. Алов И. А., Павленко Г. Я., Сухина М. В. — Бюл. эксперим. биол. и мед., 1955, 39, 4, 63.
20. Альперн Д. Е., Липшиц Р. У. — Арх. патол., 1966, 28, 4, 3.
21. Амирагова М. И., Дуженкова Н. А. — Радиобиология, 1962, 2, 4, 607.
22. Ангарская М. А., Безрук П. И. — Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 2, 179.
23. Андреева С. М., Якимов П. А. — В кн.: Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. Изд-во АН СССР, М. — Л., 1961, 120.
24. Арлащенко Н. И. — В кн.: Витаминные ресурсы и их использование, 4. Изд-во АН СССР, М., 1959, 140.
25. Арлащенко Н. И. — Мед. радиол., 1960, 5, 1, 42.
26. Арутюнян Р. Ш., Карапетян Н. А., Степанян М. Д. и др. — В кн.: Вопросы микробиологии, в. 6 (16). Ереван, 1973, 31.
27. Афанасьев Г. Г., Липчина Л. П., Пелевина И. И. — ДАН СССР, 1963, 148, 5, 1199.

* Сокращения названий журналов: As — Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences; BBA — Biochimica et biophysica acta; EBM — Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine; JCh — Journal of Biological Chemistry; SB — Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses filiales.

28. Афанасьев Г. Г., Пелевина И. И., Липчина Л. П., Эмануэль Н. М.— Тр. МОИП, отд. биол., 1970, 32, 15.
29. Афанасьева Е. К.— Врач. дело, 1951, 12, 1143.
30. Ахмедов С. Г., Ткаченко Д. А., Харченко Н. С.— Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 6, 693.
31. Ахметова Б. Х., Лазарева Д. Н.— Фармакол. и токсикол., 1970, 33, 2, 191.
32. Ахтарджиев Хр.— Фармация (Болг.), 1963, 13, 6, 27.
33. Аяпбергенов Е. К.— В кн.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни. Л., 1963, 12.
34. Аяпбергенов Е. К.— В кн.: Тезисы докладов 36-й научной конференции Алма-Атинского мед. ин-та. Алма-Ата, 1964, 243.
35. Аяпбергенов Е. К.— Тр. Алма-Атинского мед. ин-та, 21, 1964, 308.
36. Бабанов Г. Н.— В кн.: Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. М., 1962, 108.
37. Бабанов Г. Н.— Гигиена труда и проф. забол., 1969, 7, 31.
38. Бабенко Г. О.— Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. «Здоров'я». К., 1968.
39. Баглей Е. А., Буракова Е. Б., Дзюба Н. М.— Тр. МОИП, отд. биол., 32, 1970, 24.
40. Баев А. А.— Биохимия, 1960, 25, 2, 328.
41. Баев А. А.— В кн.: Вопросы патологии и регенерации органов кровообращения и дыхания. Новосибирск, 1961, 171.
42. Базарова В. И., Самородова-Бианки Г. Б.— В кн.: Тезисы докладов секции технической биохимии 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 32.
43. Баишева С. А.— В кн.: Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов. Томск, 1970, 384.
44. Байнерт Х., Сандс Р.— В кн.: Свободные радикалы в биологических системах. ИЛ, М., 1963, 30.
45. Бакаева С. С., Вагина М. П., Кабиев О. К.— В кн.: Тезисы докладов секции патохимии и клинической биохимии 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, Фан, 1969, 111.
46. Баканидзе И. Г.— В кн.: Лечебные свойства настоя зеленого чая. Батуми, 1967, 16.
47. Бакина Э. Е., Родина В. С.— Сб. науч. работ Киргизск. мед. ин-та, 44, 1967, 74.
48. Балаховский С. Д., Балаховский И. С. Методы химического анализа крови. Медгиз, М., 1963.
49. Балевска Н., Кирчев П.— В кн.: Труды 5-го Всесоюзного съезда дермато-венерологов. Медгиз, Л., 1961, 252.
50. Балика Ю. Д.— В кн.: Сборник рефератов по радиационной медицине, 6. Медгиз, М., 1963, 107.
51. Балицкий К. П., Воронцова А. П., Карпухина А. М. Лекарственные растения в терапии злокачественных опухолей. «Здоров'я», К., 1966.
52. Балуда В. П.— Пробл. гематол. и переливания крови, 1962, 7, 1, 10.
53. Бандюкова В. А., Шинкаренко А. Л.— Химия природн. соед., 1973, 1, 20.
54. Барабой В. А.— Успехи соврем. биол., 1964, 58, 1 (4), 52.
55. Барабой В. А.— Укр. біохім. журн., 1965, 37, 4, 579.
56. Барабой В. А.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 357.
57. Барабой В. А.— Фізіол. журн., 1967, 6, 809.
58. Барабой В. А.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 353.
59. Барабой В. А. Біологічна дія рослинних фенольних сполук. «Знання», К., 1968.
60. Барабой В. А.— Информ. бюл. «Радиобиология», 1969, 12, 89.
61. Барабой В. А.— Фізіол. журн., 1970, 1, 133.

62. Барабой В. А.— Радиобиология, 1970, 10, 2.
63. Барабой В. А.— Променеві ураження і механізми протипроменевого захисту. «Здоров'я», К., 1971.
64. Барабой В. А., Берштейн С. А.— Укр. біохім. журн., 1962, 34, 1, 32.
65. Барабой В. А., Винклер Г. Н.— Цитология и генетика, 1970, 4, 359.
66. Барабой В. А., Дужак В. Г.— Фізіол. журн., 1972, 18, 5, 685.
67. Барабой В. А., Загоруйко Л. І., Кречетова А. Д., Мацуй С. П.— Фізіол. журн., 1970, 3, 385.
68. Барабой В. А., Массан Н. С.— В кн.: Действие ионизирующей радиации на белки и нуклеиновые кислоты. Молекулярные механизмы защиты. «Наукова думка», К., 1970, 287.
69. Барабой В. А., Мацуй С. П.— Укр. біохім. журн., 1963, 35, 1, 84.
70. Барабой В. А., Местечкина А. Я., Рожманова О. М.— В кн.: Действие ионизирующей радиации на белки и нуклеиновые кислоты. Молекулярные механизмы защиты. «Наукова думка», К., 1970, 327.
71. Барабой В. А., Молдавська С. І.— Педіатрія, акушерство, гінекол., 1964, 3, 56.
72. Барабой В. А., Молдавская С. И.— Врач. дело, 1966, 1, 71.
73. Барабой В. А., Стоян О. П.— Фізіол. журн., 1968, 6, 782.
74. Барабой В. А., Фёдоров В. В.— Доп. АН УРСР, 1971, 1, 69.
75. Барабой В. А., Фіалек В. Ю.— В кн.: Действие ионизирующей радиации на белки и нуклеиновые кислоты. Молекулярные механизмы защиты. «Наукова думка», К., 1970, 295.
76. Барабой В. А., Фіалек В. Ю., Загоруйко Л. І.— Фізіол. журн., 1969, 3, 367.
77. Барабой В. А., Хомицька Л. П., Скородед Т. М.— Укр. біохім. журн., 1969, 41, 3, 292.
78. Барабой В. А., Юкова Г. С.— ДАН СССР, 1963, 153, 5, 1193.
79. Барашков Г. К. Химия водорослей. Изд-во АН СССР, М., 1963.
80. Барболин В. И.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1959, 48, 9, 127.
81. Бардинская М. С.— ДАН СССР, 1960, 136, 6, 1486.
82. Бардинская М. С. Растительные клеточные стенки и их образование. «Наука», М., 1964.
83. Бардинская М. С., Прусакова Л. Д., Шуберт Т. А.— ДАН СССР, 1952, 142, 1, 222.
84. Бардинская М. С., Шуберт Т. А.— Биохимия, 1952, 27, 1, 59.
85. Батрак Г. Е.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1940, 9, 1, 93.
86. Беджер Г.— В кн.: Успехи в изучении рака. ИЛ, М., 1956, 58.
87. Беджер Г. М. Химические основы канцерогенной активности. «Медицина», М., 1966.
88. Безрук А. Н., Дубик В. Т., Бугрим А. А. и др.— В кн.: Вопросы экспериментальной и клинической радиологии, 6. «Здоров'я», К., 1970, 128.
89. Безрук П. І., Хаджай Я. І.— В кн.: Тези доповідей VII з'їзду Українського фізіологічного товариства. «Наукова думка», К., 1954, 30.
90. Беккер З. Э., Супрун Т. П., Лебедь Э. С.— Антибиотики, 1964, 9, 2, 29.
91. Беленков Н. Ю.— Физиол. журн. СССР, 1948, 34, 2, 223.
92. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Медгиз, Л., 1963.
93. Белоносов И. С., Константинов А. А.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1959, 48, 10, 44.
94. Белоносов И. С., Константинов А. А.— В кн.: Материалы 4-й сессии ГНИИ витаминологии. М., 1961, 15.
95. Бердышев Г. Д.— Радиобиология, 1964, 4, 4, 644.
96. Березовская Н. Н.— Биохимия, 1956, 21, 1, 148.
97. Березовская Н. Н.— Вопр. питания, 1959, 18, 4, 47.
98. Березовская Н. Н.— В кн.: Тезисы докладов I Всесоюзного биохимического съезда, 3. М.— Л., 1963, 202.

99. Березовская Н. Н.— Биохимия, 1964, 29, 1, 30.
100. Березовская Н. Н.— Вопр. питания, 1964, 23, 2, 3.
101. Березовская Н. Н.— В кн.: Потребность человека в витаминах. «Медицина», М., 1966, 247.
102. Березовская Н. Н.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 383.
103. Березовская Н. Н. Материалы о физиологическом действии флавоноидных соединений и их связи с аскорбиновой кислотой в организме животных. Автореф. докт. дис. М., 1968.
- 103а. Березовская Н. М.— В кн.: Витамины. «Медицина», М., 1974, 415.
104. Берим Н. Г. Химическая защита растений. «Колос», М., 1966.
105. Берлин Л. Б.— ДАН СССР, 1962, 143, 1, 218.
106. Бетц Э. Материалы к изучению эндокриного синдрома, вызванного общим облучением организма. Медгиз, М., 1961.
107. Беюл Е. А., Екисенни Н. И., Парамонова Э. Г. и др. Овощи и плоды в питании человека. Медгиз, М., 1959.
108. Бидзиля Н. И., Зезина Н. В.— Физиол. и биохим. культурных растений, 1971, 3, 1, 55.
109. Бидзиля В. А., Походенко В. Д., Бродский А. И.— ДАН СССР, 1966, 166, 5, 1099.
110. Биогенез природных соединений. «Мир», М., 1965.
- 110а. Биохимия растений. «Мир», М., 1968.
111. Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968.
112. Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957.
113. Бобир А. Д., Дербенцева Н. А., Баркалова А. О. и др.— Микробиол. журн., 1972, 34, 5, 620.
114. Богацкая Л. Н., Лыгина Т. И.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов Си Р. Медгиз УССР, К., 1962, 171.
115. Богданов Н. Г., Лидер В. А.— Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 6, 727.
116. Боинс Дж.— В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 135.
117. Бокучава М. А. Биохимия чая и чайного производства. Изд-во АН СССР, М., 1958.
118. Бокучава М. А.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 254.
119. Бокучава М. А.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 11.
120. Бокучава М. А., Грюнер В. С., Прудзе Г. Н. и др.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 335.
121. Бокучава М. А., Попов В. Р., Шуберт Т. А.— ДАН СССР, 1951, 76, 3, 439.
122. Бокучава М. А., Прудзе Г. Н.— Изв. АН СССР, сер. биол., 1970, 1, 124.
123. Бокучава М. А., Прудзе Г. Н., Гогисванидзе Д. В. и др.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 56.
124. Бокучава М. А., Скобелева Н. И.— Биохимия, 1959, 24, 3, 371.
125. Бокучава М. А., Скобелева Н. И.— В кн.: Биохимия чайного производства, 8. Изд-во АН СССР, М., 1960, 194.
126. Бокучава М. А., Скобелева Н. И., Князева А. М.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 299.
127. Бокучава М. А., Соболева Г. А., Ульянова М. С. и др.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 217.
128. Бокучава М. А., Ульянова М. С.— В кн.: Биохимия чайного производства, 8. Изд-во АН СССР, М., 1960, 107.

129. Бокучава М. А., Ульянова М. С.— Биохимия, 1961, 26, 4, 615.
130. Борозенец А. С., Андрианова Т. С.— Тр. Хабаровск. мед. ин-та, 1960, 20, 224.
131. Брамбел Ч.— В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 75.
132. Браудо Е. Е., Толстогузов В. Б., Плащина И. Т.— Вопр. питания, 1968, 27, 6, 40.
133. Браун С. А.— В кн.: Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 285.
134. Бржевская О. Н., Неделина О. С.— В кн.: Тезисы докладов симпозиума «Свободнорадикальные процессы в биологических системах». М., 1964, 10.
135. Бродский А. И., Походенко В. Д., Хижный В. А. и др.— ДАН СССР, 1966, 169, 2, 339.
136. Бронштейн Л. М.— В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. Ученые записки Горьковского ун-та, сер. биол., 1970, в. 101, 40.
137. Будагян Ф. Е., Смирнова Л. И.— Вопр. питания, 1962, 21, 2, 47.
138. Бузун Г. А.— В кн.: Успехи биологической химии, 13. «Наука», М., 1972, 102.
139. Бузун Г. А., Джемухадзе К. М., Милешко Л. Ф.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 137.
140. Букин В., Ерофеева Н.— ДАН СССР, 1954, 98, 6, 1011.
141. Бурлакова Е. Б. Исследование физико-химических свойств липидов при некоторых патологических состояниях. Автореф. докт. дис. М., 1970.
142. Бурлакова Е. Б., Гаинцева В. Д., Слепухина Л. В., Храпова Н. Г., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1964, 156, 6, 1398.
143. Бурлакова Е. Б., Гаинцева В. Д., Слепухина Л. В., Храпова Н. Г., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1965, 164, 4, 934.
144. Бурлакова Е. Б., Дзантиев В. Г., Сергеев Г. Б., Эмануэль Н. М.— В кн.: Биохимические и физико-химические основы биологического действия радиации. Изд-во МГУ, М., 1957, 10.
145. Бурлакова Е. Б., Дзюба Н. М.— Биофизика, 1966, 11, 1, 54.
146. Бурлакова Е. Б., Дзюба Н. М., Пальмина Н. П.— Биофизика, 1965, 10, 5, 766.
147. Бурлакова Е. Б., Дзюба Н. М., Пальмина Н. П.— В кн.: Свободнорадикальные процессы в биологических системах. «Наука», М., 1966, 202.
148. Бурлакова Е. Б., Дзюба Н. М., Пальмина Н. П., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1965, 163, 5, 1278.
149. Бурлакова Е. Б., Пальмина Н. П.— Биофизика, 1967, 12, 6, 1032.
150. Бурлакова Е. Б., Терехова С. Ф., Антипов В. В., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1960, 132, 2, 467.
151. Буряк М. А., Гелла Э. В., Вавилов В. И., Бешко Н. П.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 124.
152. Бутон М. А., Штеренсон Ф. Е.— Вопр. физиол., 1952, 2, 192.
153. Бухман Н. Д.— Вопр. питания, 1962, 21, 1, 68.
154. Бывшук Н. Д.— Фармакол. и токсикол., 1965, 28, 1, 96.
155. Ваганова Т. А., Шехонин В. П., Филькова Е. М.— Тр. Ин-та рентгенол. и радиол., 10, 1959, 409.
156. Вадова В. А.— В кн.: Витамины в теории и практике, 5. М., 1954, 64.
157. Вадова В. А., Топеха Е. Ф.— В кн.: Витамины в теории и практике, 4. М., 1953, 192.
158. Валуйко Г. Г., Германова А. М., Иванютина Л. И.— В кн.: Тезисы докладов сессии технической биохимии 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 44.
159. Вардья Т., Сарапуул.— Физиол. растений, 1957, 14, 3, 551.

160. Вартамян Л. С., Гоникберг Э. М., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1964, 154, 1, 223.
161. Вартамян Л. С., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1962, 143, 5, 1215.
162. Вартапетян Б. Б., Богданова И. П.— Биохимия, 1963, 28, 6, 970.
163. Вартапетян Б. Б., Курсанов А. Л.— ДАН СССР, 1959, 129, 2, 447.
164. Ващук А. С.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 97.
165. Веденеева З. И.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1961, 52, 7, 33.
166. Вержховская А. А.— В кн.: Инфекционный гепатит. «Здоров'я», К., 1966, 205.
167. Вермель Е. М.— Вопр. онкол., 1969, 15, 1, 92.
168. Вермель Е. М., Сыркина-Кругляк С. А.— Вопр. онкол., 1959, 5, 7, 43.
169. Вермель Е. М., Цетлин А. Л.— Вопр. онкол., 1964, 10, 6, 85.
170. Верменичев С. М.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 125.
171. Верменичев С. М., Кабиев О. К.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 126.
172. Верменичев С. М., Еланцев А. Б., Кабиев О. К.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1972, 73, 6, 80.
173. Верменичев С. М., Кабиев О. К.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 127.
174. Верменичев С. М., Кабиев О. К., Коновалова Н. П., Богданов Г. Н., Эмануэль Н. М.— Изв. АН КазССР, сер. биол., 1969, 4, 85.
175. Верхратский Н. С.— В кн.: Витаминные ресурсы и их использование, 4. Изд-во АН СССР, М., 1959, 47.
176. Вигоров Л. И.— В кн.: Труды 1-го Всесоюзного семинара по биологически активным веществам плодов и ягод. Свердловск, 1961, 13.
177. Вигоров Л. И.— В кн.: Труды 2-го Всесоюзного семинара по биологически активным веществам плодов и ягод. Свердловск, 1964, 8.
178. Вигоров Л. И.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 202.
179. Вильямс Р. Т.— В кн.: Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 166.
180. Винклер Г. Н., Запрометов М. Н., Щербаков В. К.— ДАН СССР, 1967, 177, 3, 699.
181. Винклер Г. Н., Коломиец А. Ф., Щербаков В. К.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 393.
182. Винклер Г. Н., Смыслова Г. И.— Генетика, 1967, 5, 52.
183. Винокуров И. Н., Островский Н. Н.— В кн.: Второй симпозиум по изучению природных кумаринов. Л., 1970, 92.
184. Володченко В. А., Лабунский В. В.— Гигиена труда и проф. забол., 1972, 12, 44.
185. Волынец А. П., Маштаков С. М.— В кн.: Тезисы докладов секции «Механизм действия регуляторов роста растений» 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 20.
186. Волынец А. П., Маштаков С. М.— В кн.: Второй симпозиум по изучению природных кумаринов. Л., 1970, 72.
187. Воронков Л. А.— С.-х. биол., 1970, 5, 1, 58.
188. Воскресенский О. Н.— Вопр. мед. химии, 1973, 19, 1, 87.
189. Гавриленко А. В., Миннебаева В. Г., Червяков Г. М.— В кн.: Физиологическая роль медиаторов. Казань, 1972, 58.
190. Гахиян Р.— Научн. тр. Висш. ветер. ин-та (София), 1966, 11, 119.
191. Гейровский Я. Техника полярнографического анализа. ИЛ, М., 1951.

192. Гершанович М. Л.— В кн.: Фармакология патологических процессов. Медгиз, Л., 1951, 70.
193. Гершензон С. М., Брезгунова Т. Г., Чернецкий В. П.— ДАН СССР, 1960, 131, 2, 442.
194. Гогия В. Т., Ткешелашвили Ч. Ф.— В кн.: Чай, культура и производство, 1 (7), Тбилиси, 1967, 51.
195. Голант Б. Я., Петров Н. А. Повышение стойкости жиров и жиросодержащих продуктов. Пищепромиздат, М., 1958.
196. Головкина М. Т., Новотельнов Н. В., Седова В. В.— В кн.: Тезисы докладов секции технической биохимии 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 21.
197. Гольман Л. П., Михасева М. Ф., Резников В. М.— ДАН БССР, 1973, 17, 11, 1031.
198. Гоникберг Э. И. Исследование строения и свойств активного центра ксантиноксидазы. Автореф. канд. дис. М., 1968.
199. Горизонтов П. Д., Протасова Т. Н.— Арх. патол., 1960, 22, 4, 3.
200. Горизонтова М. П.— Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1970, 14, 3, 22.
201. Городецкий А. А., Барабой В. А.— Врач. дело, 1962, 2, 96.
202. Городецкий А. А., Барабой В. А. Противолучевые свойства галлатов. Изд-во АН УССР, К., 1963.
203. Гортнер Р. Основы биохимии, 4. Танины, растительные пигменты, жиры, биокатализаторы. Снабтехиздат, М.— Л., 1934.
204. Готлиб В. Я., Пелевина И. И., Афанасьев Г. Г., Липчина Л. П.— ДАН СССР, 1970, 192, 6, 1367.
205. Граевская Б. М., Щедрина Р. Н.— Радиобиология, 1962, 2, 1, 54.
206. Граевский Э. Я., Корчак Л. И.— Тр. Ин-та морфологии животных, 24, 1959, 28.
207. Граменицкий Е. М. Прижизненная окраска клеток и тканей. Медгиз, М., 1963.
208. Гребинский С. О. Рост растений. Изд-во Львовск. ун-та, Львов, 1961.
209. Гривинь П. П., Гарькавая Л. Ф., Крайзман З. В. и др.— Изв. АН ЛатвССР, 1973, 5, 87.
210. Григорьева У. Е.— Вопр. питания, 1958, 17, 5, 34.
211. Григорян Г. Л., Харитоненков И. Г., Тихоненко Т. И. и др.— ДАН СССР, 1965, 165, 1, 224.
212. Гринблат Р.— В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 127.
213. Гросман Ю. С., Работников Ю. Л., Суслина М. Л. и др.— В кн.: Материалы 1-го съезда патофизиологов. Баку, 1970, 125.
214. Губергриц М., Кирсо У.— Изв. АН ЭССР, сер. химия, биол., 1969, 18, 1, 61.
215. Губергриц М., Кирсо У.— Вопр. онкол., 1970, 16, 8, 96.
216. Гудэ З. Ж.— В кн.: Материалы 4-й научной сессии ГНИИ витаминологии. М., 1961, 24.
217. Гуде З. Ж., Кияшко А. О., Борисенко А. О. и др.— Укр. биохим. журн., 1973, 45, 1, 13.
218. Гудэ З. Ж., Шибга Г. В., Дьяченко Р. А.— В кн.: Материалы 4-й научной сессии ГНИИ витаминологии. М., 1961, 26.
219. Гулая Н. М. О действии дегидроаскорбиновой кислоты на некоторые ферментативные реакции в тканях животных. Автореф. канд. дис. К., 1962.
220. Гусева Е. Н., Короза Г. С., Кудрявина Н. А.— Фармакол. и токсикол., 1956, 13, 6, 39.
221. Давидек И.— Биохимия, 1960, 25, 6, 1105.
222. Даниялов М. А.— В кн.: Материалы 6-й научной сессии Института питания АМН СССР, 2. М., 1962, 116.

223. Даниялов М. А.— В кн.: Тр. ЦИУВ, 103, 1967, 34.
224. Демина Т. Г.— В кн.: Биологически активные соединения растений сибирской флоры. «Наука», Новосибирск, 1974, 23.
225. Денчева А., Душкова П.— Изв. Ин-та физиол. растений АН Бълг., 1973, 48, 71.
226. Дербенцева Н. О., Мишенкова Е. Л., Гарагуля О. Д.— Микробиол. журн., 1972, 34, 6, 768.
227. Дербенцева Н. О., Мишенкова Е. Л., Гарагуля О. Д.— Микробиол. журн., 1973, 35, 4, 485.
228. Дергачев И. С., Потапова И. Н., Березовская Н. Н.— Вопр. питания, 1963, 22, 4, 53.
229. Джаверт К.— В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 111.
230. Джемухадзе К. М. Основы биохимического контроля чайного производства. Изд-во АН СССР, М., 1958.
231. Джемухадзе К. М.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 167.
232. Джемухадзе К. М., Бузун Г. А., Милешко Л. Ф.— Биохимия, 1964, 29, 5, 882.
233. Джемухадзе К. М., Милешко Л. Ф.— В кн.: Биохимия чайного производства, 8. Изд-во АН СССР, М., 1960, 53.
234. Джемухадзе К. М., Нестюк М. Н., Милешко Л. Ф.— Биохимия, 1961, 26, 4, 694.
235. Джисман Т. А.— В кн.: Биогенез природных соединений. «Мир», М., 1965, 452.
236. Джохадзе Д. И., Папелишвили Р. К.— Сообщ. АН ГрузССР, 1973, 70, 3, 717.
237. Джумагалиева Ф. Д., Сейдханова Т. А.— В кн.: Тезисы 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 129.
238. Дзюбко Н. Я.— В кн.: Вопросы противораковой борьбы. Вильнюс. 1964, 201.
239. Дзюбко Н. Я.— Радиобиология, 1972, 12, 6, 901.
240. Дзюбко Н. Я., Баран Л. А., Милянковский А. И.— В кн.: Восстановительные процессы при поражении организма ионизирующей радиацией. М., 1966, 7.
241. Дзюбко Н. Я., Романюк Н. М.— В кн.: Вопросы экспериментальной онкологии, 1. «Здоров'я», К., 1965, 275.
242. Дзюбко Н. Я., Шамрай Е. Ф.— В кн.: Тезисы докладов секции радиационной биохимии 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 17.
243. Дисветова В. В., Гениева Е. Н., Евсеенко Л. С. и др.— Мед. радиол., 1968, 13, 5, 43.
244. Довбищенко В. А.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 243.
245. Драбкин Б. С., Костомарова Л. П. В кн.: Фитонциды, их биологическая роль и значение для медицины и народного хозяйства. «Наукова думка», К., 1967, 207.
246. Дроботько В. Г., Айзенман Б. Е., Швайгер М. О. та ін.— Микробиол. журн., 1952, 14, 3, 18.
247. Дроботько В. Г., Айзенман Б. Е., Швайгер М. О. и др. Антимикробные вещества высших растений. Изд-во АН УССР, К., 1958.
248. Дубинин Н. П., Щербаков В. К.— ДАН СССР, 1962, 145, 2, 427.
249. Дубинин Н. П., Щербаков В. К.— Радиобиология, 1964, 4, 6, 862.
250. Дубинин Н. П., Щербаков В. К., Алекперов У. К.— Генетика, 1966, 9, 135.
251. Дубинин Н. П., Щербаков В. К., Юкова Г. С.— В кн.: Влияние ионизирующих излучений на наследственность. «Наука», М., 1966, 62.

252. Дубинин Н. П., Щербаков В. К., Юкова Г. С.— Генетика, 1967, 1, 47.
253. Дударенко В. П.— В кн.: Матеріали 2-ї наукової наради з біохімії та використання вітамінів. Вид-во АН УРСР, К., 1962, 39.
254. Дударенко В. П.— Врач. дело, 1963, 6, 76.
255. Дударенко В. П.— В кн.: Биофизика и радиобиология, 2. К., «Наукова думка», 1968, 185.
256. Дударенко В. П.— В кн.: Акушерство и гинекология, 3. К., 1973, 138.
257. Дунаев В. В.— Мед. радиол., 1963, 8, 9, 53.
258. Дурмишидзе С. В. Дубильные вещества и антоцианы виноградной лозы и вина. Изд-во АН СССР, М., 1955.
259. Дяченко С. С., Починок П. Я.— Мікробіол. журн., 1952, 14, 3, 22; 1954, 16, 2, 47.
260. Дяченко С. С., Починок П. Я.— Мікробіол. журн., 1958, 20, 1, 30.
261. Евсеенко Л. С.— Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 348.
262. Егоров И. А., Скурихин Н. М., Ерофеева Н. Н.— Прикладная биохимия и микробиол., 1966, 2, 6, 691.
263. Епифанова А. И. Гормоны и размножение клеток. «Наука», М., 1965.
264. Еременко А. В.— В кн.: Проблемы терапии. М., 1968, 211.
265. Ермаков А. И., Арасимович В. В. Биохимия овощных культур. Сельхозиздат, М.—Л., 1961.
266. Єрусалимський А. Л., Казьмин С. Д.— Укр. хім. журн., 1965, 31, 5, 521.
267. Ершов В. В., Никифоров Г. А., Володькин А. А. Пространственно затрудненные фенолы. «Химия», М., 1972.
268. Ефанова К. П.— Здравоохранение (Кишинев), 1964, 4, 21.
269. Ефименко О. М.— В кн.: Комплексное изучение биологически активных веществ низших растений. Из-во АН СССР, М.—Л., 1961, 156.
270. Жамба Г. Ю., Буколова Т. П., Комісаренко Н. Ф. та ін.— Укр. ботан. журн., 1970, 27, 1, 119.
271. Жамба Г. Е., Жамба Л. А., Комиссаренко Н. Ф.— В кн.: Второй симпозиум по изучению природных кумаринов. Л., 1970, 75.
272. Железовская И. Б., Геккер Л. Н.— В кн.: Материалы 4-й научной сессии ГНИИ витаминологии. М., 1961, 88.
273. Желтаков М. М., Винокуров И. Н.— Сов. медицина, 1966, 8, 110.
274. Жижина Г. П.— Радиобиология, 1967, 7, 1, 155.
275. Жижина Г. П., Зыбина Д. Л., Круглякова К. Е., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1964, 158, 4, 935.
276. Журавлев А. И.— В кн.: Роль перекисей и кислорода в начальных стадиях биологического эффекта. Изд-во АН СССР, М., 1960.
277. Журавлев А. И., Поливода А. И., Тарусов Б. Н.— Радиобиология, 1961, 1, 3, 321.
278. Журавлев А. И., Филиппов Ю. Н.— Журн. общей биол., 1967, 28, 4, 441.
279. Зайко Н. Н.— В кн.: Материалы 2-й Закавказской конференции патофизиологов. Ереван, 1962, 153.
280. Закарян А. Е., Тарусов Б. Н.— Биофизика, 1966, 11, 5, 919.
281. Закарян А. Е., Тарусов Б. Н.— Биофизика, 1967, 12, 3, 367.
282. Залесский Г. Д.— В кн.: Вопросы проницаемости кровеносных капилляров в патологии. Изд-во АМН СССР, М., 1949, 39.
283. Запрометов М. Н.— Успехи соврем. биол., 1958, 45, 2, 200.
284. Запрометов М. Н.— В кн.: Витаминные ресурсы и их использование, 4. Изд-во АН СССР, М., 1959, 5.
285. Запрометов М. Н.— В кн.: Биохимия чайного производства, 7. Изд-во АН СССР, 1959, 114.
286. Запрометов М. Н.— Физиол. растений, 1959, 9, 3, 389.

287. Запрометов М. Н.— ДАН СССР, 1962, 144, 5, 1168.
288. Запрометов М. Н. Биохимия катехинов. «Наука», М., 1964.
289. Запрометов М. Н.— Успехи соврем. биол., 1967, 63, 3, 380.
290. Запрометов М. Н.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 109.
291. Запрометов М. Н.— Журн. общей биол., 1970, 31, 2, 201.
292. Запрометов М. Н.— В кн.: Биохимические методы в физиологии растений. «Наука», М., 1971, 185.
293. Запрометов М. Н.— Успехи соврем. биол., 1971, 72, 2, 219.
- 293а. Запрометов М. Н. Основы биохимии фенольных соединений. «Высшая школа», М., 1974.
294. Запрометов М. Н., Бухлаева В. Я.— ДАН СССР, 1963, 151, 1, 231.
295. Запрометов М. Н., Колонкова С. В.— ДАН СССР, 1967, 176, 2, 470.
296. Зейкель М. К.— В кн.: Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 34.
297. Зелепуха С. И.— Вopr. питания, 1964, 23, 4, 78.
298. Зелепуха С. И. Антимикробные свойства растений, употребляемых в пищу. «Наукова думка», К., 1973.
299. Заугольников С. Д., Лойт А. О., Иваницкий А. М.— В кн.: Общие вопросы промышленной токсикологии. М., 1967, 46.
300. Иваницкая Е. А., Кузин А. М.— Радиобиология, 1963, 3, 1, 17.
301. Иванов Ф. В. Аптечное дело, 1955, 4, 2, 12.
302. Иванов Т. М., Давыдова М. А., Рубин Б. А.— ДАН СССР, 1965, 164, 3, 705.
303. Іванюта О. М.— В кн.: Матеріали 2-ї наукової наради з біохімії та використання вітамінів. Вид-во АН УРСР, К., 1962, 48.
304. Исаченко В. Б.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1953, 35, 4, 64.
305. Исламов И. И.— В кн.: Материалы по патогену воспаления и патологии сосудистой проницаемости. I. Сталинабад, 1954, 55.
306. Исеев М. Х.— В кн.: Материалы 4-й конференции молодых ученых Молдавии. Кишинев, 1966, 184.
307. Исупова Л. С., Балабуха В. С.— Радиобиология, 1963, 3, 2, 256.
308. Йиргенсонс Б. Природные органические макромолекулы. «Мир», М., 1965.
309. Йорданов Д., Николов П., Бойчинов А. Фитотерапия. София, «Медицина и физкультура», 1970.
310. Кабиев О. К., Верменичев С. М.— В кн.: Вопросы противораковой борьбы. Вильнюс, 1964, 186.
311. Кабиев О. К., Верменичев С. М.— Вopr. онкол., 1966, 12, 4, 61.
312. Кабиев О. К., Верменичев С. М.— Вopr. онкол., 1970, 16, 8, 60.
313. Кабилов Н. М.— Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 6, 733.
314. Кажлаева У. И., Исаев М. С.— Мед. радиол., 1968, 13, 1, 8.
315. Казakov А. Л., Шинкаренко А. Л., Оганесян Э. Т.— Изв. Сев.-Кавказск. науч. центра высшей школы, сер. технич. наук, 1973, 4, 82.
316. Казанцев А. П.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 331.
317. Казанцев А. П.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 132.
318. Казанцев А. П., Фишман Г. М.— В кн.: Лечебные свойства настоящего зеленого чая. Багуми, 1967, 30.
319. Каличава Г. С.— В кн.: Тезисы докладов секции биохимии растений 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 100.
320. Калмансон А. Э., Липчина Л. П., Четвериков А. Г.— Биофизика, 1957, 6, 4, 410.

321. Каминская В. Т.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 179.
322. Каминская В. Т.— В кн.: Труды 9-го Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. «Медицина», М., 1965, 153.
323. Каминская В. Т.— В кн.: Антенатальная охрана плода. М., 1968, 268.
324. Кандрор В. И. Гипофиз и надпочечники при радиационных поражениях организма. «Медицина», М., 1965.
325. Каплунович Н. С.— Вест. офтальмол., 1951, 6, 16.
326. Каримджанов А. К.— Мед. журн. Узбекистана, 1957, 1, 20.
327. Карплюк И. А.— Вопр. питания, 1959, 18, 4, 24.
328. Карплюк И. А.— Вопр. питания, 1960, 19, 1, 67.
329. Кельман Г. Я. Токсические свойства химикатов-добавок для полимерных материалов. «Медицина», М., 1974.
330. Кефели В. И.— В кн.: Тезисы докладов 1-го Всесоюзного биохимического съезда, 3. Изд-во АН СССР, М.— Л., 1963, 93.
331. Кефели В. И.— Агрохимия, 1966, 7, 127.
332. Кефели В. И.— В кн.: Тезисы докладов на симпозиумах 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 305.
333. Кефели В. И. Природные ингибиторы роста и фитогормоны. «Наука», М., 1974.
334. Кефели В. И., Турецкая Р. Х.— Успехи соврем. биол., 1964, 57, 1, 99.
335. Кефели В. И., Турецкая Р. Х.— Агрохимия, 1965, 1, 119.
336. Кефели В. И., Турецкая Р. Х., Пустовойтова Т. Н. и др.— ДАН СССР, 1969, 186, 6, 1437.
337. Кефели В. И., Турецкая Р. Х., Сарапуу Л. П.— Физиол. растений, 1964, 11, 5, 853.
338. Киприанов А. И. Введение в электронную теорию органических соединений. «Наукова думка», К., 1965.
339. Киселев В. Е.— В кн.: Биологически активные соединения растений сибирской флоры. «Наука», Новосибирск, 1973, 3.
340. Киселев Н. А., Николаева Н. Б.— Биохимия, 1961, 26, 5, 956.
341. Киселев П. Н.— В кн.: Вопросы радиобиологии. Медгиз, Л., 1956, 210.
342. Киселев П. Н., Карпова Е. В.— Мед. радиол., 1965, 10, 54.
343. Киселева А. В., Волхонская Г. А., Горбашева Г. Н.— В кн.: Тезисы докладов секции биохимии растений 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 104.
344. Кисин С. В., Гудэ З. Ж., Кузнецова В. И.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 247.
345. Клар Е. Полициклические углеводороды, 1 и 2. «Химия», М., 1971.
346. Клопотовский Е. П.— Укр. биохим. журн., 1965, 37, 3, 391.
347. Книпл Я. С., Кулаева О. Н.— Биохимия, 1970, 35, 6, 1219.
348. Ковбаско М. А.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 193.
349. Козлов В. В. Рефлекторные изменения процессов клеточного деления в нормальной ткани и злокачественной опухоли животных. Автореф. канд. дис. Л., 1954.
350. Козлов В. В.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1959, 48, 9, 114.
351. Козлов Ю. П., Горин А. И.— Биол. науки, 1964, 2, 91.
352. Козлов Ю. П., Тарусов Б. Н.— Биол. науки, 1967, 10, 44.
353. Кок И. П.— ДАН СССР, 1960, 130, 5, 1141.
354. Кокаровцева М. Д., Федуров В. В.— Вопр. питания, 1970, 29, 6, 13.
355. Колесин Н. С.— Врач. дело, 1964, 3, 71.
356. Колесин Н. С.— Кардиология, 1965, 5, 3, 75.
357. Колесник А. А., Базанов Н. А.— В кн.: Тезисы докладов 1-го Всесоюзного биохимического съезда, 1. Изд-во АН СССР, М., 1963, 377.
358. Колесников П. А., Зорэ С. В.— Биохимия, 1962, 27, 1, 48.

359. Колесников П. А., Зорэ С. Б.— Физиол. растений, 1962, 9, 4, 454.
360. Колесников П. А., Петроченко Е. Н., Пшенова К. В. и др.— Биохимия, 1965, 30, 2, 368.
361. Колесников П. А., Эменова С. В.— Физиол. растений, 1956, 3, 5, 480.
362. Комиссаров И. В. Элементы теории рецепторов в молекулярной фармакологии. «Медицина», М., 1969.
363. Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. Изд-во АН СССР, М.— Л., 1961.
364. Коновалова Н. П., Богданов Г. Н., Миллер В. Б., Нейман М. Б., Розанцев Э. Г., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1964, 157, 3, 707.
365. Копылов В. А.— Радиобиология, 1961, 1, 3, 358.
366. Кораблева Н. П., Ладыженская Э. П., Морозова Э. В., Метлицкий Л. В.— В кн.: Иммуитет и покой растений. «Наука», М., 1972, 190.
367. Кораблева Н. П., Морозова Э. В., Метлицкий Л. В.— ДАН СССР, 1973, 212, 4, 1000.
368. Корнелюк В. Н., Волюнец А. П.— ДАН БССР, 1971, 15, 949.
369. Корнилова М. Г.— В кн.: Вопросы курортологии и физиотерапии на Урале. Тр. Свердловского НИИ курортол., в. 27, 1969, 247.
370. Короза Г. С.— Фармакол. и токсикол., 1957, 20, 3, 66.
371. Корчева Л. М., Пенковский В. В., Походенко В. Д. и др.— Биофизика, 1969, 14, 6, 1005.
372. Космолинский Ф. П.— Вопр. питания, 1961, 20, 5, 44.
373. Костов В., Гахниян Р.— Изв. Микробиол. ин-та Бълг. Академии наук, 1964, 16, 25.
374. Котиди Е. П.— В кн.: Лечебные свойства настоя зеленого чая. Батуми, 1967, 40.
375. Кравченко Л. В.— В кн.: Некоторые проблемы медицинской энзимологии. М., 1971, 31.
376. Крайко Е. А.— В кн.: Витаминные ресурсы и их использование, 4. Изд-во АН СССР, М., 1959, 265.
377. Крайко Е. А.— В кн.: Тезисы докладов 4-й научной сессии ГНИИ витаминологии. М., 1961, 128.
378. Крищук А. А.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 147.
379. Кругликова К. Е., Николаева Н. В., Захарова Н. А., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1964, 157, 979.
380. Крукшанк И. А. М., Перрин Д. Р.— В кн.: Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 393.
381. Крюкова Л. М.— Радиобиология, 1961, 1, 2, 310.
382. Крюкова Л. М.— Вопр. питания, 1963, 22, 2, 70.
383. Крюкова Л. М., Ломакин М. С., Кузин А. М.— Радиобиология, 1961, 1, 5, 668.
384. Кузин А. М. Радиационная биохимия. Изд-во АН СССР, М., 1962.
385. Кузин А. М. Молекулярные механизмы биологического действия радиации высоких энергий. XXIII Баховские чтения. «Наука», М., 1968.
386. Кузин А. М., Королев Н. П., Бурштейн Э. А.— В кн.: Радиотоксины. Атомиздат, М., 1966, 63.
387. Кузина Г. В.— Физиол. растений, 1970, 17, 1, 76.
388. Кузнецова В. Ф.— В кн.: Тези доповідей VII з'їзду Українського фізіологічного товариства. «Наукова думка», К., 1964, 218.
389. Кузнецова В. Ф., Хаджай Я. И., Драник Л. И.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 132.
390. Кузнецова Г. А.— В кн.: Чага и ее лечебное применение. Медгиз, Л., 1959, 85.

391. Кузнецова Г. А. Природные кумарины и фурукумарины. «Наука», Л., 1967.
392. Кузнецова Н. Е.— Радиобиология, 1963, 3, 6, 820.
393. Кушлин Н. А.— Военно-мед. журн., 1960, 3, 86.
394. Кукушкина Г. В., Горбачева Л. Б., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1962, 147, 5, 1218.
395. Кулатунга Р. А.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 237.
396. Кулинский В. И.— В кн.: Вопросы экспериментальной и клинической радиологии. «Наукова думка», К., 1965, 91.
397. Кулинский В. И.— В кн.: Тезисы докладов на симпозиумах 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 138.
398. Курсанов А. Л. Синтез и превращения дубильных веществ в чайном растении. VII Баховские чтения. Изд-во АН СССР, М., 1952.
399. Курсанов А. Л., Букин В. Н., Поволоцкая К. Л. и др.— Биохимия, 1950, 15, 3, 337.
400. Курсанов А. Л., Джемухадзе К. М., Запрометов М. Н.— Биохимия, 1947, 12, 5, 421.
401. Курсанов А. Л., Запрометов М. Н.— Биохимия, 1949, 14, 5, 467.
402. Курсанов А. Л., Запрометов М. Н.— Физиол. растений, 1955, 2, 4, 387.
403. Курсанов А. Л., Запрометов М. Н., Ерофеева И. Н.— Биохимия, 1952, 17, 6, 729.
404. Курсанов А. Л., Крюкова Н. Н.— Биохимия, 1947, 12, 1, 69.
405. Курсанов А. Л., Сондак В. А., Неговский Н. П. и др.— Вест. рентгенол., 1952, 6, 68.
406. Кутателадзе Л. Ш.— В кн.: Лечебные свойства настоя зеленого чая. Батуми, 1967, 22.
407. Лабунский В. В., Василенко Н. М. Токсикология бензохинонов, нафтохинонов и меры профилактики при работе с ними (методические указания). Харьков, 1973.
408. Ладинская М. Ю., Рудакова И. С., Чернух А. М.— Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1966, 10, 1, 35.
409. Лазовская А. В.— В кн.: Чага и ее лечебное применение. Медгиз, Л., 1959, 96.
410. Лазурьевский Г. В., Шамшурин А. А.— Вест. АН СССР, 1965, 62.
411. Лакассань А., Дюплан Ж., Быу-Хой Н.— В кн.: Вопросы радиобиологии. ИЛ, М., 1956, 107.
412. Лакин К. М.— Кардиология, 1969, 9, 7, 80.
413. Ламан Н. А.— Физиол. растений, 1974, 21, 2, 301.
414. Лапин А. С.— В кн.: Растительные ресурсы Сибири, Урала и Дальнего Востока. «Наука», Новосибирск, 1965, 103.
415. Лапина С. А., Ярусова Н. С.— В кн.: Материалы 4-й сессии ГНИИ витаминологии. М., 1961, 40.
416. Ларченко-Дорон Н. Г.— Клинич. мед., 1966, 44, 11, 108.
417. Латенко Я. П.— В кн.: Инфекционный гепатит. «Здоров'я», К., 1966, 213.
418. Латенко Я. П. Роль сочетанного применения аскорбиновой кислоты с витаминами Р и РР в комплексном лечении больных инфекционным гепатитом. Автореф. докт. дис. К., 1968.
419. Лебедева З. К.— Маслободно-жировая пром., 1958, 4, 12.
420. Лебедева Н. Е., Вайнсон А. А., Кузин А. М.— В кн.: Радиотоксины. Атомиздат, М., 1966, 51.
421. Левашов А. В., Мартинек К., Стрельцова З. А. и др.— Молекулярная биол., 1971, 5, 2, 198.
422. Левинсон М. С.— Сов. врач. журн., 1940, 11, 741.
423. Левитан Б.— В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 163.

424. Левшин Б. И.— Фармакол. и токсикол., 1958, 21, 2, 46.
425. Левшин Б. И.— Фармакологическая характеристика препарата хлорофилла — хлорофиллина натрия. Автореф. канд. дис. Л., 1960.
426. Левшин Б. И.— Уч. зап. Пятигорск. фармацевт. ин-та, 5, 1961, 345.
427. Леонов Г. Б.— В кн.: Вопросы радиобиологии и медицинской радиологии. Кишинев, 1959, 101.
428. Леопольд А. Рост и развитие растений. «Мир», М., 1968.
429. Линенко В. И., Степ В. Р., Корещук К. Е. и др.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 133.
430. Липкан М. Ф., Барабой В. А., Лукашова Р. Г.— Укр. біохім. журн., 1962, 34, 2, 167.
431. Липкан Г. Н.— В кн.: Физиологически активные вещества, 5. К., 1973, 133.
432. Липкан Г. Н., Мохорт Н. А.— В кн.: Физиологически активные вещества, 5. К., 1973, 135.
433. Липсиц Д. В., Круглякова К. Е., Постникова М. С., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1962, 145, 1, 212.
434. Липчина Л. П., Шиятая О. К., Афанасьев Г. Г., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1960, 131, 3, 667.
435. Лисевницкая Л. И., Бандюкова В. А., Шинкаренко А. Л.— Биол. науки, 1972, 11, 50.
436. Лисевницкая Л. И., Казакова А. Л., Шинкаренко А. Л. и др.— Изв. Сев.-Кавказского науч. центра высшей школы, сер. естеств. наук, 1973, 3, 73.
437. Лисевницкая Л. И., Шинкаренко А. Л., Оганесян Э. Т.— Биол. науки, 1968, 12, 50.
438. Литвиненко В. И., Максютин Н. П., Колесников Л. Г.— В кн.: Вопросы изучения и использования солодки в СССР. «Наука», М.— Л., 1966, 145.
439. Литвиненко В. И., Оболенцева Г. В.— Мед. пром. СССР, 1964, 10, 20.
440. Ловягина Е. В., Шиврина А. Н., Платонова Е. И.— Биохимия, 1958, 23, 1, 41.
441. Ломтатидзе З. Ш., Мачавариани М. З.— Сообщ. АН ГрузССР, 1974, 73, 1, 197.
442. Лукьяненко И. В.— Врач. дело, 1962, 1, 146.
443. Лях С. П., Рубан Е. Л. Микробные меланины. «Наука», М., 1972.
444. Маждраков Г. М., Помаков А. М., Братенов Б. У. Клиническая витаминология. «Медицина и физкультура», София, 1963.
445. Макаров В. А., Хаджай Я. И.— Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 4, 438.
446. Макаренко А. Ф., Киричинский Б. Р., Ройтуб Б. А., Барабой В. А.— ДАН СССР, 1968, 183, 4, 963.
447. Максимов Н. А.— Успехи соврем. биол. 1946, 22, 2, 160.
448. Максютин Н. П., Литвиненко В. И.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 7.
449. Малевич К. И.— Здравоохранение Белоруссии, 1962, 11, 33.
450. Малинковский В. В.— В кн.: Материалы совещания по витаминам из природного сырья. Куйбышев, 1964, 114.
451. Мандрик Т.— Микробиол. журн., 1953, 15, 1, 66.
452. Манойлов С. Е. Первичные механизмы биологического действия проникающей радиации. «Медицина», Л., 1968.
453. Манская С. М. Ферментативное окисление фенольных соединений. Автореф. канд. дис. М., 1949.
454. Манская С. М., Дроздова Т. В.— ДАН СССР, 1955, 112, 4, 789.
455. Манухин Б. Н. Физиология адренорецепторов. «Наука», М., 1968.
456. Манухин Б. Н.— В кн.: Тезисы докладов на симпозиумах 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 136.

457. Маркман А. Л., Ржехин В. П. Госсипол и его производные. Пищепромиздат. М., 1965.
458. Мартин Г.— В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 23.
459. Мартынова Е. Я., Глинская Л. А.— В кн.: Высшие грибы и их физиологически активные соединения. «Наука», Л., 1973, 115.
460. Марчук Р. Я., Лісункін Ю. І., Заїка Г. П.— Укр. біохім. журн., 1972, 44, 5, 629.
461. Маслова А. Ф.— Мед. радиол., 1959, 4, 12, 36.
462. Матусис И. И., Крюкова Л. В.— В кн.: Материалы 5-й научной сессии. ГНИИ витаминологии. М., 1963, 31.
463. Мачабели М. С.— Терапевт. арх., 1961, 2, 3.
464. Медведев А. И., Юкова Г. С.— В кн.: Тезисы докладов секции радиационной биохимии 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 93.
465. Медведь Л. И., Каган Ю. С., Спыну Е. И.— Журн. Всес. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1968, 13, 3, 263.
466. Медовар Б. Я. Полифенолы (витамин Р) овощных культур и показатели их биологической активности. Автореф. канд. дис. К., 1968.
467. Мейер Г., Готлиб Р. Экспериментальная фармакология как основа лекарственного лечения. М., 1940.
468. Мелимонадзе С. Н.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 203.
469. Мендель А. К.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 209.
470. Менисов А. К.— Пробл. эндокринологии, 1973, 19, 1, 84.
471. Меркулова Л. И.— Фармакол. и токсикол., 1959, 4, 12, 36.
472. Месхи А. Б.— В кн.: Тезисы докладов секции регуляторов роста растений 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 12.
473. Месхи А. Б., Джохадзе Д. И.— Физиол. растений, 1973, 20, 6, 1253.
474. Метлицкий Л. В., Озерецковская О. Л. Фитоиммунитет. «Наука», М., 1968.
475. Метлицкий Л. В., Озерецковская О. Л., Чаленко Г. И. и др.— ДАН СССР, 1965, 160, 4, 964.
476. Метлицкий Л. В., Савельева О. Н., Озерецковская О. Л. и др.— В кн.: Иммуитет и покой растений. «Наука», М., 1972, 58.
477. Милешко Л. Ф., Джемухадзе К. М., Бузун П. А.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 156.
478. Милованова Л. В.— В кн.: Труды 2-го Всесоюзного семинара по биологически активным веществам плодов и ягод. Свердловск, 1964, 36.
479. Милоградова Е. И.— ДАН СССР, 1961, 138, 4, 955.
480. Милонов П. А.— В кн.: Вопросы эксперим. и клинической радиол., 2. «Здоров'я», К., 1966, 92.
481. Мирме Х. Ю.— Уч. записки Ин-та эксперим. и клинич. медицины Эст. СССР, 1972, 2, 171.
482. Михайлов А. Н. Коллоидная химия таннидов. Гизлегпром, М.— Л., 1935.
483. Михайлович С. М.— В кн.: Сборник рефератов по радиационной медицине, 4. Медгиз, М., 1961, 201.
484. Михлин Д. М. Биохимия клеточного дыхания. Изд-во АН СССР, М., 1960.
485. Могильницкий Б. Н.— В кн.: Вопросы проницаемости кровеносных капилляров в патологии. Изд-во АМН СССР, М., 1949, 9.
486. Мозжухин А. С., Антипенко Е. Н., Михайлова Э. Г.— Тр. МОИП, 16, 1966, 95.
487. Молдавська С. І.— Педіатрія, акушерство і гінекол., 1957, 4, 57.
488. Морева Е. В.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1956, 42, 7, 42.

489. Мороз П. А.— В кн.: Физиолого-биохимические основы взаимодействия растений в фитоценозах, в. 4. «Наукова думка», К., 1973, 60.
490. Морозова Э. В., Байшев К., Кораблева Н. П.— В кн.: Тезисы докладов секции регуляторов роста растений 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 15.
491. Мурри И. К.— В кн.: Биохимия овощных культур. Сельхозгиз, М.— Л., 1961, 420.
492. Мусайо Л. Е.— В кн.: Современные проблемы радиационных исследований. «Наука», М., 1972, 322.
493. Мухин Е. Н.— ДАН СССР, 1963, 148, 6, 1405.
494. Негребецька І. В.— Укр. біохім. журн., 1973, 45, 1, 20.
495. Насачева Е. П.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 218.
496. Насачева Е. П., Керимов Ю. Б., Бикбулатова Т. Н.— Химия природных соед., 1973, 1, 108.
497. Насонов Д. Н. Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение. Изд-во АН СССР, М.— Л., 1962.
498. Насонов Д. Н., Александров В. Я. Реакция живого вещества на внешние воздействия. Изд-во АН СССР, М.— Л., 1940.
499. Науменко Е. В., Нестеренко Л. Н., Недбаева А. Д. и др.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1966, 61, 3, 64.
500. Нейфах Е. А.— ДАН СССР, 1962, 142, 6, 1405.
501. Нейфах Е. А.— В кн.: Труды 5-го Международного биохимического конгресса. Рефераты секционных сообщений, 23-44. М., 1965, 393.
502. Нейш А. С.— В кн.: Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 234.
503. Некачалова И. Я.— В кн.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни. Медгиз, Л., 1960, 222.
504. Нестерин М. Ф.— Мед. радиол. 1951, 6, 7, 83.
505. Нестеров А. И.— Клинич. мед., 1932, 10, 17-18, 793.
506. Нестерова А. А.— Эксперим. терапия и анестезиол., 1962, 3, 63.
507. Низковская О. П., Милова Н. М.— В кн.: Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. Изд-во АН СССР, М.— Л., 1961, 151.
508. Николаев Р. П., Поволоцкая К. М., Водолазская Н. А.— В кн.: Витамины в теории и практике. Пищепромиздат, М., 1953, 111.
509. Николаева Т. М.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 239.
510. Николаева Н. В., Круглякова К. Е., Киселев Н. А., Вайнштейн Б. Е., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1962, 142, 3, 713.
511. Николаева Н. В., Семенова Л. Н., Круглякова К. Е.— ДАН СССР, 1966, 169, 5, 1203.
512. Никонов Г. К.— Тр. Всесоюзного НИИ лекарственных и ароматических растений, 1959, 11, 180.
513. Никонova Т. А.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 137.
514. Новак И., Рейш И., Сендрей К. и др.— В кн.: Труды 1-го Всесоюзного съезда фармацевтов. М., 1970, 343.
515. Новотельнов Н. В., Головкина М. Т., Михалова О. К.— В кн.: Труды 3-го Всесоюзного семинара по биологически активным веществам плодов и ягод. Свердловск, 1968, 343.
516. Новотельнов Н. В., Головкина М. Т., Ставрова Э. Р.— Биол. науки, 1959, 1, 137.
517. Новотельнов Н. В., Ставрова Э. Р., Головкина М. Т.— Тр. Ин-та эксперим. и клин. медицины АН ЛатвССР, 1962, 27, 33.
518. Оболенцева Г. В.— В кн.: Тези доповідей VII з'їзду Українського фізіологічного товариства. «Наукова думка», К., 1964, 296.
519. Оболенцева Г. В., Хаджай Я. И.— В кн.: Фармакология и токсикология, I. «Здоров'я», К., 1964, 85.

520. Оболенцева Г. В., Хаджай Я. И.— В кн.: Вопросы изучения и использования солодки в СССР. «Наука», М.— Л., 1966, 163.
521. Озерецковская О. Л., Метлицкий Л. В.— В кн.: Биохимические основы защиты растений. «Наука», М., 1966, 57.
522. Ойвин В. Н., Володин В. М., Гапонюк П. Я.— Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1967, 11, 6, 53.
523. Ойвин И. А.— В кн.: Вопр. эксперим. биол. и мед., 2. Изд-во АМН СССР, М., 1952, 160.
524. Ойвин И. А.— Успехи соврем. биол., 1958, 45, 2, 168.
525. Ойвин И. А., Ойвин В. И., Юшина Г. Н.— В кн.: Материалы по патогенезу воспаления и патологии белков крови, 5. Сталинабад, 1961, 175.
526. Ойвин И. А., Шегель С. М.— В кн.: Материалы по патогенезу воспаления и патологии белков крови, 5. Сталинабад, 1961, 167.
527. Олстон Р. Е.— В кн.: Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 140.
528. Опарин А. И.— Журн. эксперим. биол. и мед., 1927, 5, 3, 246.
529. Опарин А. И., Купленская О. И.— Проблемы иммунитета культурных растений. Труды майской сессии АН СССР, 1935, 60.
530. Опарин А. И., Курсанов А. Л.— Biochem. Z., 1929, 209, 1—3, 181.
531. Орагвелидзе Н. И.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 98.
532. Орлов Р. С. Физиология гладкой мускулатуры. «Медицина», М., 1967.
533. Осинская В. О.— Биохимия, 1957, 22, 3, 537.
534. Павловский Е. Н., Талызин Ф. Ф., Эмануэль Н. М. и др.— Журн. общей биол., 1966, 27, 3, 276.
535. Паладин В. И.— Изв. Имп. Академии Наук, 1912, 6, 5, 437.
536. Паладин В. И.— В кн.: Физиология растений, изд. 8. Петроград, 1912, 202.
537. Панащенко В. А.— В кн.: Фармакология алкалоидов и гликозидов. Ташкент, ФАН, 1967, 226.
538. Панкратова Н. Ф.— Терапевт. арх., 1956, 28, 3, 53.
539. Пархоменко И. М.— Радиобиология, 1963, 3, 3, 467.
540. Пасечник И. Х.— Врач. дело, 1960, 2, 153.
541. Пасечник И. Х.— Фармакол. и токсикол., 1966, 29, 6, 735.
542. Пасторова В.— Биол. науки, 1959, 4, 74.
543. Пасхина Т. С., Гуртовенко В. М.— Вопр. мед. химии, 1972, 18, 1, 7.
544. Пасынский А. Г.— Биофизика, 1957, 2, 5, 566.
545. Пасынский А. Г.— Радиобиология, 1961, 1, 1, 3.
546. Пашкарь С. И., Ницканский С. Г.— Тр. Кишиневского с.-х. ин-та, 1969, 61, 62.
547. Пашкарь С. И., Смирнов А. М., Захарова А. А.— Агрохимия, 1969, 1, 90.
548. Пелевина И. И., Липчина Л. П.— ДАН СССР, 1961, 140, 5, 1199.
549. Перетц Л. Г.— Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол., 1950, 3, 3.
550. Перлик Э. Антикоагулянты. «Медицина», Л., 1965.
551. Перфилова Т. Н.— В кн.: Ортопедия, 3. «Здоров'я», К., 1967, 162.
552. Пиковская Р. И.— Изв. АН СССР, сер. биол., 1964, 1, 131.
553. Пикок Т. Электронные свойства ароматических и гетероциклических молекул. «Мир», М., 1969.
554. Платонов О. М.— Укр. біохім. журн., 1964, 36, 5, 697.
555. Платонов О. М., Іванюта О. М., Федуров В. В.— В кн.: Тези доповідей І-го українського біохімічного з'їзду, 1965, 305.
556. Платонов О. М., Федуров В. В.— Укр. біохім. журн., 1965, 37, 4, 589.
557. Платонова Т. А., Метлицкий Л. В.— В кн.: Иммуитет и покой растений. «Наука», М., 1972, 50.
558. Плахова Н. Б.— В кн.: Фитонциды, их роль в природе и значение для медицины. М., 1952.
559. Плахова Н. Б.— Фармакол. и токсикол.. 1954. 17. 4. 39.

560. Плисканівський В. О.— В кн.: Виноградарство і виноробство, в. 13, 1972, 48.
561. Плышевская Е. Г., Соломонова В. Г.— В кн.: Радиотоксины. Атомиздат, М., 1966, 58.
562. Подлесная А. И.— В кн.: Вопросы фармакологии и экспериментальной терапии. «Медицина», Л., 1966, 10.
563. Покровский А. А.— Вест. АМН СССР, 1964, 5, 3.
564. Полукордас Г., Ренците М., Скублицкеңе Г.— Фармакол. и токсикол., 1966, 29, 5, 594.
565. Полянская Л. Т.— ДАН СССР, 1965, 163, 4, 1025.
566. Помазанов И. А., Балуква А. А., Рачева В. Ю.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 242.
567. Попова Л. Н., Тикockая К. М., Кашеварова Л. Ф.— В кн.: Материалы 6-й научной сессии ГНИИ витаминологии. М., 1967, 44.
568. Починок В. Я.— В кн.: Фармакология и токсикология, 3. «Здоров'я», К., 1967, 231.
569. Приступа Н. А., Петрова Р. К., Шаламберидзе Т. Х.— Цитология, 1970, 12, 3, 403.
570. Продукты биосинтеза высших грибов и их использование. «Наука», М.— Л., 1966.
571. Процко Р. Ф., Голдыбан Н. П.— Физиол. и биохим. культурных растений, 1973, 5, 2, 167.
572. Процко Р. Ф., Кравец А. Ф.— Физиол. и биохим. культурных растений, 1972, 4, 2, 179.
573. Пшеничнова Н. Р., Губина Г. Я.— Науч. тр. Пермск. фармацевт. ин-та, 1967, 62, 63.
574. Пюльман Б., Пюльман А. Квантовая биохимия. «Мир», М., 1965.
575. Пятницкая Л. В., Володченко В. А., Василенко Н. М. и др.— Гигиена труда и проф. забол., 1973, 6, 54.
576. Разоренова В. А.— В кн.: Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. Медгиз, 1960, 191.
577. Райнова Л., Цонев Ив., Петков В.— и др.— Фармация (Бълг.), 1968, 18, 5, 11.
578. Райнхарт Д. ж.— В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 85.
579. Рамвелл П. В., Шеррат Г. С. А., Леонард В. Е.— Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 355.
580. Рапопорт С. Я., Громаковская М. М.— В кн.: Гисто-гематические барьеры. Изд-во АН СССР, М., 1961, 29.
581. Рзаев Н. М., Азизова Г. С., Самарская Э. В.— Изв. АН АзССР, сер. биол. наук, 1968, 5, 79.
582. Рогозкин В. Д., Федотов В. П., Чертков К. С.— В кн.: Материалы VII конференции по проблеме «Лучевая болезнь». ВМОЛ, Л., 1966, 214.
583. Родякин Н. Ф., Черняк Э. Н., Амиянц А. Г.— Тр. Туркм. НИИ кожных болезней, 1967 (1968), 8, 124.
584. Рожко Ю. Д. Ягоды и их лечебные свойства. «Здоров'я», К., 1966.
585. Розанова Л. Б., Пономарева О. А., Гусева Т. М. и др.— Сов. медицина, 1967, 1, 86.
586. Розенгарт В. И.— В кн.: Актуальные вопросы современной биохимии, 2. Химия и механизм действия ферментов. Медгиз, 1962, 47.
587. Розенгарт В. И., Шепшелевич Л. В.— Биохимия, 1962, 27, 4, 689.
588. Романцев Е. Ф. Радиация и химическая защита, изд. 2. Атомиздат, М., 1968.
589. Романцев Е. Ф., Блохина В. Д., Кашеенко Н. Н. и др. Ранние радиационно-биохимические реакции. Атомиздат, М., 1966.
590. Росин Я. А., Утевская Л. Б.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 360.

591. Росин Я. А., Утевская Л. Б., Выгодская А. Л.— В кн.: Развитие и регуляция гисто-гематических барьеров. «Наука», М., 1967.
592. Рубин В. И.— В кн.: Фармакология и токсикология, 4. «Здоров'я», К., 1968, 28.
593. Рубин Б. А. Дыхание и его роль в иммунитете растений, 19-е Тимирязевские чтения. Изд-во АН СССР, М., 1960.
594. Рубин Б. А., Арциховская Е. В.— Успехи соврем. биол., 1964, 57, 2, 317.
595. Рубин Б. А., Арциховская Е. В. Биохимия и физиология иммунитета растений. «Высшая школа», М., 1968.
596. Рубин Б. А., Арциховская Е. В., Проскурникова Т. А.— Биохимия, 1947, 12, 2, 141.
597. Рубин Б. А., Иванова Т. М., Давыдова М. А.— ДАН СССР, 1964, 158, 6, 1447.
598. Рудакова И. С.— Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 5, 579.
599. Рудакова И. С.— В кн.: Ученые записки Института фармакологии АМН СССР, 3. М., 1963, 316.
600. Рудакова И. С., Рунова М. Ф., Митрофанов В. С.— Фармакол. и токсикол., 1965, 28, 3, 314.
601. Рухадзе Э. З.— Мед. радиол., 1960, 5, 9, 85.
602. Рысс С. М. Витамины. Медгиз, Л., 1963, 301.
603. Ряховский В. В.— В кн.: Фармакология растительных и синтетических препаратов. Алма-Ата, 1968, 57.
604. Салямон Л. С.— В кн.: Фармакология патологических процессов. Медгиз, Л., 1951, 15.
605. Самойленко И. И.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1962, 54, 12, 29.
606. Самородова-Бианки Г. Б.— Физиол. растений, 1962, 9, 5, 560.
607. Самородова-Бианки Г. Б.— В кн.: Тезисы докладов 1-го Всесоюзного биохимического съезда, 3. Изд-во АН СССР, М.— Л., 1963, 25.
608. Сапежинский И. И.— Биофизика, 1968, 13, 4, 720.
609. Сапежинский И. И., Постникова С. М., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1963, 148, 5, 1207.
610. Сапежинский И. И., Силаев Ю. В.— Биофизика, 1967, 12, 1, 38.
611. Сапежинский И. И., Силаев Ю. В., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1963, 151, 3, 584.
612. Сапежинский И. И., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1960, 132, 6, 1441.
613. Сапежинский И. И., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1965, 165, 4, 845.
614. Сапожников Е. В. Пектиновые вещества плодов. «Наука», М., 1965.
615. Саприн А. Н., Ключко Э. В., Круглякова К. Е. и др.— ДАН СССР, 1966, 166, 3, 746.
616. Саприн А. Н., Миненкова Е. А., Наглер Л. Г. и др.— Биофизика, 1967, 12, 6, 1022.
617. Саратуу Л. П., Кефели В. И.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 129.
618. Сарджвеладзе Г. П.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 195.
619. Свободные радикалы в биологических системах. ИЛ, М., 1963.
620. Своллоу А. Радиационная химия органических соединений. Атомиздат, М., 1963.
621. Сейдханова Т. А.— Тр. Ин-та физиол. АН КазССР, 8, 1965, 67.
622. Сейдханова Т. А.— В кн.: Фармакология растительных и синтетических препаратов. Алма-Ата, 1968, 63.
623. Сейдханов Т. А.— В кн.: Фармакология растительных и синтетических препаратов. Алма-Ата, 1968, 66.
624. Сейдханова Т. А.— Тр. Ин-та физиол. АН КазССР, 18, 1973, 48.
625. Селенина Л. В.— В кн.: Тезисы докладов совещания по проблеме фитонцидов. Л., 1954.

626. Семенов Л. Ф. Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. «Медицина», Л., 1967.
627. Семенов Л. Ф., Авджиян М. В., Бочков Н. П. и др.—Радиобиология, 1961, 1, 6, 953.
628. Семенов Л. Ф., Прокудина Е. А.—Мед. радиол., 1957, 2, 3, 36.
629. Семенов Н. Н. О некоторых проблемах химической кинетики и реакционной способности. Изд-во АН СССР, М., 1958.
630. Семенова Л. П., Никольская Т. А., Эмануэль Н. М.—ДАН СССР, 1965, 163, 3, 774.
631. Семионеску К. И.—ДАН СССР, 1962, 143, 1, 239.
632. Сент-Дьердьи А.—Биохимия, 1937, 11, 2, 152.
633. Сент-Дьердьи А.—В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 155.
634. Сергеев П. В., Губарев Е. А.—Фармакол. и токсикол., 1965, 28, 1, 63.
635. Серова З. Я.—ДАН БССР, 1961, 5, 9, 405.
636. Сибуль И. К., Куль М. М.—В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. Медгиз. М., 1960, 54.
637. Сила В. И., Кигель Т. Б., Бондаренко О. М.—Фармацевт. журн., 1973, 4, 67.
638. Сильченко Н. А. Влияние комплекса витаминов С и Р на энергетический обмен печени при отравлении гептахлором. Автореф. канд. дис. К., 1968.
639. Симпозиум по изучению природных кумаринов (второй). Тез. докл. Л., 1970.
640. Скакун Н. П.—Бюл. эксперим. биол. и мед., 1958, 45, 4, 82.
641. Скакун Н. П., Бывшук Н. С., Лесюк И. И.—В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, 1962, 186.
642. Скакун Н. П., Верхратський Н. С., Пасічник І. Д.—В кн.: Матеріали 2-ї наукової наради з біохімії та використання вітамінів.—Вид-во АН УРСР, К., 1962, 107.
643. Сквирская Э. Б., Чепинога О. П. Практикум по нуклеопротеидам и нуклеиновым кислотам. «Высшая школа», М., 1964.
644. Скорикова Ю. Г.—В кн.: Тезисы докладов секции технической биохимии 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН 1969, 116.
645. Скорикова Ю. Г., Шафтан Э. А.—В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 228.
646. Смагин В. Г., Синепол Д. И., Чечилова В. В.—Клинич. мед., 1956, 34, 6, 52.
647. Смирнов К. В., Шатерников В. А.—ДАН СССР, 1960, 131, 4, 961.
648. Смирнова А. В., Рудакова И. С.—Лаб. дело, 1962, 2, 3, 27.
649. Смоленский В. С., Ерофеева Н. Н., Панкратова Н. Ф. и др.—В кн.: Витаминные ресурсы и их использование, 4. Изд-во АН СССР, М., 1959, 158.
650. Соколов Б., Бискинд М., Мартин У. и др.—В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 193.
651. Соколова В. Е.—Изв. АН СССР, сер. биол., 1963, 5, 707.
652. Соколова В. Е.—В кн.: Биохимия плодов и овощей. «Наука», М., 1964, 36.
653. Соколова В. Е., Звягинцева Ю. В., Казанцева Г. Н. и др.—ДАН СССР, 1967, 177, 3, 724.
654. Сондак В. А., Грачева Е. П.—В кн.: Витаминные ресурсы и их использование, 4. Изд-во АН СССР, М., 1959, 148.
655. Сперанская Е. Н.—ДАН СССР, 1950, 71, 2, 411.
656. Спилюти З. И.—В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 117.
657. Станко С. А.—ДАН СССР, 1964, 156, 6, 1232.
658. Стасенкова К. П., Склольская М. Л., Сергеева Л. Г.—

- В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ, 13. «Медицина», М., 1973, 154.
659. Стасенкова К. П., Шумская Н. И., Гринберг А. Е.— Гигиена труда и проф. забол., 1973, 6, 30.
 660. Стенлид Г., Самородова-Бианки Г.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 158.
 661. Стом Д. И.— ДАН СССР, 1969, 186, 3, 714.
 662. Стом Д. И.— С.-х. биол., 1969, 4, 1, 115.
 663. Стом Д. И., Тимофеева С. С., Колмакова Э. Ф. и др.— ДАН СССР, 1972, 205, 4, 989.
 664. Стом Д. И., Хуторянский В. А.— Физиол. и биохим. культурных растений, 1972, 4, 2, 183.
 665. Стрелин Г. С., Козлов В. В.— Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1959, 36, 2, 3.
 666. Стрелков Р. Б., Семенов Л. Ф.— Радиобиология, 1966, 6, 4, 578.
 667. Студницин А. А., Маслов П. Е.— Вестник дерматол. и венерол., 1968, 10, 79.
 668. Сударикова Л. Г.— В кн.: Витамины в эксперименте и клинике, 2, 1970, 120.
 669. Сургучева М. П., Смирнова Г. Г., Запрометов М. Н.— Физиол. растений, 1970, 17, 1, 49.
 670. Тарасова Л. С.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 377.
 671. Тарусов Б. Н. Первичные процессы лучевого поражения. Атомиздат, М., 1967.
 672. Тарусов Б. Н., Иванов И. И., Петрусеви́ч Ю. М. и др.— Тр. МОИП, 26, 1966.
 673. Тезисы докладов второго симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970.
 674. Терас Л. Э.— В кн.: Материалы 6-й сессии ГНИИ витаминологии. М., 1967, 56.
 675. Тер-Вартанян Л. С. Кинетика и механизм ингибирования *n*-пропилгаллатом реакции ферментативного восстановления пирувата натрия. Автореф. канд. дис. М., 1965.
 676. Теренин А. Н. Фотохимия красителей. Изд-во АН СССР, М., 1947.
 677. Теренин А. Н.— Успехи физ. наук, 1951, 43, 3, 347.
 678. Теренин А. И. Фотоника молекул красителей. «Наука», Л., 1967.
 679. Тикоцкая К. М.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1958, 45, 4, 32.
 680. Тикоцкая К. М., Попова Л. Н.— Вопр. питания, 1963, 22, 4, 71.
 681. Тодоров В., Умев И.— Науч. тр. на высш. мед. институт, 41, 4. София, 1962, 91.
 682. Токня Б. П. Фитонциды. Изд-во АМН СССР, М., 1948.
 683. Томсон Р. X.— В кн.: Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 9.
 684. Тоуэрс Г. X. Н.— В кн.: Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 200.
 685. Траскунова Н. В.— В кн.: Вопросы радиобиологии, 4. Изд-во ЦНИИРР, Л., 1961, 371.
 686. Трахтенберг Д. М., Бирлова Л. В., Блинов Н. О. и др.— Антибиотики, 1962, 7, 9, 776.
 687. Трибунская А. Я.— В кн.: Труды 2-го Всесоюзного семинара по биологически активным веществам плодов и ягод. Свердловск, 1964, 128.
 688. Триумфова Л. Н.— Врач. дело, 1957, 8, 817.
 689. Триумфова Л. Н., Фетисова Т. В., Цномик В. А.— В кн.: Действие ионизирующих излучений на животный организм. Медгиз УССР. К., 1960, 169.
 690. Туныянц Л. Я.— ДАН УзССР, 1969, 10, 48.

691. Турецкая Р. Х., Кефели В. И.— Физиол. растений, 1963, 10, 1, 98.
692. Турецкая Р. Х., Кефели В. И., Саидова С. А.— Физиол. растений, 1969, 16, 5, 825.
693. Турова А. Д. Лекарственные растения СССР и их применение. «Медицина», М., 1967.
694. Турро Н. Молекулярная фотохимия. «Мир», М., 1967.
695. Угрехелидзе Д. Ш., Дурмишидзе С. В., Рухадзе Ш. М.— ДАН СССР, 1972, 206, 3, 747.
696. Уждавини Э. Р., Астефьева И. К., Мамаева А. А.— Гигиена труда и проф. забол., 1974, 2, 58.
697. Уотерс У. Механизм окисления органических соединений. «Мир», М., 1966.
698. Утевский А. М.— Проблемы эндокринологии, 1955, 1, 1, 19.
699. Утевский А. М.— В кн.: Адреналин и норадреналин. «Наука», М., 1964, 8.
700. Утевский А. М.— В кн.: Проблемы нейрогуморальной регуляции. «Наука», М., 1966, 93.
701. Утевский А. М.— В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. «Наука», М., 1969, 5.
702. Утевский А. М., Бутом М. Л.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1940, 9, 4, 218.
703. Уэбб Л. Ингибиторы ферментов и метаболизма. «Мир», М., 1966.
704. Федорова Г. А., Девятнин В. А.— В кн.: Труды Всесоюзного НИИ витаминного института, 6. М., 1959, 251.
705. Федуров В. В. Превращения некоторых растительных полифенолов в организме животных и их роль в усвоении витамина С. Автореф. канд. дис. К., 1966.
706. Федуров В. В. — В кн.: Тезисы докладов секции «Химия, обмен и функции витаминов» 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 101.
707. Федуров В. В., Барабой В. А., Кокаровцева М. Д.— Физиол. журн., 1971, 2, 261.
708. Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968.
709. Фефилова Е. П. Пигменты микроорганизмов. «Наука», М., 1974.
710. Филиппов А. М., Бокучава М. А., Князева А. М.— В кн.: Тезисы докладов секции технической биохимии 2-го Всесоюзного биохимического съезда. Ташкент, ФАН, 1969, 45.
711. Фетисова Т. В.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 75.
712. Фрадкин Г. Е.— В кн.: Химическая защита от ионизирующих излучений. Атомиздат, М., 1960, 93.
713. Франкфурт О. С., Липчина Л. П., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1963, 153, 3, 699.
714. Фрейденберг К.— В кн.: Биохимические методы анализа растений. ИЛ, М., 1960, 520.
715. Хаджай Я. И.— В кн.: Тези доповідей XII з'їзду Українського фізіологічного товариства. «Наукова думка», К., 1964, 454.
716. Хаджай Я. И.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 137.
717. Хаджай Я. И.— В кн.: Второй симпозиум по изучению природных кумаринов, Л., 1970, 80.
718. Хаджай Я. И., Видюкова А. И., Оболенцева Г. В.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 138.
719. Хаджай Я. И., Королев В. Ф.— Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 1, 71.
720. Хаджай Я. И., Кузнецова В. Ф.— Фармацевт. журн., 1965, 3, 66.

721. Хаджай Я. И., Оболенцева Г. В.— Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 4, 450.
722. Хаджай Я. И., Оболенцева Г. В.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 365.
723. Хаджай Я. И., Оболенцева Г. В., Литвиненко В. И., Максютин Н. П.— В кн.: Физиологически активные вещества. «Наукова думка», К., 1966, 3.
724. Хаджай Я. И., Оболенцева Г. В., Сердюк А. Д.— Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 4, 451.
725. Хаджиева И.— Трансп. мед. вести (Бълг.), 1970, 15, 4, 22.
726. Хазарадзе Р. Е., Пакелиани М. М.— В кн.: Сборник трудов НИИ санитарии и гигиены ГрузССР, 1972, 9, 61.
727. Халматов Х. Х.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 139.
728. Харборн Дж. Б.— В кн.: Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 109.
729. Харборн Дж. Б., Симмондс Н. У.— В кн.: Биохимия фенольных соединений. «Мир», М., 1968, 70.
730. Харебава Л. М.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 268.
731. Харебава Л. М., Мелимонадзе С. М.— В кн.: Биохимия и прогрессивная технология чайного производства. «Наука», М., 1966, 263.
732. Харитоненков И. Г.— Биофизика, 1967, 12, 2, 224.
733. Харитоненков И. Г., Демин В. В., Калмансон А. Э.— ДАН СССР, 1966, 170, 1, 209.
734. Хаятин В. М.— Физиол. журн. СССР, 1958, 44, 7, 645.
735. Хелемский М. З., Пельц М. Л., Соколова В. Е.— В кн.: Труды ВНИИ сахарной промышленности, 14, 1968, 39.
736. Хемфрис С.— В кн.: Биогенез природных соединений. «Мир», М., 1965, 530.
737. Хомицкая Л. Ф.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 47.
738. Хомицкая Л. Ф. Влияние комплексного препарата витаминов С и Р (галаскорбина) на функцию щитовидной железы. Автореф. канд. дис. К., 1964.
739. Хочолава И. А. Технология черного чая. Пищепромиздат, М., 1947.
740. Цейтина А. Я.— В кн.: Материалы 5-й научной сессии ГНИИ витаминологии. М., 1963, 45.
741. Цейтина А. Я., Лапина С. А.— Вопр. питания, 1964, 23, 1, 67.
742. Цюмик В. А.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 85.
743. Чага и ее лечебное применение. Медгиз, Л., 1959.
744. Чайлахян М. Х.— В кн.: Гиббереллины и их действие на растения. Изд-во АН СССР, М., 1963, 7.
745. Чайлахян М. Х. Гиббереллины растений. Изд-во АН СССР, М., 1963.
746. Чеботарева В. Д.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 253.
747. Ченг Э., Йодер Л., Стори Ч. и др.— В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 33.
748. Черныгина Т. Б.— В кн.: Успехи микробиологии, 9. «Наука», М., 1974, 183.
749. Четвериков А. Г., Калмансон А. Э., Харитоненков И. Г., Блюменфельд Л. А.— Биофизика, 1964, 9, 1, 18.
750. Чигрин В. В., Розум Л. В., Запрометов М. Н.— Физиол. растений, 1973, 20, 5, 942.
751. Чистякова В. Г.— Клинич. мед., 1965, 43, 3, 68.
752. Чумбалов Т. К.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 27.
753. Чумбалов Т. К.— В кн.: Химия и химическая технология, 1. «Наука», Алма-Ата, 1970, 150.

754. Чунакова Е. П., Простяков К. М., Кондратьева А. П.—
Вопр. питания, 1968, 27, 6, 25.
755. Шамрай Е. Ф. Химическое взаимодействие и биологическая взаимосвязь аскорбиновой кислоты и некоторых полифенолов. Автореф. докт. дис. К., 1952.
756. Шамрай Е. Ф.— В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Медгиз УССР, К., 1962, 7.
757. Шамрай Е. Ф.— В кн.: Материалы симпозиума по биофлавоноидам (витамины Р). М., 1964, 2.
758. Шамрай Е. Ф.— В кн.: Материалы 16-й научной сессии института питания АМН СССР, 1. М., 1966, 74.
759. Шамрай Е. Ф., Верхратский Н. С., Кузьминская У. А. и др.—Вопр. мед. химии, 1958, 4, 2, 120.
760. Шамрай Е. Ф., Гуде З. Ж.—Укр. біохім. журн., 1952, 24, 1, 102.
761. Шамрай Е. Ф., Дзюбко Н. Я., Баран Л. А. и др.—Радиобиология, 1968, 8, 3, 382.
762. Шамрай Е. Ф., Запрометов М. Н.—Биохимия, 1964, 29, 6, 697.
763. Шамрай Е. Ф., Иванюта О. М.—Врач. дело, 1963, 3, 29.
764. Шамрай Е. Ф., Кокаровцева М. Д.—Укр. біохім. журн., 1967, 39, 6, 645.
765. Шамрай Е. Ф., Лыгина Т. И., Слободянюк М. И.—Врач. дело, 1966, 5, 80.
766. Шамрай Е. Ф., Медовар Б. Я.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 399.
767. Шамрай Е. Ф., Райхман Л. М.—Укр. біохім. журн., 1963, 35, 3, 385.
768. Шамрай Е. Ф., Федуров В. В.—Укр. біохім. журн., 1967, 39, 1, 83.
769. Шамрай Е. Ф., Федуров В. В.—Успехи соврем. биол., 1968, 65, 2, 186.
770. Шапиро Д. К., Шестюк И. И., Тихоновская Л. С.— В кн.: Труды 2-го Всесоюзного семинара по биологически активным веществам плодов и ягод. Свердловск, 1964, 78.
771. Шапошников О. К.—Вестн. венерол., 1955, 3, 29.
772. Шарашидзе К. Ш., Чакветадзе Д. И.— В кн.: Сборник трудов института санитарии и гигиены МЗ ГрузССР. Тбилиси, 1960, 326.
773. Шастин Р. Н., Пономаренко Л. Н.— В кн.: Вопросы энзимопатологии. «Медицина», М., 1964, 39.
774. Шевченко О. В.—Фізіол. журнал, 1962, 8, 3, 416.
775. Шехонин В. П.— В кн.: Вопросы проницаемости кровеносных капилляров в патологии. Изд-во АМН СССР, М., 1949, 19, 31.
776. Шиврина А. Н. Биологически активные вещества высших грибов. «Наука», М., 1965.
777. Шиврина А. Н.— В кн.: Продукты биосинтеза высших грибов и их использование. «Наука», М.—Л., 1966, 49.
778. Шиврина А. Н., Ловягина Е. В., Платонова Е. Г.— В кн.: Чага и ее лечебное применение. Медгиз, Л., 1959, 72.
779. Шилов П. И., Яковлев Т. Н. Основы клинической витаминологии. «Медицина», М., 1964.
780. Шинкаренко А. Л., Лисевецкая Л. И., Геращенко Г. И.— В кн.: Тезисы докладов 2-го симпозиума по фенольным соединениям. Алма-Ата, 1970, 139.
781. Шмидт О.— В кн.: Биохимические методы анализа растений. ИЛ, М., 1960, 539.
782. Шнайдман Л. О., Кущинская И. Н.—Мед. пром. СССР, 1965, 2, 14.
783. Шнырева Е. В., Аяпбергенов Е. К.— В кн.: Вопросы онкологии и радиологии. Алма-Ата, 1962, 174.
784. Штенберг А. И., Шиллингер Ю. И., Шевченко М. Г.

- Добавки к пищевым продуктам (гигиенические требования и нормирование). «Медицина», М., 1969.
785. Штерн Л. С.— В кн.: Развитие и регуляция гисто-гематических барьеров. «Наука», М., 1967, 3.
 786. Штерн Л. С.— В кн.: Гисто-гематические барьеры. Изд-во АН СССР, М., 1961, 7.
 787. Штерн Л. С., Раппопорт С. Я., Грамаковская М. И. и др.— Биофизика, 1957, 2, 2, 188.
 788. Шуберт В. Д. Биохимия лигнина. «Лесная промышл.», М., 1968.
 789. Шуляківська Т. О.— Укр. біохім. журн., 1965, 37, 6, 902.
 790. Элленгорн Я. Е., Гикашвили Е. Г.— ДАН СССР, 1948, 59, 6, 1209.
 791. Эмануэль Н. М.— В кн.: Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов. Медгиз, М., 1962, 22.
 792. Эмануэль Н. М.— В кн.: Первичные механизмы биологического действия ионизирующих излучений. Изд-во АН СССР, М., 1963, 73.
 793. Эмануэль Н. М.— В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции. «Наука», М., 1968, 311.
 794. Эмануэль Н. М., Бурлакова Е. Б., Круглякова К. Е. и др.— Изв. АН СССР, сер. биол., 1966, 2, 183.
 795. Эмануэль Н. М., Вартанян Л. С., Пелевина И. И.— В кн.: Тезисы докладов I-го Всесоюзного биохимического съезда, 1. Изд-во АН СССР, М., 1963, 70.
 796. Эмануэль Н. М., Горбачева Л. Б., Соколова Н. С.— ДАН СССР, 1960, 134, 6, 1475.
 797. Эмануэль Н. М., Кнорре Д. Г. Курс химической кинетики. «Высшая школа», М., 1962.
 798. Эмануэль Н. М., Кнорре Д. Г., Ляковская Ю. Н. и др.— Мясная индустрия, 1955, 6, 47.
 799. Эмануэль Н. М., Круглякова К. Е., Захарова Н. А. и др.— ДАН СССР, 1960, 131, 6, 1451.
 800. Эмануэль Н. М., Липатова Т. Э.— ДАН СССР, 1960, 130, 1, 221.
 801. Эмануэль Н. М., Липчина Л. П.— ДАН СССР, 1958, 121, 1, 141.
 802. Эмануэль Н. М., Липчина Л. П.— ДАН СССР, 1959, 125, 5, 1143.
 803. Эмануэль Н. М., Липчина Л. П., Пелевина И. И.— ДАН СССР, 1959, 125, 2, 411.
 804. Эмануэль Н. М., Липчина Л. П., Пелевина И. И. и др.— ДАН СССР, 1959, 124, 5, 1157.
 805. Эмануэль Н. М., Ляковская Ю. И. Торможение процессов окисления жиров. Пищепромиздат, М., 1964.
 806. Эмануэль Н. М., Нейфах Е. А.— ДАН СССР, 1960, 130, 2, 453.
 807. Эмануэль Н. М., Саприн А. Н., Шуляковская Т. С. и др.— ДАН СССР, 1973, 209, 6, 1449.
 808. Энгельгардт В. А., Букин В. Н.— Биохимия, 1937, 11, 2, 274.
 809. Юкова Г. С. Модификация процессов естественного мутагенеза под действием фенольных соединений (пропилгаллат, натрийгаллат, пирогаллол). Автореф. канд. дис. М., 1968.
 810. Юменс Дж.— В кн.: Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ, М., 1957, 149.
 811. Юркова И. В., Павловский Е. Н., Талызин Ф. Ф., Эмануэль Н. М.— ДАН СССР, 1962, 146, 4, 975.
 812. Юсин В. А.— В кн.: Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции патофизиологов. К., 1956, 424.
 813. Юсипов В. С.— Мед. радиол., 1959, 4, 9, 78.
 814. Яска В.— Изв. АН Эст ССР, сер. биол., 1971, 20, 1, 62.
 815. Янковская-Сизенко Т. С. Новые пути в лечении злокачественных новообразований. «Наукова думка», К., 1964.
 816. Adams M., Blois M. S., Sands R. H.— J. Chem. Phys., 1958, 28, 5, 774.

817. Adams S. S., Hebborn P., Nickolson I. S.—J. Pharmacy and Pharmacol., 1968, 20, 4, 305.
818. Ader J. L., Ton That H., Durand D.—Rev. med. Toulouse, 1972, 8, 10, 901.
819. Agati G., Comino E., Tettoni E.—Quad. radiol., 1961, 26, 4, 461.
820. Agosti G., Birkinshaw J. H., Chaplen P.—Biochem. J., 1962, 85, 3, 528.
821. Agostino D., Clifton E. E.—Thrombos. et diathes. haemorrh., 1967, 18, 3-4, 797.
822. Ahlquist R. P.—J. Pharmac. Sci., 1966, 55, 4, 359.
823. Ahmadjan V., Reynolds J. T.—Science, 1961, 133, 2454, 700.
824. Alberghina F. A. M.—Life Sci., 1964, 3, 1, 49.
825. Albo J. - P., Clouteau J.—Bull. soc. franç. physiol. végét., 1967, 13, 4, 349.
826. Alexandrov K., Frayssinet C.—J. Nat. Cancer Inst., 1973, 51, 3, 1067.
827. Allen P. J.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1972, 69, 12, 3497.
828. Allen J. R., Engblom I. F.—Food and Cosmet. Toxicol., 1972, 10, 6, 769.
829. Allen S. C., De Eds F.—J. Amer. Oil Chem. Soc., 1951, 28, 7, 304.
830. Ali R., Agurcola S. C.—Indian J. Biochem., 1965, 2, 4, 271.
831. Alonso S., Hansing C. E., Rowe G. G.—Arch. intern. pharmacodyn. et ther., 1973, 206, 2, 299.
832. Alton H., Goodall M. C.—Biochem. Pharmacol., 1969, 18, 6, 1373.
833. Alvarado F.—BBA, 1967, 135, 3, 483.
834. Ambrose A. M., De Eds F.—J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1947, 90, 3, 359.
835. Ambrose A. M., Plotnikoff N. P.—Federat. Proc., 1956, 15, 1, 393.
836. Ambrose A. M., Robbins D. J., De Eds F.—J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1952, 41, 3, 119.
837. Andersen A. A., Berry J. A.—Science, 1947, 106, 644.
838. Andersen R. A., Lowe R., Vaughn T. A.—Phytochemistry, 1969, 8, 11, 2139.
839. Anderson A. B.—BBA, 1961, 54, 1, 110.
840. Anselmi E., Jordana R., Larraide J.—Rev. esp. fisiol., 1970, 26, 4, 325.
841. Armentano L.—Z. Klin. Med., 1936, 129, 685.
842. Armentano L.—Z. ges. exptl. Med., 1938, 102, 3, 219.
843. Armentano L., Bensath A., Beres T., Ruzsnyak S., Scent-Györgyi A.—Dtsch. med. Wochenschrift, 1936, 62, 1325.
844. Armitage R., Bayliss G. S., Gramshaw J. B. et al.—J. Chem. Soc., 1961, 5, 1842.
845. Armstrong M. D., McMillan A., Shaw K. N. F.—BBA, 1957, 25, 422.
846. Arons J., Freeman J., Weintraub S.—Brit. J. Radiol., 1954, 27, 324, 696.
847. Arrigo R. R.—Boll. soc. ital. biol. sperm., 1972 (1973), 48, 23, 1058.
848. Arrigo R. B., Scoto G. M.—Farmaco. Ed. sci., 1973, 28, 6, 478.
849. Artico M.—Farmaco. Ed. sci., 1972, 27, 8, 683.
850. Arturson G., Jonsson C. E.—Bibb. anat., 1973, 12, 465.
851. Ashley J. N., Reistrick H.—Biochem. J., 1938, 32, 3, 449.
852. Atkinson P. W., Brown W. V., Gilby A. R.—Insect. Biochem., 1973, 3, 9, 103.
853. Attridge T. H., Stewart G. R., Smith H.—FEBS Lett., 1971, 17, 1, 84.
854. Axelrod J.—Science, 1957, 126, 400.

855. Axelrod J.— *Physiol. Revs*, 1959, **39**, 4, 751.
856. Axelrod J.— *Pharmacol. Revs*, 1966, **18**, 1, 195.
857. Axelrod J., Laroche M.- J.— *Science*, 1959, **130**, 3378, 800.
858. Axelrod J., Tomchick R.— *JBCh*, 1938, **233**, 3, 702.
859. Axelrod J., Weissbach H.— *Science*, 1960, **131**, 1312.
860. Bacq Z. M.— *Arch. intern. physiol.*, 1936, **42**, 3, 340.
861. Bacq Z. M. Chemical protection against ionizing radiation. Springfield, 1965.
862. Bacq Z. M., Gosselin L., Dresse A. et al.— *Science*, 1959, **130**, 3373, 453.
863. Bacq Z. M., Hervé A.— *J. physiol. (France)*, 1949, **41**, 1, 124.
864. Badamy A. A. B., White A. E., Lathe G. H.— *Biochem. J.*, 1969, **113**, 2, 307.
865. Baeckeland E., Lecomte J.— *SB*, 1968, **162**, 4, 1004.
866. Baker B. R., Wood W. F.— *J. Med. Chem.*, 1967, **10**, 6, 1101.
867. Baldessarini R. J., Greiner E.— *Biochem. Pharmacol.*, 1973, **22**, 2, 247.
868. Baldwin B. C., Robinson D., Williams R. T.— *Biochem. J.*, 1958, **68**, 22P.
869. Ban Th. A., Lehmann H. E., Klinger A.— *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. and Toxicol.*, 1973, **7**, 1, 44.
870. Bandoni A. L., Mendiondo M. E., Rondina R. V. D. et al.— *Lloydia*, 1972, **35**, 1, 69.
871. Banerjee S., Belavady B., Mukherjee A. K.— *EBM*, 1953, **83**, 1, 133.
872. Banna N. R., Jabbur S. J.— *Neuropharmacology*, 1972, **11**, 4, 565.
873. Baran T., Grigoresco E. M., Selmicu L. et al.— *Rev. med.-chir.*, 1973, **77**, 1, 111.
874. Bariana D. S.— *J. Med. Chem.*, 1969, **12**, 5, 927.
875. Barness L. A., Mellman W. J., Tedesco Th. et al.— *Clin. Chem.*, 1963, **9**, 5, 600.
876. Barth G., Graebner H.— *Strahlentherapie*, 1961, **115**, 2, 310.
877. Barth G., Graebner H., Weise H.— *J.— Strahlentherapie*, 1965, **128**, 1, 136.
878. Bartlett G. R.— *J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1948, **93**, 3, 329.
879. Bass W. B., Keasling H. H., Schueler F. W.— *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, 1950, **98**, 1, 3.
880. Bastin M.— *Canad. J. Biochem.*, 1968, **46**, 11, 1339.
881. Basu R. N., Bose T. K., Roy B. N. et al.— *Physiol. [plantarum]*, 1969, **22**, 4, 649.
882. Bate-Smith E. C.— *Adv. Food. Res.*, 1954, **5**, 261.
883. Bate-Smith E. C.— In: *The pharmacology of plant phenolics* (ed. by J. W. Fairbairn.). Acad. Press, 1959, 133.
884. Bate-Smith E. C.— *J. Linnean soc. L.*, 1962, **58**, 95.
885. Baumann E.— *Pfluger's Arch.*, 1876, **12**, 63—39; **13**, 285.
886. Baumann E.— *Berichte*, 1876, **9**, 54.
887. Beaser S., Rudy A., Seligman A.— *Arch. Intern. Med.*, 1944, **73**, 1, 18.
888. Becker F. F., Cornwall C. C.— *Exptl. and Molec. Pathol.*, 1971, **14**, 1, 103.
889. Beiler J., Brendel R., Graff M. et al.— *Arch. Biochem.*, 1950, **26**, 1, 72.
890. Beiler J., Martin G.— *JBCh*, 1947, **171**, 2, 507.
891. Beiler J., Martin G.— *JBCh*, 1948, **174**, 1, 31.
892. Beiler J., Martin G.— *JBCh*, 1951, **192**, 2, 831.
893. Bell A. A.— *Phytopathology*, 1967, **57**, 7, 759.
894. Bell R. G., Galdwell P. T.— *Biochemistry*, 1973, **12**, 9, 1759.
895. Bendz G.— *Physiol. plantarum*, 1956, **9**, 2, 243.
896. Bensath A., Rusznyak S., Szent-Györgyi A.— *Nature*, 1936, **138**, 798.

897. Bensath A., Rusznyak S., Szent-Györgyi A.— *Nature*, 1937, **139**, 326.
898. Bensath A., Szent-Györgyi A.— *Nature*, 1937, **140**, 426.
899. Benson W. M.— *EBM*, 1948, **68**, 2, 598.
900. Berger J., Marusich W. L.— Патент США, кл. 424-181 (A61k 21600), № 3662063, заявл. 24.IV 1969, опубл. 3. V 1972.
901. Berry D. R., Philipps G. R., Olson R. E.— *Biochem. Pharmacol.*, 1971, **20**, 4, 853.
902. Bevilacqua R., Baccichetti F., Musajo L.— *Ital. J. Biochem.*, 1973 (1974), **22**, 4, 160.
903. Bevilacqua R., Bordin F.— *Photochem. and Photobiol.*, 1973, **17**, 3, 191.
904. Bhargava U. C., Westfall B. A.— *EBM*, 1969, **132**, 2, 754.
905. Bhargava U. C., Westfall B. A., Siehr D. J.— *J. Pharmac. Sci.*, 1968, **17**, 10, 1728.
906. Bhaskaran R.— *Indian J. Exp. Biol.*, 1973, **11**, 3, 254.
907. Bhaskaran R., Natarajan C.— *Lab. J. Sci. and Technol.*, 1972, **1310**, 3-4, 163.
908. Bhattacharyya P. K., Shukla O. P., Dhavalikar R. S. et al.— *Sci. and Cult.*, 1968, **34**, 9, 17.
909. Biggers J. D.— In: *The pharmacology of plant phenolics*. Acad. Press, 1959, 51.
910. Blank F., Suter R.— *Experientia*, 1948, **4**, 72.
911. Blank G. E., Sondheimer E.— *Phytochemistry*, 1969, **8**, 5, 823.
912. Bisele J. Mitotic poisons and cancer problem. Amsterdam, 1958.
913. Blatrix C., Charonhat S., Tillement P. et al.— *Rev. franç. études clin. et biol.*, 1958, **13**, 10, 984.
914. Blois S.— *J. Chem. phys.*, 1955, **23**, 7, 1351.
915. Blois M. S., Zahlan A. B., Maling J. E.— *Biophys. J.*, 1964, **4**, 6, 471.
916. Blom B., von der Mühl M.— *Int. Z. Vitaminforsch.*, 1967, **37**, 2, 156.
917. Blum H. F. Photodynamic action and diseases caused by light. N. Y., Reinhold Publ., Co., 1941.
918. Blumenberg F. W., Enneker C., Kessler F. J.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1960, **10**, 223.
919. Boag J. W.— В кн.: *Радиационные эффекты в физике, химии и биологии*. Атомиздат, М., 1965, 226.
920. Bocks Sh. M., Brown B. R., Todd A. J.— *Proc. Roy. Soc.*, 1962, **117**.
921. Bodi T., Weiss B.— *Am. J. Gastroenterol.*, 1960, **34**, 4, 402.
922. Boehm G.— *Verhandl. ver. Schweiz. physiol.*, 1942, **21**, 3.
923. Boeryd B., Hagwar B.— *Acta pathol. et microbiol. scand.*, 1972, **A80**, 3, 303.
924. Böhm K.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1956, **6**, 1, 38.
925. Böhm K.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1959, **9**, 8, 500.
926. Böhm K.— *Die Flavonoide*. Mitt. 1—8. *Arzneimittel-Forsch.*, 1959, **9**, 9, 539; **10**, 647; **12**, 778; 1960, **10**, 1, 54; **2**, 139; **3**, 188; **6**, 468; **8**, 547.
927. Bohr D. F., McIvor B. C., Rinehard J. F.— *J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1949, **97**, 2, 243.
928. Bonacina F., Galliani G., Pacchiano F.— *Farmaco. Ed. prat.*, 1973, **28**, 8, 428.
929. Bonfante A.— *Boll. chim. farmac.*, 1953, **92**, 1, 20.
930. Booth A. N., Emerson O. H., Jones F. T. et al.— *JBCh*, 1957, **229**, 2, 3014.
931. Booth A., Jones E., De Eds F.— *JBCh*, 1958, **230**, 2, 661.
932. Booth A. N., Masri M. S., Robbins D. J. et al.— *JBCh*, 1959, **234**, 3014.
933. Booth A., Murray C., Jones F. et al.— *Federat. Proc.*, 1955, **14**, 1, 1, 321.

934. Booth A., Murray C., Jones F. et al.—JBCh, 1956, 223, 1, 251.
935. Borcsök E., Földi K., Györi L., Zoltan O. T. Földi M.—J. Pharmacy and Pharmacol., 1970, 22, 1, 70.
936. Bordin F., Baccichetti F., Musajo O.—Experientia, 1972, 28, 2, 148.
937. Bordin F., Baccichetti F., Musajo L.—Experientia, 1974, 30, 1, 29.
938. Borg D. C.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1965, 53, 3, 633.
939. Borowski B.—Planta medica, 1970, 8, 1, 95.
940. Boscher J.—AS, 1969, D268, 24, 2886.
941. Boser H.—Planta medica, 1961, 9, 4, 456.
942. Bourne G. H.—Nature, 1943, 152, 659.
943. Boutibonnes P., Jacquet J.—Rev. immunol., 1972, 36, 3, 85.
944. Boutwell R. K.—In: Phenolic compounds and metabolic regulation (ed. by B. J. Finkle and V. C. Runeckles). N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1967, 120.
945. Boyard P.—Ann. anesthesiol. franç., 1965, 6, 2, 223.
946. Brand J. M., Blum M. S., Fales H. M. et al.—J. Insect. Physiol., 1973, 19, 2, 369.
947. Branan A. L.—Fool Prod. Develop., 1973, 7, 3, 78.
948. Brdicka R.—Collect. Czechosl. chem. commun., 1933, 5, 112.
949. Bredbury R. B., White D. E.—J. chem. soc., 1951, 3447.
950. Breed W. P. M., Hoff J. P. van, Haanen C.—Acta med. scand., 1969, 188, 4, 283.
951. Brichzy W., Graebner H., Barth G.—Strahlentherapie, 1962, 117, 2, 265.
952. Brinkman R., Lamberts H. B.—Radiat. Res., 1958, 9, 1, 95.
953. Brouns F. E., Brouns D. A. The chemistry of lignin. N. Y., Acad. Press, 1960.
954. Brown B. R.—In: Oxidative coupling of Phenols (ed by W. J. Taylor, A. R. Battersby). N. Y., Marcel Dekker inc., 1967, 167.
955. Brown J. M.—Cancer Res., 1973, 33, 6, 1217.
956. Brown R. A., West C. B.—J. Pharmacy and Pharmacol., 1965, 17, 2, 119.
957. Brozovic M., Gurd L. J.—Brit. J. Haematol., 1973, 24, 5, 579.
958. Bruckner V., Szent-Györgyi A.—Nature, 1936, 138, 1057.
959. Brule G., Eckhardt S. J., Hall T. C. et al. Drug therapy of cancer. Geneva, 1973, 163 p.
960. Bruzzese T., Gola A., Riva M.—Farmaco. Ed. sci., 1973, 28, 2, 121.
961. Brückner V.—Strahlentherapie, 1973, 145, 6, 731.
962. Bucklev A. R., Chakravarti A., Burge W. R., Thomas V. M. et al.—J. Agr. and Food Chem., 1972, 20, 2, 431.
963. Buckler J. W., Adams S. S.—Med. Proc., 1968, 14, 24, 574.
964. Bujard E.—Chemotherapy, 1962, 2, 3-4, 131.
965. Bullough W. S.—Biol. Revs, 1952, 27, 2, 133.
966. Bullough W. S.—Biol. Revs, 1962, 37, 3, 307.
967. Bu'Lock J. D., Smith H. G.—Experientia, 1961, 27, 12, 553.
968. Burba J. V., Becking G. C.—Arch. intern. pharmacodyn. et therap., 1969, 180, 2, 323.
969. Burges A., Hurst H. M., Walkden S. B. et al. —Nature, 1963, 199, 4894, 692.
970. Burlina A., Fantin J.—Riv. anat. pathol. oncol., 1965, 27, 5-6, 580.
971. Buskirk J. J. van, Kirsch W. M.—Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1973, 52, 2, 562.
972. Buu-Hoi N. P.—In: IX-th Congress Intern. of Radiol., 1961, 1, 149.
973. Cantarelli G., Panelli M.—Boll. chim. farmac., 1962, 12, 792.
974. Caporale G., Musajo L., Rodighiero G. et al.—Experientia, 1967, 23, 12, 985.
975. Carile L.—Clin. therap., 1968, 45, 5, 445.

976. Carpenedo F., Bortington C., Brum H. et al.—*Biochem. Pharmacol.*, 1969, 18, 6, 1495.
977. Carrera G., Mitjavila S., Derache R.—*AS*, 1973, D276, 2, 239.
978. Carson R. S., Frisch A. W.—*J. Bacteriol.*, 1953, 66, 5, 572.
979. Carter S. B., Franklin T. J., Jones D. F. et al.—*Nature*, 1969, 223, 5208, 848.
980. Carter D. M., Mac Macken M. de L. V., Condit E. S.—*J. Investig. Dermatol.*, 1973, 60, 5, 270.
981. Casagrande C., Juvenizzi A., Ferrini M. et al.—*Farmaco. Ed. scient.*, 1968, 23, 12, 1149.
982. Cate J. W. ten, Haeringen N. J. van, Gerritsen J. et al.—*Clin. Chem.*, 1973, 19, 1, 31.
983. Cauvenberge H. von, Franchimont P.—*Therapeutique*, 1969, 45, 2, 147.
984. Chambers R., Zweifach B. W.—*Physiol. Revs.*, 1947, 27, 436.
985. Champagnat P., Gourgand M., Beysserie L. et al.—*Bull. soc. franç. physiol. végét.*, 1961, 7, 2, 84.
986. Chandra P., Biswas R. K., Dall'Acqua F. et al.—*Biophysik*, 1973, 9, 2, 113.
987. Chandra P., Marciani S., Dall'Acqua F. et al.—*FEBS Lett.*, 1973, 35, 2, 243.
988. Chang Ching-fun, Suzuki A., Kumai S. et al.—*Agric. and Biol. Chem.*, 1969, 33, 3, 398.
989. Chapman W. H., Sipe C. R., Eltzholtz D. C. et al.—*Radiology*, 1950, 55, 5, 865.
990. Chan Thonh Thuy, Haley Th. J.—*J. Pharmac. Sci.*, 1969, 58, 5, 621.
991. Chen C.—*L.—Phytochemistry*, 1970, 9, 5, 1149.
992. Chen Fa-Ching, Lin Yuh-Meei, Liang Chi-Ming.—*Phytochemistry*, 1974, 13, 1, 276.
993. Chevremont M.—*Semaine Hopitaux. pathol. et biol.*, 1961, 9, 7-8, 973.
994. Chevremont M.—*Chemotherapy*, 1961, 2, 3-4, 191.
995. Chiancone F. M., Carrara G.—*Farmaco. Sci. e techn.*, 1947, 2, 498.
996. Clargatsas S. G., Karemyllis T.—*Biochem. Pharm.*, 1968, 17, 8, 1489.
997. Clark W. G.—*EBM*, 1948, 69, 1, 97.
998. Clark W. G., Geissman T. A.—*J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1949, 95, 3, 363.
999. Clark W. G., MacKay E. M.—*J. Amer. Med. Assoc.*, 1950, 143, 16, 1411.
1000. Clark W. G., MacKay E. M., Jordan A. B.—*J. Allergy*, 1950, 21, 2, 133.
1001. Clark W., Uncapher R., Jordan M.—*J. Clin. Investig.*, 1951, 30, 3, 395.
1002. Clerc A., Paris R.—*SB*, 1940, 133, 1, 46, 49.
1003. Coggon Ph., Moss G. A., Graham H. N. et al.—*J. Agr. and Food Chem.*, 1973, 21, 4, 727.
1004. Cohen G., Hochstein P.—*Federat. Proc.*, 1960, 19, 1, 1, 265.
1005. Cole R. S.—*In: 6 Int. Congr. Photobiol.*, Bochum, 1972, 151.
1006. Colombo V. E., Semenza G.—*BBA*, 1972, 288, 1, 145.
1007. Come D.—*Physiol. veget.*, 1970, 8, 4, 603.
1008. Commoner B., Townsend J., Pake G. E.—*Nature*, 1964, 174, 689.
1009. Correa N. S.—*Fyton*, 1969, 28, 2, 125.
1010. Cotereau H., Gabe M., Gero E., Parrot J.—*Nature*, 1948, 161, 557.
1011. Coutessa A. R., Ferrari M., Santi R. et al.—*Arch. intern. pharmacodyn. et therap.*, 1969, 181, 2, 343.
1012. Creveling C. R., Morris N., Shimazu H., et al.—*Mol. Pharmacol.*, 1972, 8, 4, 398.

1013. Crismon J. M., Berez R. R., Madden J. D., Fuhrman F. A.—*Amer. J. Physiol.*, 1951, **164**, 2, 391.
1014. Cronheim G., Hyder N.—*EBM*, 1954, **86**, 3, 409.
1015. Cronkite E. P., Chapman W. H., Chambers F. W.—*EBM*, 1951, **76**, 2, 282.
1016. Cronkite E. P., Eltzholtz D. C., Sipe C. R. et al.—*EBM*, 1949, **70**, 1, 125.
1017. Cutting W. C., Dreisbach R. H., Matsushima F.—*Stanford Med. Bull.*, 1953, **11**, 227.
1018. Czimmer A. G.—*Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol.*, 1936, **183**, 5, 587.
1019. Czimmer A. G.—*Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol.*, 1937, **187**, 4/5, 565.
1020. Dabler J. M., Pappelis A. J., BeMiller J. N.—*Phytopathology*, 1969, **59**, 8, 1098.
1021. Dadak V.—*Pharmazie*, 1967, **22**, 1, 47.
1022. Dadie M.—*Brew. Dig.*, 1971, **46**, 1, 58.
1023. Dalizios J. J., Nogan G. N.—*Cancer res.*, 1972, **32**, 11, 2297.
1024. Dall'Acqua F., Marciani S., Bordin F. et al.—*Ricerca scient.*, 1968, **38**, 11, 1094.
1025. Dall'Acqua F., Marciani S., Rodighiero G.—*Z. Naturforsch.*, 1969, **246**, 6, 667.
1026. Dall'Acqua F., Marciani S., Vedaldi D. et al.—*FEBS Lett.*, 1972, **27**, 2, 192.
1027. Dall'Acqua F., Rodighiero G.—*Atti Accad. haz. Lincei Rend. Cl. sci. fis., mat. e natur.*, 1966, **40**, 4, 595.
1028. Daly J. W., Axelrod J., Witkop B.—*J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **81**, 6240.
1029. D'Amato F., D'Amato-Avanzi M. G.—*Caryologia*, 1954, **6**, 134.
1030. Das N. P., Griffiths L. A.—*Biochem. J.*, 1968, **110**, 3, 449.
1031. Das N. P., Griffiths L. A.—*Biochem. J.*, 1969, **115**, 4, 831.
1032. Das N. P., Scott K. N., Duncan J. H.—*Biochem. J.*, 1973, **136**, 4, 903.
1033. Dauer M., Coon J. M.—*EBM*, 1952, **79**, 4, 702.
1034. Decker C. Th.—*Münch. med. Wochenschr.*, 1939, **86**, 8, 292.
1035. Deckert F. W., Remmer H. K.—*Chem.-Biol. Interact.*, 1972, **5**, 4, 255.
1036. De Eds F.—In: *The pharmacology of plant phenolics*. Acad. Press, 1959, 91.
1037. De Eds F., Booth A. N., Jones E. T.—*JBCh*, 1957, **225**, 615.
1038. De Eds F., Couch J. F.—*Food Res.*, 1948, **13**, 5, 378.
1039. Deichmann W. B., Clemmer J. J., Rakoczy R. et al.—*Arch. Industr. Health.*, 1955, **11**, 12, 93.
1040. Demole V., Guerne R.—*Helv. physiol. pharmacol. acta*, 1960, **18**, 1, 18.
1041. Detrick L., Dunn M., McNamara W. et al.—*J. Clin. Lab. Med.*, 1940, **25**, 684.
1042. Dianzani M. U., Ugazio G.—*Chem.-Biol. Interact.*, 1973, **6**, 2, 67.
1043. Diedrich D. F.—*Arch. Biochem. and Biophys.*, 1972, **153**, 1, 155.
1044. Diedrich D. F.—*Arch. Biochem. and Biophys.*, 1968, **127**, 1—3, 803.
1045. Di Maggio G., Giaceri G.—*Boll. Soc. ital. biol. speriment.*, 1961, **37**, 24bis, 1376.
1046. Doherty W. P., Campbell T. C.—*Chem.-Biol. Interact.*, 1973, **7**, 2, 63.
1047. Dollehti J. M., Pigeon R. F., Camp B. J.—*Amer. J. Veterin. Res.*, 1962, **23**, 97, 1264.
1048. Dominguez H. A., Ramirez R., Ugar O. L. et al.—*Planta medica*, 1968, **16**, 2, 182.

1049. Dorfman A.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1950, 52, 1098.
1050. Doull J., Plzak V., Blois I.—Radiat. Res., 1959, 11, 4, 439.
1051. Druckrey E., Metzger H.—J. Med. Chem., 1973, 16, 5, 436.
1052. Du Char-Thanh, Francis F. J.—Phytochemistry, 1973, 12, 10, 2487.
1053. Duden R., Siddiqui I. R.—Z. Lebensmittel-Untersuch und Forsch., 1966, 132, 1, 1.
1054. Duplan J.-F. Royer R., Michelet R.—SB, 1957, 151, 10, 1655.
1055. Durand G., Pascal G.—Ann. nutr. et alim., 1973, 27, 1, 11.
1056. Duran-Reynals F.—Yale J. Biol. and Med., 1939, 11, 601.
1057. Dutton G. J.—Biochem. J., 1956, 64, 683.
1058. Dünningerberger M., Schellenbaum M.—Швейц. патент, кл. AOI, № 9/26, № 510395, заявл. 17.IX 1969, опубл. 15.XI 1971.
1059. Düwel D., Metzger H.—J. Med. Chem., 1973, 16, 5, 433.
1060. Eade N. P., McLeod P. J., McLeod S. M.—Amer. Rev. Respirat. Disease, 1971, 103, 6, 792.
1061. Eberhardt H.—Z. Rheumaforsch., 1965, 24, 1-2, 9.
1062. Eccleston D., Ritchie J. M.—J. Neurochem., 1973, 21, 3, 635.
1063. Eddy W. H., Sokoloff B., Powella R.—Cancer Res., 1952, 12, 4, 258.
1064. Edwards G. S., Wogan G. N., Sporn M. B., Pong R. S.—Cancer Res., 1971, 31, 12, 1943.
1065. Edwards M. L., Kerkut G. A., Munday V. A. et al.—Nature, 1961, 190, 4780, 1005.
1066. Eichholtz F., Staab A., Taugner R.—Arch. intern. pharmacodyn., 1951, 86, 407.
1067. Einhellig F. A., Rice E. L., Risser P. G. et al.—Bull. Torrey Bot. Club., 1970, 97, 1, 22.
1068. El Mofty A. M. Vitiligo and psoralens. Pergamon Press, 1966, 221.
1069. Elster S. K.—EBM, 1949, 71, 1, 15.
1070. Epstein S. S., Forsyth J., Saporoschetz J. B. et al.—Radiat. Res., 1966, 28, 2, 322.
1071. Epstein S. S., Saporoschetz J. B., Katsioules C. et al.—Food and Cosmet. Toxicol., 1971, 9, 3, 367.
1072. Ershoff B. H., Steers C. W.—EBM, 1960, 104, 2, 274.
1073. Ershoff B. H., Steers C. W.—EBM, 1960, 105, 2, 283.
1074. Esch G. E., von Voeding, 1955, 16, 683.
1075. Euler U. S., von Lishajko F.—Nature, 1959, 183, 4668, 1123.
1076. Fairbairn J. W. (ed.) The pharmacology of plant phenolics. N. Y., Acad. Press, 1959.
1077. Farkas L.—In: Recent progress in the chemistry of natural and synthetic colouring matters. Acad. Press, 1962, 279.
1078. Feeny P. P.—Phytochemistry, 1969, 8, 11, 2119.
1079. Ferrari V., Finardi G.—Minerva med., 1955, 46, 1, 1175.
1080. Figiel L. S., Figiel St. J.—Am. J. Gastroenterol., 1973, 59, 3, 267.
1081. Field J. B., Rekers P. E.—Amer. J. Med. Sci., 1949, 218, 1, 1.
1082. Field J. B., Rekers P. E.—J. Clin. Invest., 1949, 28, 4, 746.
1083. Fieser L. F.—J. Amer. Chem. Soc., 1930, 52, 5204.
1084. Finkle B. J.—In: Phenolic compounds and metabolic regulation. (ed. by B. J. Finkle, H. C. Runeckles). N. Y., Appleton Century Crofts, 1967, 3.
1085. Finnegan R. A., Merkel K. E., Back N.—J. Pharm. sci., 1972, 61, 10, 1599.
1086. Finnegan R. A., Merkel K. E., Pater J. K.—J. Pharm. sci., 1973, 62, 3, 483.
1087. Firenzuoli A. M., Vanni P., Mastronuzzi E.—Phytochemistry, 1969, 8, 1, 61.
1088. Fischer E.—Berichte, 1919, 52, 809.
1089. Fitzpatrick Th. B., Pathak M. A.—J. Invest. Dermatol., 1959, 32, 2, 229.
1090. Flaig W.—C. R. Acad. agric. France, 1965, 51, 17, 1118.

1091. Fleischman D. E., Tollin G.—BBA, 1965, 94, 1, 248.
1092. Fleuer G., Kellen J. A.—Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. and Toxicol., 1974, 9, 1, 62.
1093. Fong H. H. S., Bhatti W., Farnsworth N. R.—J. Pharm. sci., 1972, 61, 11, 1818.
1094. Form R., Kringstad K. P., Cowling E. B.—Sven. papperstidn. och Sven. pappersförädlingstidskr., 1972, 75, 21, 859.
1095. Formanek K., Haller H., Janisch H., Kowazs W.—Pharmaceut. acta Helv., 1938, 33, 437.
1096. Fragner J. (ed). Vitamine. Chemie and biochemie, 1. Jena, 1964.
1097. Franzen F., Gross H., Thielicke G.—Strahlentherapie, 1963, 120, 4, 598.
1098. Freedman L., Meredith A. J.—Science, 1963, 139, 3552, 344.
1099. Freeman R. G., Troll D.—J. Investig. Dermatol., 1969, 53, 6, 449.
1100. Freudenberg K. Tannin, Cellulose, Lignin. Berlin, 1933.
1101. Freudenberg K.—Experientia, 1960, 47, 158.
1102. Freudenberg K.—Pure Appl. Chem., 1962, 5, 9.
1103. Freudenberg K., Weinges K.—In: The chemistry of flavonoid compounds. Pergamon Press, 1962, 197.
1104. Fridovich J., Handler Ph.—Federat. Proc., 1960, 19, 1, 29.
1105. Frie F.—Biologia (CSSR), 1969, 24, 1, 54.
1106. Fried J. H., Harrison J. G., Lewis B. et al.—Scand. J. Rheumatol., 1973, 2, suppl. 2, 7.
1107. Friedenwald J. S., Buschke W.—Amer. J. Physiol., 1944, 141, 5, 689.
1108. Fries K.—Beitr. biol. Pflanzen, 1968, 45, 1, 143.
1109. Fries K.—Z. Pflanzenphysiol., 1970, 61, 5, 369.
1110. Fritig B., Hirth L., Ourisson G.—Phytochemistry, 1970, 9, 9.
1111. Fritz-Niggli H.—Münch. med. Wochenschr., 1961, 103, 45, 2191.
1112. Fowles W. L.—J. Investig. Dermatol., 1959, 32, 2, 2, 249.
1113. Fowles W. L.—J. Investig. Dermatol., 1959, 32, 2, 2, 233.
1114. Fuhrman F. A., Grisman J. M.—J. Investig. Dermatol., 1948, 27, 3, 364.
1115. Fujita T., Nakajima M.—In: Residue Revs, 1969, 25, 319.
1116. Fukuda T.—Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol., 1932, 164, 5/6, 685.
1117. Fuleki T.—J. Food Sci., 1971, 36, 1, 101.
1118. Gabe M., Parrot J.—SB, 1950, 144, 393.
1119. Gabe M., Parrot J., Cotereau H.—SB, 1946, 140, 982.
1120. Gabor M.—Herbahrung., 1971, 10, 2—3, 119.
1121. Gabor M. The anti-inflammatory action of flavonoids. Budapest, Akademiai Kiado, 1972.
1122. Gage J. C.—Fette, Seifen, Anstrichmittel, 1966, 68, 11, 951.
1123. Gajdos A., Gajdos-Török M., Horn R.—SB, 1972, 166, 2-3, 277.
1124. Garestier R., Laguerennele-Clerc C., Rideau M. et al.—Labo. pharma-probl. et techn., 1970, 18, 186, 61.
1125. Garino M.—J. physiol. Chem., 1913, 88, 1.
1126. Garton G. A., Williams R. T.—Biochem. J., 1948, 43, 206.
1127. Gaudin D., Gregg R. S., Yielding K. L.—Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 48, 4, 945.
1128. Gazave J.—M.—J. Physiol. (France), 1966, 58, 1, suppl. 14, 1.
1129. Gebhardt L., Bachtold J.—EBM, 1955, 88, 1, 103.
1130. Geissman T. A. (ed.). The chemistry of flavonoid compounds. Pergamon Press, 1962.
1131. Geissman T.—In: The chemistry of flavonoid compounds. Pergamon Press, 1962, 1.
1132. Gelinas D. A.—Plant Physiol., 1973, 51, 5, 967.
1133. Gero E., Galmiche P.—SB, 1946, 140, 846.
1134. Gierer J., Opara A. E.—Acta chim. scand., 1973, 27, 8, 2909.
1135. Glass A. D. M.—Plant physiol., 1973, 51, 6, 1037.

1136. Glavind J., Faber M.—Intern. J. Radiat. Biol., 1966, **11**, 5, 445.
1137. Glossmann H., Neville D. M.—JBCh, 1972, **247**, 23, 7779.
1138. Goldblatt L. A.—Pure and Appl. Chem., 1973, **35**, 3, 223.
1139. Goldenberg D. M., Ammersdorfer E.—Arzneimittel-Forsch., 1970, **20**, 6, 789.
1140. Goldsmith M. A., Garter St. K.—Eur. J. Cancer, 1973, **9**, 7, 477.
1141. Goldstein D. H., Stolman A., Goldfarb A. E.—Science, 1943, **98**, 245.
1142. Goodgal M. C., Long M.—Amer. J. Physiol., 1959, **197**, 6, 1265.
1143. Gordon S. A., Paley L. G.—Plant. Physiol., 1961, **36**, 6, 838.
1144. Gore T. S., Joshi B. S., Sunthankar S. V., Tilak B. D. The chemistry of natural and synthetic colouring matters. Acad. Press, 1962.
1145. Gorna M.—Roszn. nauk. Wyższa szkoła wychow. fiz. Poznaniu, 1966, **12**, 85.
1146. Gottesfeld J. M., Adams N. H., El-Badry A. M., Moses V., Calvin M.—BBA, 1971, **228**, 2, 365.
1147. Gouteal I., Setescu P.—Studii si cercetari endocrinol., 1966, **17**, 1.
1148. Graebner H., Barth G.—Strahlentherapie, 1964, **124**, 3, 420.
1149. Graft C. C.—Proc. Amer. Soc. Hort. Sci., 1961, **78**, 119.
1150. Grasser K., Potocz L., Görög P.—Acta pharm. hung., 1973, **43**, 3—4, 158.
1151. Greaves J. H., Alres P.—Lab. Anim., 1973, **7**, 2, 141.
1152. Green R. H.—EBM, 1948, **67**, 4, 483.
1153. Green R. H.—EBM, 1949, **71**, 1, 84.
1154. Greither A.—Klin. Wochenschr., 1952, **30**, 7/8, 175.
1155. Griffith Y. A.—Proc. Inst. Chicago, 1946, **16**, 434.
1156. Griffith J. Q., Anthony E., Pendergrass E. P. et al.—EBM, 1947, **64**, 2, 332.
1157. Griffith J. Q., Couch J. F., Lindauer M. A.—EBM, 1944, **55**, 3, 228.
1158. Griffith J., Krewson C., Naghski J. Rutin and related flavonoids. Boston, 1955.
1159. Griffiths L. A.—Nature, 1962, **194**, 4831, 869.
1160. Griffiths L. A., Barrow A.—Biochem. J., 1972, **130**, 44, 1161.
1161. Griffiths L. A., Smith G. E.—Biochem. J., 1972, **130**, 1, 141.
1162. Grünwald L. S. F., Sebus J.—Acta physiol. et pharmacol. neerl., 1954, **5**, 390.
1163. Guerriore A., Vanni P., Mastronuzzi E. et al.—Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1965, **41**, 9, 485.
1164. Gugler R., Dentler H. J.—Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm., 1973, **276**, 2, 223.
1165. Hagiwara A.—J. Osaka Med. Coll., 1960, **20**, 4, 1055; 1289.
1166. Hass H.—Therapiewoche, 1967, **17**, 43, 1720.
1167. Haley T. J., Bassin M.—EBM, 1962, **81**, 1, 298.
1168. Haley T. J., Clark W., Geissman T.—EBM, 1947, **65**, 1, 202.
1169. Haley T. J., Mann S.—EBM, 1952, **81**, 3, 665.
1170. Haley T. J., Rhodes B. M.—J. Amer. Pharmac. Assoc. Sci. Ed., 1951, **45**, 4, 179.
1171. Halpern B. N.—SB, 1949, **143**, 11-12, 825.
1172. Hancock S. P., Barlow W., Lacey H. J.—J. Exptl. Bot., 1961, **12**, 36, 401.
1173. Hano K., Oka N.—Folia pharmacol. Japon., 1959, **55**, 18.
1174. Hano K., Tanaka N.—Folia pharmacol. Japon., 1957, **53**, 2, 210.
1175. Harborne J. B.—Biochem. J., 1960, **74**, 2, 262; 270.
1176. Harborne J. B.—Arch. Biochem. and Biophys., 1962, **96**, 1, 171.
1177. Harborne J. B.—In: Colour and life. L., 1964, 13.
1178. Harborne J. B. Comparative biochemistry of the flavonoids. Acad. Press, 1967.
1179. Harman D.—Agents and Actions, 1969, **1**, 1, 3.
1180. Harman D.—Amer. J. Clin. Nutr., 1972, **25**, 8, 839.

1181. Hartweg H.— Strahlentherapie, 1967, 102, 2, 305.
1182. Harvey A. (ed.) The chemistry of vegetable tannins. Croyton, 1956.
1183. Hase J., Kobashi K., Kobajashi S.— Chem. and Pharm. Bull., 1973, 21, 5, 1076.
1184. Hasegawa M., Shirato T.— J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 5, 5559.
1185. Haslam E. C. Chemistry of vegetable tannins. Acad. Press, 1966.
1186. Hathway D. E., Seakins J.— Nature, 1955, 176, 218.
1187. Hattori K., Natsuura M., Fujiwara M., Shimamoto K.— Japan. J. Pharm., 1969, 19, 2, 282.
1188. Hava M., Jankul.— Arch. intern. pharmacodyn., 1954, 118, 25.
1189. Hava M., Jankul.— SB, 1957, 151, 2, 242.
1190. Hava M., Jankul.— J. physiol. (France), 1958, 50, 2, 309.
1191. Hawker J. S., Buttrose M. S., Soeffky A. et al.— Vitis, 1972, 11, 3, 189.
1192. Haworth R. D.— Proc. Chem. Soc., 1961, 401.
1193. Hayashi O.— In: Oxygenases. Acad. Press. N. Y., 1962.
1194. Heilbrunn L. V., Wilson W. L.— Federat. Proc., 1953, 12, 1, 64.
1195. Heilmann W., Heilmann A., Gremminger M. et al.— Fette und Seifen, 1953, 55, 4, 394.
1196. Heilmann W., Reiff F.— Fette und Seifen, 1953, 55, 7, 451.
1197. Hein H., Laubmann H.— Ärztliche Forsch., 1950, 4, 1466.
1198. Hemels H. G. W. M.— Brit. J. Dermatol., 1972, 87, 6, 614.
1199. Hepding L.— Dtsch. med. Wochenschr., 1949, 73, 51/52, 1575.
1200. Herrmann H.— Fruchstoff.-Ind., 1962, 7, 5, 320.
1201. Hershenson H. M. Ultraiolet and visible absorption spectra. Index von 1930—1954. Acad. Press, 1956, Index von 1955—1959. Acad. Press, 1962.
1202. Herz A.— Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol., 1956, 228, 1/2, 221.
1203. Hestrin Sh.— JBCh, 1949, 180, 1, 249.
1204. Hetenyi E.— Acta physiol. Acad. scient. hung., 1968, 34, 4, 345.
1205. Hetenyi E., Valyi-Nagy T.— Acta physiol. Acad. scient. hung., 1969, 35, 2, 189.
1206. Heunquin J.-R. Juste C.— Ann. Agron., 1967, 18, 5, 545.
1207. Hillis W. E., Hingston F. J.— J. Sci. Food. and Agric., 1963, 14, 12, 866.
1208. Hillis W. E., Ishikura N.— Phytochemistry, 1970, 9, 7, 1517.
1209. Hinterstoisser F.— Österr. Apoth.- Ztg., 1953, 7, 8, 118.
1210. Hiramatsu N.— Japan. J. Dermatol. and Urol., 1941, 49, 304.
1211. Hirsch H. M.— In: Pigment cell biology (ed. by M. Gordon). Acad. Press, 1959, 327.
1212. Hochstein P., Cohen G.— Federat. Proc., 1960, 19, 1, 265.
1213. Hörhammer L.— В кн.: Рефераты секционных сообщений 5-го Международного биохимического конгресса, 1, М., 1961, 43.
1214. Hörhammer L., Wagner H.— In: Recent progress in the chemistry of natural and synthetic colouring matters. Acad. Press, 1962, 315.
1215. Horn R., Vonder M. M., Comte M. et al.— Experientia. 1970, 26, 10, 1081.
1216. Horowitz R., Gentili B.— J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 2803.
1217. Hoskins R.— J. chem. Phys., 1955, 23, 10, 1975.
1218. Howard-Flanders P., Cole R. S., Ma Pin-Fang.— Stud. biophys., 1973, 36-37, 211.
1219. Huber R.— Radiobiol. and Radiother., 1963, 4, 6, 751.
1220. Huber R., Schröder E.— Strahlentherapie, 1962, 119, 2, 308.
1221. Hulme A. C., Jones J. D.— In: Enzyme chemistry of phenolic compounds. Pergamon Press, 1963, 97.
1222. Hurd R. N.— Патент США, кл. 424-281 (A61K 27/00), № 3669705, заявл. 6.IV. 1970, опубл. 16.V 1972.
1223. Ikeda Y., Takahashi E., Yokohawa K. et al.— J. Ferment. Technol., 1972, 50, 6, 361.
1224. Imbert R. P., Wilson L. A.— Phytochemistry, 1972, 11, 9, 2671.

1225. Isaia A.— *Planta*, 1971, 96, 2, 175.
1226. Ishaaya J., Sternlicht M.— *J. Exptl. Bot.*, 1969, 20, 65, 796.
1227. Isenberg J.— *Physiol. Revs*, 1964, 44, 3, 487.
1228. Jaquet J., Lemarinier S.— *Bull. Acad. Vet. France*, 1973, 46, 2, 61.
1229. Janku I.— *SB*, 1957, 151, 2, 241.
1230. Javillier M., Lavollay J.— *Helvetica chim. acta*, 1946, 29, 5, 1283.
1231. Jenev A., Czimmer A.— *Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol.*, 1936, 183, 4/5, 571.
1232. Jenev A., Czimmer A.— *Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol.*, 1938, 190, 6, 648.
1233. Jenev A., Jenev A.— *Журнал гигиены, эпидемиол., микробиол. и иммунол. (Чехосл.)*, 1962, 6, 1, 99.
1234. Jenev A., Mehes J., Czimmer A. G. et al.— *Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol.*, 1937, 187, 4/5, 553.
1235. Jerina D. M.— *Chem. Technol.*, 1973, Febr., 1209.
1236. Joachimowitz M.— *Biochem. Ztschr.*, 1917, 82, 324.
1237. Johnson G., Geissman T. Symposium on biochemistry of plant phenolic substances. Colorado, 1961.
1238. Johnson G., Schaal L. A.— *Phytopathology*, 1957, 47, 253.
1239. Johnston M. F. M., Olson R. E.— *JBCh*, 1972, 247, 12, 4001.
1240. Johnston F. B., Spangelo L. P., Watkins R. et al.— *Canad. J. Plant. Sci.*, 1968, 48, 5, 473.
1241. Johnstone D. B., Foote M. W., Rogers W. J. et al.— *Antibiotics and Chemotherapy*, 1953, 3, 2, 203.
1242. Joslyn M. A., Dittmar H. F.— *Mitt. Klosterneuburg*, 1967, 17, 2, 92.
1243. Jourdan F., Fancon G.— *Therapie*, 1958, 13, 635.
1244. Jun H. W., Luzzi L. A., Hsu P. L.— *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 1, 1835.
1245. Kaiser H. E.— *Cancer*, 1967, 20, 5, 614.
1246. Kaltenbroun J. S.— *J. Med. Chem.*, 1973, 16, 5, 490.
1247. Kameda K., Aoki H., Tanaka H. et al.— *J. Agr. and Biol. Chem.*, 1973, 37, 9, 2137.
1248. Kamlet M. J. (ed.), *Organic electronic spectral data*, 1, 1946—1952. Interscience, N. Y., 1960.
1249. Kask K.— *Изв. АН Эстр. СССР*, 1966, 15, 3, 324.
1250. Kawamoto S., Kirschbaum A., Taylor G.— *Texas Rep. Biol. and Med.*, 1959, 17, 2, 341.
1251. Kelantei B., Földes I.— *Acta physiol. (Budapest)*, 1954, 5, 1-2, 139.
1252. Khalifan R. A., Lewis L. K., Coggins Ch. W.— *Plant Physiol.*, 1965, 40, 3, 441.
1253. Kheilin O., Hartree E.— *Proc. Roy. Soc.*, 1938, 125, 171.
1254. Kihlman B. A., Sturelid S., Norlen K. et al.— *Hereditas*, 1971, 69, 35.
1255. Kindl H.— *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 1970, 351, 7, 792.
1256. Kinoshita N., Gelboin H. V.— *Cancer Res.*, 1972, 32, 6, 1329.
1257. Klarman W. L., Sonford L. B.— *Life Sci.*, 1968, 7, 20, 1095.
1258. Klostermann G. F.— *Klin. Wochenschr.*, 1954, 32, 43/44, 1054.
1259. Klocking R., Hofmann R., Mucke D.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1968, 18, 8, 941.
1260. Knudtson S., Nissen N. J.— *Cancer Chemother. Repts.*, 1972, 56, 2, p. 1, 221.
1261. Knypl J. S.— *Flora*, 1969, A160, 3, 217.
1262. Koeppe H. W.— *Ärztliche Forsch.*, 1958, 12, 1, 132.
1263. Kokurewitz J. Treatment of plants employing tannin materials. Patent USA, № 167-24, N 3060082, 18.09.58.
1264. Komatsu T., Awata H., Saikai J. et al.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1972, 22, 12, 2099.

1265. Komatsu T., Saito Ch., Awata H. et al.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, 23, 12, 1690.
1266. Koziak F., Combies H., Truc M. C. et al.— *Plant. med. et phytother.*, 1973, 7, 1, 48.
1267. König D., Nienhaus F.— *Phytopathol. Z.*, 1970, 68, 3, 193.
1268. Kramer R., Kaiser E.— *Toxicon*, 1968, 6, 2, 145.
1269. Krauch C. H., Farid S., Kraft S. et al.— *Biophysik*, 1965, 2, 4, 301.
1270. Krauch C. H., Kramer D. M., Wacker A.— *Photochem. and Photobiol.*, 1967, 6, 5, 341.
1271. Krewson C., Naghski G.— *Amer. J. Pharmac.*, 1953, 125, 6, 190.
1272. Krezanovski J. Z.— *Radiology*, 1966, 87, 4, 655.
1273. Krishnan P. S., Viswanathan P. N., Mattoo R. H.— *J. Scient. and Industr. Res.*, 1969, 28, 3, 93.
1274. Krogh P., Hald B., Haddelager E. et al.— *Pure and Appl. Chem.*, 1973, 35, 3, 275.
1275. Kühnau J.— *Klin. Wochenschr.*, 1949, 27, 17/18, 294.
1276. Külz E.— *Arch. Dermatol. und Syph.*, 1938, 178, 112.
1277. Kuroda K., Fujino M., Murata T. et al.— *Tokushima J. Exptl. Med.*, 1963, 10, 1, 1.
1278. Kurth E. F., Chau F. L.— *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, 28, 433.
1279. Kuske H.— *Arch. Dermatol. und Syph.*, 1938, 178, 1, 112.
1280. Labat J., Demelier J. F., Coutois I. E.— *Chem. zvesti*, 1970, 23, 10, 776.
1281. Lacasagne A., Duplan J.-F., Buu-Hoi N. P.— *AS*, 1954, D238, 12, 1279.
1282. Lacasagne A., Duplan J.-F., Buu-Hoi N. P.— *J. Nat. Cancer Inst.*, 1955, 15, 4, 915.
1283. Ladd J. N., Butler J. H.— *Austral. J. Soil Res.*, 1969, 7, 3, 253.
1284. Landis E. M.— In: *Colloid chemistry* (ed. by J. Alexander). N. Y., 1944, 900.
1285. Lang M., Rye R. M.— *Microbios*, 1973, 7, 28, 199.
1286. Lanzani G. A., Sequi P., Manzocchi L. A.— *Agrochimica*, 1967, 11, 4-5, 405.
1287. Laser E. C., Gerende L. J., Jimenez I. P. et al.— *Radiology*, 1966, 87, 4, 649.
1288. Lavollay J.— *SB*, 1941, 135, 13-14, 1193.
1289. Lavollay J.— *SB*, 1944, 138, 801.
1290. Lavollay J.— *AS*, 1944, 219, 9, 318.
1291. Lavollay J.— *SB*, 1945, 139, 270.
1292. Lavollay J., Legrand G., Lehongre G. et al.— В кн.: *Рефераты секционных сообщений 5-го Международного биологического конгресса*, 23-75. М., 1962, 414.
1293. Lavollay J., Neumann J.— *AS*, 1941, 212, 6, 251.
1294. Lavollay J., Neumann J.— In: *The pharmacology of plant phenolics*. Acad. Press, 1959, 103.
1295. Lavollay J., Parrot J.— *AS*, 1942, D215, 496.
1296. Lavollay J., Parrot J., Sevestre J.— *AS*, 1943, D217, 540.
1297. Lavollay J., Sevestre J.— *AS*, 1944, D218, 25, 979.
1298. Lecomte J., Cauwenberge H. Van.— *SB*, 1973, 167, 2, 396.
1299. Lecomte J., Cauwenberge H. van, Cessionn-Fossion A. et al.— *Arch. intern pharmacodyn. et therap.*, 1969, 179, 1, 202.
1300. Lecoq R. *Les Vitamines*. Paris, 1959.
1301. Lecoq R., Chauchard P., Mazoue H.— *AS*, 1948, D227, 1264.
1302. Leer R., McGraw J.— *Nutrition*, 1960, 72, 203.
1303. Lehmann A. J., Fitzugh O. J. et al.— *Adv. in Food Res.*, 1951, 3, 197.
1304. Lensen I. R., Essex H. E.— *Amer. J. Physiol.*, 1953, 172, 1, 226.
1305. Leo R. F., Barghoorn E. S.— *Science*, 1970, 168, 3931, 582.
1306. Leopold A., Plummer T.— *Plant Physiology*, 1961, 36, 5, 589.

1307. Lesser A. J., Lombard C. F., Tienes C. H. et al.— J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1941, 72, 1, 26.
1308. Levan A., Tjio F. H.— Hereditas, 1948, 34, 250.
1309. Levitan B. A.— EBM, 1948, 68, 2, 566.
1310. Levitan B. A.— EBM, 1948, 68, 2, 569.
- 1310a. Levitan B. A.— Amer. J. Physiol., 1949, 157, 3, 422.
1311. Levicowich T., Batchelder E. J.— Nutrition, 1942, 23, 3, 399.
1312. Limburgh H.— Planta med., 1972, 22, 3, 348.
1313. Lin Ai-Jeng, Cosby L. A., Shansky Ch. W. et al.— J. Med. Chem., 1972, 15, 12, 1247.
1314. Lintrop J., Hyltoft-Petersen P., Knudtson S. et al.— Cancer Chemother. Repts, 1972, 56, 2, p. 1, 229.
1315. Little J. E., Foote M. W., Rogers W. J. et al.— Antibiotics and Chemotherapy, 1953, 3, 2, 183.
1316. Lockett M. F.— In: The pharmacology of plant phenolics (ed. by J. W. Feirbairn). Acad. Press, 1959, 81.
1317. Losito R. J., Owen Ch. A.— Mayo Clin. Proc., 1972, 47, 10, 73T.
1318. Loub W. D., Fong H. H. S., Theiner M. et al.— J. Pharm. Sci., 1973, 62, 1, 149.
1319. Luciani S.— Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 15, 1821.
1320. Lutowski J., Szpunar K.— Herba polon., 1969, 15, 1, 71.
1321. Lyman C. M., Cronin J. T., Trant M. M., Odell G. V.— J. Amer. Oil Chem. Soc., 1969, 46, 2, 100.
1322. McIlroy R. J. The plant glucosides. L., Edward Arnolds, 1951.
1323. McIvor B. C., Bohr D. F., Rinehart J. F.— Federat. Proc., 1953, 12, 1, 96.
1324. Mahon J. H., Chapman P. A.— J. Amer. Oil Chem. Soc., 1953, 30, 1, 34.
1325. Mainardi L., Pesenti G.— Farmaco. Sci. techn., 1948, 3, 542.
1326. Majovski G. J., Lesser A. J., Lawson H. C. et al.— J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1944, 80, 1, 1.
1327. Malkiel S., Werle M. D.— Science, 1951, 114, 2952, 98.
1328. Marcelli R., Vining L. C.— J. Chem. soc. Chem. Commun., 1973, 15, 555.
1329. Marciani S., Terbojevich M., Dall'Acqua F. et al.— Z. Naturforsch 1973, 28c, 78, 370.
1330. Marquardt P., Oettel H.— Arch. intern. pharmacodyn. et therap., 1948, 77, 2, 160.
1331. Marre E., Alberghina F.— Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1960, 36, 24 bis, 1771.
1332. Martin G. J.— Science, 1953, 117, 3040, 363.
1333. Martin G. J.— Exptl. Med. and Surgery, 1954, 12, 535.
1334. Martin G. J., Beiler J. M.— Science, 1952, 115, 2989, 402.
1335. Martin G. J., Swayne V.— Science, 1949, 109, 2826, 201.
1336. Martin J. C., Bastard T. M., Lynn K. R.— J. Med. Chem., 1973, 16, 10, 1089.
1337. Martin J., Grossmann F.— Phytopathol., 1972, 75, 1, 38.
1338. Mascré M., Paris R.— Bull. sci. pharm., 1956, 43, 279.
1339. Masri M. S., Booth A. N., Deeds F.— Arch. Biochem. and Biophys., 1959, 85, 284.
1340. Mason H. C.— In: Pigment cell biology, Acad. Press, 1959, 563.
1341. Mathewson W. R.— Brit. J. Ophthalmol., 1944, 28, 7, 336.
1342. Mato M. C.— Phytochemistry, 1970, 9, 2, 275.
1343. Matsushita S., Ibuki F.— Agric. and Biol. Chem., 1965, 29, 9, 7692.
1344. Matschiner J. T., Bell R. G., Amelotti J. M. et al.— BBA, 1970, 201, 2, 309.
1345. McDaniel P. B., Cole J. R.— J. Pharm. Sci., 1972, 61, 12, 1992.
1346. Mead J. R., Smith J. N., Williams R. T.— Biochem. J., 1958, 68, 61.

1347. Meck E. S.— Antitumor and Antiviral Substances of Natural Origin. Springer Verlag, Berlin, 1970.
1348. Mejbbaum-Katzenellenbogen W., Maskos K., Maskos Ch.— Zool. pol., 1970, 20, 4, 403.
1349. Menkin V.— Am. J. Physiol., 1959, 196, 6, 1205.
1350. Michaelis L.— IBCh, 1929, 84, 2, 777.
1351. Michaelis L.— IBCh, 1931, 92, 2, 211.
1352. Michaelis L., Smithe C. V.— IBCh, 1931, 94, 2, 329.
1353. Michaud J., Masquelier J.— Prod. et probl. pharm., 1973, 28, 7, 499.
1354. Migne J., Moneil R., Pessereau G. et al.— Therapie, 1968, 23, 3, 553.
1355. Milic B. L., Stojanovic S.— J. Sci-Food and Agric., 1972, 23, 10, 1163.
1356. Minssen M., Munkress K. D.— BBA, 1973, 291, 2, 398.
1357. Mitjavila S., Saint-Blanquat G., Derache R.— Nutr. and Metab., 1973, 15, 3, 167.
1358. Misejewski G. J., Ramm G. M.— J. Reticuloendothelial Soc., 1972, 11, 1, 11.
1359. Mizelle J. W., Dunbar W. J., Wendes S. H.— Phytochemistry, 1967, 6, 9, 1305.
1360. Moersch G. W., Morrow D. F., Neuklis W. A.— J. Med. Chem., 1967, 10, 2, 154.
1361. Moll T.— Klin. Wochenschr., 1937, 16, 1653.
1362. Morin H., Roux M., Jachiet M. Th. Therapie, 1964, 19, 6, 1555.
1363. Moss J. N., Beiler J. M., Martin G. J.— Science, 1950, 112, 2897, 16.
1364. Moule Y.— Cancer Res., 1973, 33, 3, 514.
1365. Mouties B.— Bull. Soc. franc. physiol. veget., 1969, 15, 1, 29.
1366. Moxon G. H., Slifkin M. A.— BBA, 1972, 286, 1, 98.
1367. Mumford F., Smith D., Castle J.— Plant Physiol., 1961, 36, 752.
1368. Mulder G. J.— Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 14, 1751.
1369. Murakami H., Yamafudsi K.— Sci. Bull. Fac. Agric. Kyushu Univ., 1969, 24, 1, 13.
1370. Murari J., Natarajan S., Sechadri T. S. et al.— Curr. sci. (India), 1973, 42, 15, 540.
1371. Murray Ch. W., Booth A. N., Deeds F. et al.— J. Amer. Pharmac. Assoc. Sci. Ed., 1954, 43, 6, 361.
1372. Musajo L.— Ann. Inst. super. sanita, 1969, 5, 1, 376.
1373. Musajo L., Bordin F., Caporale G. et al.— Photochem. and Photobiol., 1967, 6, 10, 711.
1374. Musajo L., Rodighiero G., Breccia et al.— Photochem. and Photobiol., 1966, 5, 9, 739.
1375. Musajo L., Rodighiero G.— In: 6 Int. Congress Photobiol. Bochum., 1972, 12.
1376. Musajo L., Rodighiero G.— Herba hung., 1971, 10, 2-3, 79.
1377. Musso H.— In: Oxidative Coupling of Phenols (ed. by W. Y. Taylor, A. R. Battersby). N. Y. Marcel Dekker Inc., 1967, 1.
1378. Nakagawa M.— J. Food Sci. and Technol., 1972, 19, 11, 531.
1379. Müller K. O., Börger H.— Biol. Reichsanstalt Land. und Forstwirtschaft., 1940, 23, 183.
1380. Müllerbek E., Kook L., Kleitsman S.— Изв. АН Эср. ССР, сер. биол., 1966, 15, 2, 280.
1381. Myers B. D., Thromberry G. O.— Plant Physiol., 1966, 41, 5, 787.
1382. Myron Gordon. Pigment cell biology. Acad. Press, 1959.
1383. Nagashima R., Levy G.— J. Pharmac. Sci., 1969, 58, 7, 845.
1384. Naghski J., Copley M. J., Couch J. F.— J. Bacteriol., 1947, 54, 1, 34.

1385. Naghski J., Copley M. J., Couch J. F.—*Science*, 1947, 105, 125.
1386. Nakamura S., Nakamura T., Ogura Y.—*J. Biochem. (Tokyo)*, 1963, 53, 2, 143.
1387. Nakamura T., Varsh H. M.—*Federat. Proc.*, 1960, 19, 1, 26.
1388. Natarajan S., Murti V. V. S., Seshadri T. S., Ramaswamy A. S.—*Curr. Sci. (India)*, 1970, 39, 23, 533.
1389. Natz A. G. R., Subramaniam S. S.—*Indian Coconut. J.*, 1963, 16, 4, 154.
1390. Neal G. E.—*Nature*, 1973, 244, 5416, 432.
1391. Necina J., Krejci J.—*Arch. intern. pharmacodyn. et therap.*, 1963, 142, 3-4, 316.
1392. Negoro H.—*J. Jap. Soc. Food and Nutr.*, 1972, 25, 1, 1.
1393. Newton R., Anderson J. A.—*Canad. J. Res.*, 1969, 1, 86.
1394. Nicolaus R. A.—*Rass. med. sper.*, 1962, 9, suppl. 1, 1.
1395. Nicolaus R. A.—*Chim. ind. (Milano)*, 1966, 48, 4, 341.
1396. Nicolaus R. A. *Melanins*. Paris, 1968.
1397. Nicolaus R. A., Piatelli M., Fattorusso E.—*Tetrahedron*, 1964, 20, 1163.
1398. Niedner R., Oettingen U. von, Meger Fr.—*Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. and Toxicol.*, 1973, 8, 2, 160.
1399. Nishie K., Waiss A. C., Keyl A. C.—*Photochem. and Photobiol.*, 1968, 8, 3, 223.
1400. Nitsch J. P., Nitsch C.—*Bull. Soc. bot. France*, 1961, 108, 9, 349.
1401. Nitsch J. P., Nitsch C.—*Ann. physiol. végét.*, 1962, 4, 3, 211.
1402. Nord F. F., Schubert W. J.—*Experientia*, 1959, 15, 2, 245.
1403. Nord F. F., Schubert W. J.—In: *Comparative biochemistry*, 4. Acad. Press, 1962, 65.
1404. Norman A. G., Weintraub R. L.—*Nat. Acad. Sci.—Nat. Research Council Wash.*, 1951, 45.
1405. Ogawa M., Hyodo H., Uritani J.—*Agric. and Biol. Chem.*, 1969, 33, 8.
1406. Ogawa M., Majima R., Uritani J., Nomiki M.—*Plant and Cell Physiol.*, 1968, 9, 3, 511.
1407. Ogura Y., Nakamura S., Nakamura T.—*Acta chem. scand.*, 1963, 17, suppl. 1, 181.
1408. Oka S.—*Agric. and Biol. Chem.*, 1962, 26, 8, 508.
1409. Okasha K., Ringo K., Wilhelm S. et al.—*Phytopathology*, 1968, 58, 8, 1114.
1410. Oliveira M. M. de, Sampaio M. R. P., Simon F. et al.—*A. Acad. brasil. cienc.*, 1972, 44, 1, 41.
1411. Ollis W. D. *Recent developments in the chemistry of natural phenolic compounds*. L., Pergamon Press, 1961.
1412. Omori T., Yamada K.—*Agr. and Biol. Chem.*, 1973, 37, 8, 1809.
1413. O'Neil M. A., Griffin A. C.—*Proc. Amer. Cancer. Res.*, 1956, 2, 2, 137.
1414. O'Reilly R. A.—*Ann. N. J. Acad. Sci.*, 1973, 266, 293.
1415. O'Reilly R. A., Aggeler P. M.—*Circulation*, 1968, 38, 1, 169.
1416. O'Reilly R. A., Levy G.—*Clin. Pharmacol. and Therap.*, 1960, 11, 3, 378.
1417. Orten J. M., Kuiper A. C., Smith A. H.—*Food Technol.*, 1948, 2, 308.
1418. Orzechowski G.—*Planta med.*, 1962, 10, 4, 403.
1419. Oshino N., Sato R.—*J. Biochem.*, 1971, 69, 1, 169.
1420. Owen J., Walker J., Stahlmann M.—*Phytopathology*, 1950, 40, 29.
1421. *Oxidative coupling of Phenols* (ed. by W. Y. Taylor, A. R. Battersby), Marcel Dekker inc., N. Y., 1967, 387.

1422. Pagani G., Caccialanza G., Montanari L.—*Farmaco. Ed. sci.*, 1973, 28, 3, 214; 231.
1423. Paolini F. A., Bandirali G. R., Garbagna P. et al.—*Riv. radiol.*, 1967, 7, 1, 137.
1424. Pardini R. S., Heidker J. C., Fletcher D. C.—*Biochem. Pharmacol.*, 1970, 19, 10, 1695.
1425. Pardini R. S., Kim Ching H., Biagini R. et al.—*Biochem. Pharmacol.*, 1973, 22, 15, 1921.
1426. Paris R. R.—*AS*, 1958, D246, 14, 2183.
1427. Paris R.—*Pharm. weekbl.*, 1971, 106e, 12, 21.
1428. Paris R., Moury J.—*Ann. pharmac. Franc.*, 1964, 22, 8-9, 489.
1429. Parish R. W.—*Z. Pflanzenphysiol.*, 1969, 60, 4, 296.
1430. Parke D. W., Williams R. T.—*Biochem. J.*, 1953, 55, 337.
1431. Parke D. W., Rahim A., Walker R.—*Biochem. soc. Trans.*, 1973, 1, 2, 511.
1432. Parrot J.-L.—*SB*, 1943, 137, 1-2, 171.
1433. Parrot F.—*AS*, 1973, D277, 9, 781.
1434. Parrot J., Canu P.—*Arch. intern. pharmacodyn. et therap.*, 1964, 152, 1-2, 234.
1435. Parrot J., Gabe M.—*SB*, 1947, 141, 7-8, 363.
1436. Parrot J., Gero F.—*SB*, 1949, 143, 21-22, 1447.
1437. Parrot J., Lavollay J.—*SB*, 1944, 138, 1, 82.
1438. Parrot J., Lavollay J.—*AS*, 1944, 218, 211.
1439. Parrot J., Richet G.—*SB*, 1945, 139, 1050.
1440. Pasotti C., Marchesani F., Coppim.—*Minerva med.*, 1969, 60, 98, 4954.
1441. Pathak M. A.—*Adv. Biol. Skin*, 8, 1967, 397.
1442. Pathak M. A., Kramer D. M.—*BBA*, 1969, 195, 1, 197.
1443. Patt H. M., Tyree E. B., Straube R. L. et al.—*Science*, 1949, 110, 213.
1444. Paupardin C.—*Ann. sci. natur. bot. et biol. veget.*, 1972, 13, 2, 141.
1445. Paynot M., Martin G., Giraud M.—*AS*, 1973, D276, 4, 669.
1446. Peaslee M. H., Einhellig F. A.—*Toxicol. and Appl. Pharmacol.*, 1973, 25, 4, 507.
1447. Pekker J., Schäfer E. A.—*Arzneimittel-Forsch.*, 1969, 19, 10, 1744.
1448. Pekkarinen A., Manninen K., Mäenpää M.—In: *Mechanisms of release of biogenic amines*. Pergamon Press, 1966, 261.
1449. Peterson N. A., Raghupathy E., McKean C. M.—*BBA*, 1971, 228, 1, 268.
1450. Peyroux J., Drappe Ch., Tilloy Ch., Rips R.—*Chim. Ther.*—1973, 8, 4, 387.
1451. Piatelli M., Impellizeri G.—*Phytochemistry*, 1971, 10, 1, 2657.
1452. Pierpoint W. S.—*Biochem. J.*, 1969, 112, 5, 619.
1453. Pittard A. J., Gibson A. F., Doy C. H.—*BBA*, 1962, 57, 2, 290.
1454. Plotkowiak J., Chmiel J.—*Poznan. towarz. przyjal. nauk*, 1969, 7, 31.
1455. Plungian M. B., Munch J. C., Wolffe J. B.—*J. Pharmac. and Therap.*, 1948, 93, 4, 383.
1456. Posati L. P., Holsinger V. H., Fox K. K. et al.—*J. Dairy Soc.*, 1972, 55, 11, 1557.
1457. Potty V. H.—*Analyt. Biochem.*, 1969, 29, 3, 535.
1458. Pozza F., Versa G.—*Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1960, 36, 20, 1120.
1459. Pozza F., Versa G.—*Quad. radiol.*, 1961, 26, 1-2, 251.
1460. Powell W. S., Heacock R. A.—*Bioorg. Chem.*, 1973, 2, 3, 191.
1461. Prevot H., Linden W. A., Wehbe S. et al.—*Strahlentherapie*, 1970, 140, 6, 753.
1462. Prevost H., Cotereau H., Parrot J.—*SB*, 1947, 141, 1043.
1463. Pridham J. B. *Phenolics in plants in health and disease*. Pergamon Press, 1960.

1464. Pridham J. B. Enzyme chemistry of phenolic compounds. L., Pergamon Press, 1963.
1465. Pridham J. B.—Phytochemistry, 1964, 3, 4, 493.
1466. Pšenakova T., Kolek J., Pšenak M.—Experientia, 1972, 28, 12, 1424.
1467. Pyörälä K.—Ann. Med. Exp. et biol. Fennae, Helsinki, 1965, 43, suppl. 3, 1.
1468. Pabin R. S., Klein R. M.—Arch. Biochem. and Biophys., 1957, 70, 1, 11.
1469. Raig P., Ammon R.—Arzneimittel-Forsch., 1972, 22, 8, 1399.
1470. Raj S. A., Mahadevah A.—Indian Phytopathol., 1970, 23, 1, 89.
1471. Rajnaud G., Pourrias B., Thomas J. et al.—Chim. Ther., 1973, 8, 4, 479.
1472. Reiman R. J., Later E. R., Nekelas H.—Science, 1947, 106, 368.
1473. Rakoto R., Pasich P., Boiteau P. et al.—SB, 1962, 156, 10, 1552.
1474. Ramanujam P., Asthana J. G.—Indian J. Pharm., 1973, 35, 6, 177.
1475. Ramsey G. W., Hielberg B. C., Wiant J. S.—Phytopathology, 1946, 36, 245.
1476. Rangoonwala R., Friedrich H.—Naturwissenschaft, 1967, 54, 14, 368.
1477. Rao H. V., Bride T. J., Oleson I. J.—Cancer Res., 1968, 28, 10, 1952.
1478. Rao V. S., Seshadry T. R.—J. Sci. Indian Res., 1949, 11, 178.
1479. Rao A. V., Iswaran V.—Zbl. Bakteriöl., Parasitenk., Infektionskrankh. und Hyg., 1973, 11, 128, 7-8, 253.
1480. Reekers P. P. M., Lindhout M. J., Kop-Klaasen B. H. M., Hemker H. C.—BBA, 1973, 317, 2, 559.
1481. Raunert M.—Z. Urol., 1938, 32, 630.
1482. Recent progress in the chemistry of natural and synthetic colouring matters and related fields. Acad. Press, 1962.
1483. Redemann C. T., Wittwer S. H., Ball C. D., Sell H. H.—Arch. Biochem., 1950, 25, 2, 277.
1484. Reichel L., Reichwald W.—Naturwissenschaft, 1960, 47, 2, 41.
1485. Rekers P. F., Field J. B.—Science, 1943, 107, 2766, 16.
1486. Restuccia A., Di Matteo A.—Vet. ital., 1972, 23, 11-12, 627.
1487. Rhecki Soon, Watts B. M.—J. Food. Sci., 1966, 31, 5, 669.
1488. Ribereau-Gayon P.—AS, 1964, D258, 4, 1335.
1489. Richardson G. A., El'Rafey M. S., Long M. L.—J. Dairy Sci., 1947, 30, 397.
1490. Reiger R., Michaelis A.—Kulturpflanzen, 1962, 10, 212.
1491. Riesterer L., Jacques R.—Pharmacology, 1970, 3, 4, 243.
1492. Riley H. P., Hoff V. F.—Nucleus, 1960, 3, 1.
1493. Ring K., Land H. W., Ehle H., Ronde E.—Pharm. Res. Commun., 1973, 5, 4, 367.
1494. Riov J., Monselise S. P., Kahan R. S.—Radiat. Bot., 1968, 8, 6, 463.
1495. Rips R., Boschi G., Chau Trinh-Minh et al.—J. Med. Chem., 1973, 16, 6, 725.
1496. Ritzert R. W., Hemphill D. D., Sell H. M. et al.—J. Amer. Soc. Hortic Sci., 1972, 97, 1, 48.
1497. Robbins R. S.—Intern. Z. Vitaminforsch., 1966, 36, 1, 10.
1498. Roberts E. A. H.—Tea Quart., 1961, 32, 4, 190.
1499. Robeznieks J.—Z. Vitaminforsch., 1938/1939, 8, 1, 27.
1500. Robinson H. J., Graessle O. E.—J. Pharmacol., 1943, 77, 1, 63.
1501. Robinson J. D.—Molec. Pharmacol., 1969, 5, 6, 584.
1502. Robson H. N., Duthie J. J. R.—Brit. Med. J., 1950, 971, 1952, 1, 994.

1503. Rodighiero G., Musajo L., Doll'Acqua F. et al.— *Experientia*, 1969, 25, 4, 479.
1504. Roessler R.— *Roszn. Pomorsk. akad. med. Szczecin*, 1965, 11, 629.
1505. Rollin P., Maignan G.— *Nature*, 1967, 214, 5089, 741.
1506. Ronchi V. N., Arcara P. G.— *Mutat. Res.*, 1967, 4, 6, 791.
1507. Roncucci R., Lambelin G., Simon H.-J. et al.— *Arch. intern. pharmacodyn. et ther.*, 1973, 203, 2, 348.
1508. Rowley B. J., Pirt S. J.— *J. Gen. Microbiol.*, 1972, 72, 3, 553.
1509. Rönnerstrand S.— *Botan. marine*, 1968, 11, 1—4, 106.
1510. Rosario F. de P.— *Acta scient. venezol.*, 1964, 15, 1, 16.
1511. Rossi G. V., Packman E. W., Goldberg M. E.— *Amer. J. Pharmacy*, 1957, 129, 3, 89.
1512. Roth L. W., Sheppard L. M.— *Science*, 1948, 108, 410.
1513. Rothe W. E., Grenan M. M.— *Science*, 1961, 133, 3456, 888.
1514. Roy A. B.— *Adv., Enzymol.*, 1960, 22, 211.
1515. Roy A., Guzzze A. V., Tollin G.— *BBA*, 1965, 94, 1, 258.
1516. Roy B. R.— *Indian J. Med. Res.*, 1953, 41, 2, 201; 207.
1517. Rudali G., Juliard L.— *SB*, 1963, 157, 1, 72.
1518. Ruzsnyak St., Benko A.— *Science*, 1941, 94, 25.
1519. Ruzsnyak St., Szent-Györgyi A.— *Nature*, 1936, 138, 27.
1520. Russell H. A.— *Z. analyt. Chem.*, 1970, 250, 2, 125.
1521. Ryan G. B., Hurley J. V.— *J. Pathol. and Bacteriol.*, 1968, 96, 2, 371.
1522. Sabalitskaya T.— *Chemiker-Ztg.*, 1953, 77, 4, 108.
1523. Sachs J.— *Handbuch der experimental Physiologie*. Leipzig, 1865.
1524. Sahasrabudhe M. R.— *J. Scient. and Industr., Res.*, 1953, 1312, 9, 63.
1525. Saindelle A., Arhau P., Gazave J. M. et al.— *Therapie*, 1969, 24, 4, 581.
1526. Sakamura S., Obata Y.— *Agric. and Biol. Chem.*, 1961, 25, 10, 750.
1527. Salgado E., Green D. M.— *J. Appl. Physiol.*, 1956, 8, 6, 647.
1528. Sancilio L. F., Rodriguez R.— *EBM*, 1966, 123, 3, 707.
1529. Sarasin A., Moule Y.— *FEBS Lett.*, 1973, 29, 3, 329.
1530. Sarasin R., Toff J. W.— *J. de Belge radiol.*, 1956, 39, 4, 611.
1531. Sastry G. P., Boruch J. N., Rao P. R.— *Indian J. Chem.*, 1963, 1, 12, 542.
1532. Sato A., Nishio K., Kitamura T.— *J. Agr. Chem. Soc. Jap.*, 1972, 46, 11, 603.
1533. Sato M.— *Phytochemistry*, 1969, 8, 2, 353.
1534. Scarale M.— *Corriere farmac.*, 1965, 20, 5, 81.
1535. Scarale M.— *Corriere farmac.*, 1966, 21, 9, 199.
1536. Scarborough H.— *Biochem. J.*, 1939, 33, 1400.
1537. Scarborough H.— *Lancet*, 1940, 2, 644.
1538. Scarborough H., Bacharach A.— В кн.: *Биохимия и физиология витаминов*, 2. ИЛ, М., 1950, 3.
1539. Scarborough H., Stewart C. P.— *Lancet*, 1938, 2, 610.
1540. Scheline R. R.— *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1968, 26, 4, 325.
1541. Schiller A. A.— *Amer. J. Physiol.*, 1951, 165, 2, 293.
1542. Schmid A., Zipt K., Gutschow K. et al.— *Zbl. Veterinärmed.*, 1965, 1312, 7, 571.
1543. Schmidt G. H., Tannhauser S. J.— *JBCh*, 1945, 161, 1, 83.
1544. Schneider V.— *Z. Pflanzenphysiol.*, 1973, 70, 1, 88.
1545. Schneider W., Staundinger H.— *Klin. Wochenschr.*, 1964, 12, 18, 879.
1546. Schnell K. F., Gerhardt S., Lepke S. et al.— *BBA*, 1973, 318, 3, 474.
1547. Schoental R., Gibbard S.— *Brit. J. Cancer*, 1972, 26, 6, 504.
1548. Schraufstätter E.— *Experientia*, 1948, 4, 12, 484.
1549. Schwartz A. G.— *Cancer res.*, 1974, 34, 1, 10.
1550. Schweiters H.— *Zum Nachweis der Vergiftung durch Cumarinderivate beim Hung.* München, 1970, 295.

1551. Scott A. U.— In: Oxidative coupling of Phenols (ed. by W. Y. Taylor, A. R. Battersby). N. Y., Marcel Dekker Inc., 1967, 95.
1552. Scott K. G., Strey L.— EBM, 1952, 81, 2, 493.
1553. Sebeson J. M., Mitchell E., Snyder E. W.— J. Amer. Soc. Sugar Beet Techn., 1969, 15, 7, 556.
1554. Seifert H.— Z. ges. innere Med., 1969, 24, 20, 714.
1555. Seiler K., Duckert F.— Thrombos et diates. haemorrh., 1968, 19, 3-4, 389.
1556. Selye H. Stress. Monreal, 1950.
1557. Seshadry T. R.— J. Indian Chem. Soc. Ind. and News, 1948, 11, 55.
1558. Sevestre J., Fabianek J., Neumann J. et al.— Bull. Soc. chim. biol., 1951, 33, 3-4, 291.
1559. Sevin A.— AS, 1943, D216, 505.
1560. Sexton W. A. Chemical constitution and biological activity. Spon. L., 1953.
1561. Shamberger R. J.— Proc. of 64 Ann. Meeting of the Am. Assoc. for Cancer Res., 1973, 14, 33.
1562. Shanno R. L.— J. Amer. Med. Assoc., 1946, 211, 539.
1563. Sharff A.— Qualitas plant. et mater. veget., 1969, 17, 2, 153.
1564. Sharma A. K., Datta K. B.— Folia biol. (polska), 1962, 10, 1, 59.
1565. Sharma S. K., Murti C., Krishna R.— Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 12, 2025.
1566. Shaw C. E., Kapica L.— Appl. Microbiol., 1972, 24, 5, 824.
1567. Shcherbakov V. K.— In: Mechanism mutat. and induc. factors. Prague, 1966, 381.
1568. Sheppard E., Bourgain R., Symons C. et al.— Arch. Biochem., 1954, 50, 2, 224.
1569. Sheppard E., Imperante J., Wright J. S.— JBCh, 1955, 212, 2, 837.
1570. Shimada M., Ohashi H., Higuchi T.— Phytochemistry, 1970, 9, 12, 2463.
1571. Shin Chun-Nan, Marth E. H.— BBA, 1974, 338, 1, 286.
1572. Sidlova A., Zloch Z.— Plzen. lek. sb., 1971, 36, 21.
1573. Siddig A. M., Tappela A. L.— Arch. Biochem. and Biophys., 1956, 60, 1, 91.
1574. Siegfried B., Schneider R.— Pharmac. acta Helv., 1953, 28, 5, 132.
1575. Singleton V. L., Kratzen F. H.— J. Agric. and Food. Chem., 1969, 17, 3, 497.
1576. Sluis R.— J. H., van — Food Manuf., 1951, 26, 99.
1577. Smart C. R., Hogle H. H., Robins R. K. et al.— Cancer Chaemotherap. Repts, 1969, 53, 2, 147.
1578. Smith J. N.— Biochem., J., 1953, 55, 156.
1579. Smith R. D., Lambert R., Martin G. J.— EBM, 1964, 116, 3, 593.
1580. Smith W. W., Alderman J. M.— Radiat. Res., 1962, 17, 4, 594.
1581. Sokal J., Sarcione E. J., Gerszki K. E.— Amer. J. Physiol., 1959, 196, 2, 261.
1582. Sokoloff B., Eddy W. H., Redd J. B.— AMA Arch. Pathol., 1951, 52, 3, 215.
1583. Sokoloff B., Eddy W. H., Redd J. B.— J. Clin. Investig., 1951, 30, 4, 395.
1584. Sokoloff B., Eddy W. H., Williams J. et al.— Cancer Res., 1951, 11, 283.
1585. Sokoloff B., Redd J. B.— Study of vitamin P. N. Y., 1949.
1586. Sokoloff B., Redd J., Dutcher R.— Science, 1950, 112, 112.
1587. Sokoloff B., Redd J., Dutcher R.— EBM, 1950, 75, 1, 6.
1588. Sokoray L., Czimmer A. G.— Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol., 1938, 190, 6, 622.

1589. Somers T. C., Harrison A. F.— *Austral. J. Biol. Sci.*, 1967, **20**, 2, 475.
1590. Somogyi J. C.— *Z. Vitaminforsch.*, 1954, **16**, 134.
1591. Spalding J. W., Pero R. W., Owens R. G.— *J. Cell. Biol.*, 1970, **47**, 2, 199.
1592. Spencer B.— *Biochem. J.*, 1960, **77**, 294.
1593. Sporn A., Peretianu J.— *Igiena*, 1956, **1**, 2, 52.
1594. Srinal R. C., Dhawan B. N.— *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1973, **25**, 6, 447.
1595. Stähelin H.— *Eur. J. Cancer*, 1973, **9**, 3, 215.
1596. Stelzig D. A., Ribeiro S.— *EBM*, 1972, **141**, 1, 346.
1597. Stafford H. A., Baldy R.— *Plant Physiol.*, 1970, **45**, 2, 215.
1598. Steinberger E., Dixon W. J., Jones R. A.— *EBM*, 1958, **97**, 3, 598.
1599. Stenlid G.— *Phytochemistry*, 1970, **9**, 11, 2251.
1600. Stepp W., Kühnau J.— *Stuttgart*, 1957, **2**, 827.
1601. Sterkowitz J., Guminska M., Eckstein M.— *Diss. pharm. et pharmacol. PAN*, 1972, **24**, 6, 569.
1602. Stith W. J., Hodgins D. S., Abell C. W.— *Cancer Res.*, 1973, **33**, 5, 966.
1603. Stonier T., Yang Hsin-Mei.— *Plant Physiol.*, 1973, **51**, 3, 391.
1604. Su K. L., Abul-hajj Y., Staba E. J.— *Lloydia*, 1973, **36**, 1, 80.
1605. Svensson S.-B.— *Physiol. Plant.*, 1972, **26**, 1, 115.
1606. Svensson S.-B.— *Physiol. Plant.*, 1972, **27**, 1, 13.
1607. Swain T., Bate-Smith E. C.— In: *Comparative biochemistry*, **3**. Acad. Press. 1962.
1608. Swartling P., Samuelsson E. C.— *Senska meieritdn.*, 1953, **45**, 215.
1609. Swayne V. R., Beiler J. M., Martin G. J.— *EBM*, 1952, **80**, 2, 384.
1610. Sweeney M. J., Gerzon R., Harris P. N. et al.— *Cancer Res.*, 1972, **32**, 9, 1795.
1611. Sweeney M. J., Hoffman D. H., Esterman M. A.— *Cancer Res.*, 1972, **32**, 9, 1803.
1612. Tafuri F., Businelli M., Scarponi L.— *J. Sci. Food and Agr.*, 1972, **23**, 12, 1417.
1613. Tajana A., Massazani E., Nardi D. et al.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1971, **21**, 6, 817.
1614. Takino J., Odsawa T., Sanda H. et al.— *J. Agric. Chem. Soc. Japan*, 1971, **45**, 4, 176.
1615. Tamura S., Chang Ching Fun, Suzuki A. et al.— *J. Agric. and Biol. Chem.*, 1969, **33**, 3, 391.
1616. Tappel A. L.— *Food Res.*, 1953, **18**, 6, 560.
1617. Tappel A. L., Fletcher B., Deamer D.— *J. Gerontol.*, 1973, **28**, 4, 415.
1618. Tappel A. L., Lundberg W. O., Boyer P. D.— *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1953, **42**, 2, 293.
1619. Tappel A. L., Marr A. G.— *J. Agric. and Food Chem.*, 1954, **2**, 11, 554.
1620. Tarr H. L. A.— *Nature*, 1944, **154**, 824.
1621. Tatematsu A., Nadai T., Yoshizumi H. et al.— *Mass Spectrosc.*, 1972, **20**, 4, 339.
1622. Teyeau F.— In: *Международ. конф. по витамините*. София, 1962, **39**.
1623. Thomas H., Müller E. D., Roth St.— *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.*, 1972, **253**, 12, 1894.
1624. Thomas P., Nair P. M., Sreenivasan A.— In: *Basis Mechanism Radat Biol. and Med. Bombay*, 1971, 203.
1625. Thomson R. H.— In: *Recent progress in the chemistry of natural and synthetic colourind matters*. Acad. Press, 1962, 99.
1626. Tiele E. H., Schuchardt L. F.— *Science*, 1952, **115**, 2965, 8.

1627. Tollenaar E. D., Vog H. Y.— Fette, Seifen, Anstrichmittel, 1956, 58, 2, 112.
1628. Tollenaar J. P.— J. Med. Chem., 1973, 16, 7, 791.
1629. Tolling G., Raid T., Stalink C.— BBA, 1963, 66, 3, 444.
1630. Tonzig S., Marre E.— Instituto Lombardo rend. sci., 1955, 89, 243.
1631. Tronchet J.— Bull. soc. histoire natur., 1961, 63, 1, 11.
1632. Tronchet J.— Bull. soc. bot. France, 1972 (1973), 119, 1-2, 25.
1633. Udenfriend S., Creveling C. R., Ozaky M. et al.— Arch. Biochem. and Biophys., 1959, 84, 1, 249.
1634. Ungar G.— J. Physiol., 1946, 103, 3, 18P.
1635. Ungnade H. E. Organic electronic spectral data, 2, 1953, N. Y., Interscience, 1960.
1636. Uno T., Suto M., Harada N.— J. Sericult. Sci. Jap., 1972, 41, 4, 269.
1637. Vaccarezza J. R., Wilson J. A.— Experientia, 1965, 21, 4, 205.
1638. Vacek V.— Schweiz. med. Wochenschr., 1941, 71, 7, 155.
1639. Valadaud D., Izard C.— AS, 1971, D273, 23, 2247.
1640. Valadaud-Barrieu D., Izard C.— AS, 1973, D276, 1, 33.
1641. Van Sumere C. F., Teuch H.— Arch. intern. physiol. et biochem., 1968, 76, 5, 968.
1642. Vesselinovich S. D., Michailovich N., Wogan G. H. et al.— Cancer Res., 1972, 32, 11, 2289.
1643. Vicari S., Babel J., Cardinet J.— Ophthalmologica, 1967, 154, 1, 21.
1644. Vicitiez E., Vasquez A.— An. edafol y agrobiol., 1968, 27, 9-10, 619.
1645. Vijaya L. M., Subba R. N. V.— Curr. Sci. (India), 1972, 41, 18, 680.
1646. Wada S., Tomioka S., Moriguchi I.— Chem. and Pharmac. Bull., 1959, 17, 2, 320.
1647. Waelsch H., Rackow H.— Science, 1942, 96, 2495, 386.
1648. Wain R. L., Taylor H. F.— Nature, 1965, 207, 4993, 167.
1649. Walter J. F., Voorhees J. J., Kelsey W. H. et al.— Arch. Dermatol., 1973, 107, 6, 861.
1650. Wang J. J., Chevinsky D. S.— Proc. of 64 Ann. Meeting of Am. Assoc. for Cancer Res., 1973, 14, 440.
1651. Wasyl Z., Bielanski W., Reifer G.— Bull. Acad. pol. sci. Ser. Sci. biol., 1971, 19, 1, 9.
1652. Watanabe A., Oshima Y.— Agric. and Biol. Chem., 1965, 29, 2, 90.
1653. Watanabe M., Minegishi K., Tsutsui Y.— Cancer Res., 1972, 32, 10, 2049.
1654. Wattenberg L. W.— Proc. of 63 Ann. Meeting of Am. Assoc. for Cancer Res., 1972, 13, 12.
1655. Wattenberg L. W.— Proc. of 64 Ann. Meeting of Am. Assoc. for Cancer Res., 1973, 14, 26.
1656. Wattenberg L. W.— J. Nat. Cancer Inst., 1972, 48, 5, 1425.
1657. Wawra C., Webb J.— Science, 1942, 96, 302.
1658. Weinbach E. C., Garbus J.— JBCh, 1965, 240, 4, 1811.
1659. Weinges K., Müller O.— Chem. Ztg., 1972, 96, 11, 612.
1660. Weintraub M., Breckenridge R. T., Griner P. F.— J. Lab. and Clin. Med., 1973, 81, 2, 273.
1661. Weiss S., Weiss J., Weiss B.— Amer. J. Gastroenterol., 1955, 2, 787.
1662. Weiss S., Weiss J., Weiss B.— Amer. J. Gastroenterol., 1958, 29, 6, 629.
1663. Welch R. M., Harrison I. E., Conney A. H. et al.— Clin. Pharmacol. and Therap., 1969, 10, 6, 817.
1664. Weuffen W., Pohloudek-Fabini R.— Wiss. Z. E. Ardnt- Univ. Greifswald. Math. Naturwiss., 1970, 19, 3-4, 203.
1665. Whalley W. B.— In: The pharmacology of plant phenolics. Acad. Press, 1959, 27.
1666. Wheeler T. S.— Nature, 1955, 176, 4423, 637.

1667. Wilder O. H. M., Kraybill H. R.— Univ. of Chicago, 1948.
1668. Williams A. H.— In: Enzyme chem. of phenolic compounds. Pergamon Press, 1963, 87.
1669. Williams R. T. Detoxication mechanisms. The metabolism and detoxication of drugs toxic substances and other organic compounds. Champaign and Hall. L., 1959.
1670. Williams R. T.— In: The pharmacology of plant phenolics. Acad. Press, 1959, 13.
1671. Wilson J. A. Modern practice in leather manufacture. Reinhold. N. Y., 1941.
1672. Wilson R. H., Booth A. N., De E d s F.— EBM, 1951, 76, 3, 540.
1673. Wilson R. H., De E d s F.— Science, 1948, 107, 369.
1674. Wilson R. H., De E d s F.— J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1949, 95, 3, 399.
1675. Wilson R. H., Mortarotti T. G., De E d s F.— J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1947, 90, 2, 120.
1676. Wilson R. H., Mortarotti T. G., De E d s F.— EBM, 1947, 64, 524.
1677. Wilson R. H., Mortarotti T. G., D o x t a d e r E. R.— EBM, 1947, 64, 324.
1678. Winn J., Fore W.— JBCh, 1965, 240, 4, 1766.
1679. Witty Th. R., Renuss W. A.— J. Med. Chem., 1973, 16, 11, 1280.
1680. Wogan G. N., Edwards G. S., Newberne P. M.— Cancer Res., 1971, 31, 12, 1936.
1681. Woolf I. L., Babior B. M.— Am. J. Med., 1972, 53, 3, 261.
1682. Wurziger J., Lindemann E.— Fette und Seifen, 1953, 55, 3, 190.
1683. Wylie D. W., Archer S., Arnold A.— J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1960, 130, 3, 239.
1684. Zacho C. E.— Acta path. microbiol. scand., 1939, 16, 144.
1685. Zaturecky L., Rochowa M.— Czechosl. dermatol., 1966, 41, 4, 236.
1686. Zenisek A., Kral J. A., Hais J. M.— BBA, 1955, 18, 4, 589.
1687. Zenk M. H.— Z. Naturforsch., 1964, 198, 1, 83.
1688. Zilva S.— Nature, 1937, 140, 588.
1689. Zloch Z.— Int. Z. Vitaminforsch., 1969, 39, 3, 269.
1690. Zloch Z.— Int. J. Vitam. and Nutr. Res., 1973, 43, 3, 378.
1691. Zorzetto C.— Boll. chim. farm., 1973, 112, 7, 479.
1692. Zuckerman Z.— Dermatologica, 1967, 134, 3, 177.
1693. Yamafuji K., Murakami H.— Enzymologia, 1968, 35, 3, 139.
1694. Yang C., Braymer H. D., Petrakis P. L. et al.— Arch. Biochem. and Biophys., 1958, 75, 538.
1695. Yasimoto K., Yamamoto A., Mitsuda H.— Agric. and Biol. Chem., 1970, 34, 8, 1162.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абсцизовая кислота 34
 Агликоны 16, 17, 21, 34, 49, 55, 60, 84, 85, 96, 109, 114, 188
 S-Аденозил-метионин 58, 59, 191
 Аденозинтрифосфат (АТФ) 8
 Аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза) 85, 122, 170
 АТФ-сульфурилаза 57
 Адреналин 36, 56, 57, 63, 74, 75, 78, 97, 98, 102, 104—108, 113, 114, 118, 124, 129, 145, 148, 165, 169, 170, 177, 181—196, 198
 Аденолютин 187
 Аденохром 75, 186, 187
 Акацетин 111, 114
 Актинородин 49
 Ализарин 152
 Алкалоиды 9, 18, 39, 54, 96
 Алкаптонурия 10
 Аллиин 39
 Аллицин 39
 Аллопсорален 128
 Альдегид сиреневый 18
 Альдегиды 8, 18, 39, 102
 Альтернариол 160
 Амилгаллат 93
 Аминокислоты 8, 20, 30, 56, 200
 Ангелицин 12, 34, 84, 126
 Антиоксиданты 3, 24—29, 80, 81, 91, 92, 93, 96, 104, 113, 120, 135, 136, 140, 149, 156—159, 162, 165, 166, 179, 181, 182, 186
 Антоксантины 97
 Антоцианидины 12, 15
 Антоцианы 17, 30, 34, 37, 38, 39, 43, 47, 50, 51, 63, 68, 91, 118, 161, 177.
 Антрахиноны 7, 16, 17, 30, 49, 83
 Антрацен 16
 Антрон 7, 156
 Апигенин 13, 35, 85, 86, 87, 109, 111, 126
 Апинин 39, 53, 99, 160
 I-Арабиноза 17
 Арбутин 47, 84
 Аскорбиновая кислота 28, 31, 32, 36, 51, 61, 62, 69, 74, 75, 82, 97, 98,

104, 106, 110, 112, 113, 120—124, 127, 131, 136, 140, 165, 173—177, 181—188, 191, 193, 195, 198, 199
 Атамантин 97
 Ауксины 32, 33—37, 148
 Аурузидин 16
 Ауроны 12, 15, 17, 29, 47
 Ауорофузарин 49
 Афлатоксины 151, 155, 159
 Аценокумарин 130, 172
 Ацерин 40
 Ацетат 6, 7, 8
 Ацетилхолин 109, 111, 120, 146, 147, 194—196, 198
 Ацетофеноны 10, 117

Б

n-Бензальдегид 18
 Бензол 6, 22
 7,8-Бензофлавон 150, 159
 Бензофуран 99, 114
 Бензохиноны 16, 22, 35, 48, 82, 83, 121, 152, 157, 168, 183
 Бенз-(1, 2)-пирен — 150, 157, 159
 Бергаптен 12, 34, 84, 126—128
 Биоханин А 88, 125
 Бисоксикумарин 130
 Бисфенол А 81
 Бифенил 61
 Бифлавоны 51, 160
 Бутеин 15
 Бутилгаллат 25, 90, 93, 94, 100—102, 109, 136, 137, 173
 Бутилоксианизол 25, 26, 89, 91, 92, 135, 157, 158
 Бутилокситолуол (инол, дибунол) 25—27, 81, 82, 89, 91, 92, 129, 135, 152, 157, 158

В

Ванилин 18, 37, 102
 Варфарин 84, 129, 130, 131, 159, 172
 Витамин С см. Аскорбиновая кислота
 Витамин Е см. Токоферолы
 Витамин К см. Нафтохиноны
 Витексин 17
 Витексин-4'-рамнозид 86, 87, 121
 Витилиго 82, 83, 128, 129

Г

d-Галактоза 17
 Галаскорбин 67, 69—71, 74, 88, 91, 93, 94, 97—99, 102—104, 108—114, 117, 119, 121—125, 135—138, 153, 159, 177, 182, 184—186, 191, 196
 Галлаты 26, 46, 78, 102, 103, 111, 113, 138, 158, 169—171, 174, 186
 Галлирование 31
 Галловая кислота 5, 8, 10, 19, 22, 24, 25, 35, 38, 40, 51, 52, 55, 56, 59, 60, 63, 67, 68, 90, 93—95, 99, 100—102, 103, 109, 110, 112, 113, 120, 135—139, 147, 153, 168, 172, 174, 175, 177, 182, 187, 188, 192, 198
 — соли 40, 94, 100, 102—104, 113, 136, 138
 — эфиры 40, 93, 100, 102—104; 109, 136, 198
 Галлокатехин-галлат 52
 Галлокатехины 8, 51, 52,
 Галлотанин 10, 19, 22, 41, 51, 60, 95, 161, 168, 172, 175
 Гашиш 84
 Гваякол, 25, 120
 Гексилгаллат 93
 Генистейн 13, 88, 120, 125, 126
 Генистин 125
 Гентобиоза 17
 Гентизилхинон 48
 Гепарин 120
 Гептилгаллат 93, 136
 Геракленин 84
 Гесперетин 59, 85
 Гесперидин 26, 39, 50—56, 59, 62, 68, 71, 85, 86, 88, 99, 106, 110, 114, 119—121, 125, 126, 129, 131, 134, 154, 174, 184, 191
 Гетероауксин *см.* Ауксины
 Гиалуронидаза 71, 78, 118, 120, 121, 126, 174, 177, 182, 183, 184, 201
 Гиалуроновая кислота 70
 Гиббереллины 32—34, 37, 148
 Гидроксиллаза коричных кислот 36
 Гидроксилирование 8, 14, 23, 31, 56, 60, 128, 150, 156, 166, 167
 Гидроксильные группы 8—10, 12, 14, 21—23, 28, 35, 44, 57, 63, 81, 87, 109, 156, 164—167, 177, 188, 189, 191, 200
 Гидрохинон 9, 22, 25, 27, 35, 39, 60, 80, 81, 83, 84, 120, 121, 129, 152, 157, 165, 167, 168, 173
 Гиперин 86, 87, 97
 Гиперицин 84
 Гиперозид 97, 114, 121
 Гистамин 99, 102, 109, 111, 116, 118, 120, 121, 175, 193, 194,
 Гликозиды 16—18, 21, 31, 34, 35, 38,

39, 46, 47, 49, 53, 55, 60, 63, 68, 85, 96, 99, 109, 114, 188

О-Гликозиды 17
 С-Гликозиды 17
 Гликоциамин 188
d-Глюкоза 17
 Глюкуроновая кислота 57, 58, 60, 83, 150, 151, 155, 160
 Глюкуронилтрансфераза 57
 Гомоэриодиктиол 59
 Госсипетин 14
 Госсипол 7, 43, 85, 86, 87, 162, 172, 185
 Гризеоредин 49
 Гуминовые кислоты 20, 30, 38, 41, 118, 175

Д

Даидзеин 13, 88, 125
 Дегидрохверцетин 26, 99
 Дезоксibenзоен 126
 Дельфинидин 15, 50, 61
 Депсиды 9, 18, 22, 53, 55, 99, 117
 Децилгаллат 91
 Дибенз-(1, 2; 5, 6)-антрацен 150
 Дигидрофлавонолы 14, 29
 Дигидрохалконы 15, 68
 Дигидроэрготоксин 187
 Дикумарин 83, 111, 129, 130, 131, 173
 Димеры 8, 63, 69, 160, 167
 Диметилбензантрацен 156, 157, 159
 2,6-Диметоксибензохинон 16
 2,3-Диоксибензоилглицин 48
 4,4'-Диоксидифенилсульфид 81
 5,6-Диоксиндол 19
 1,8-Диоксинафталин 19
 3,4-Диоксифенилаланин (ДОФА) 19, 56, 59, 127, 129, 188
 2,5-Ди-трет-амилгидрохинон 81
 2,5-Ди-трет-бутилгидрохинон 81
 3,5-Ди-трет-бутил-4-оксибензил (метилловый эфир) 81
 2,6-Ди-трет-бутил-*n*-крезол 81, 152
 Дифенил 92
 Дифенолы 9, 19, 20, 26, 35, 36, 44, 56, 58, 81, 174, 175, 188, 189
 Диферулоил-метан (куркумин) 117
 Додецилгаллат 25, 90—92.
 Дофамин 56, 129, 189
 Дубильная кислота *см.* таниновая кислота
 Дубильные вещества 3, 8, 14, 18, 19, 20, 30, 38, 41, 64, 161, 175, 176
 — — гидролизуемые 19, 41
 — — конденсированные 19, 41
 — — действие на ферменты 3

И

Ибуфенак 117, 119

Изоамилгаллат 93
 Изокумарин 11, 41
 Изоликвиригенин 15
 Изорамнетин 14
 Изофлавоны 13, 29, 34, 88, 120, 125, 126
 Изотопы радиоактивные 6, 8,
 — C^{14} 6,8
 — O^{18} 6
 Императорин 12, 84, 126, 128
 Индерал (пропранолол) 192, 193
 Индоламины 20, 56, 61, 184, 200, 201
 Индолилацетамид 33
 Индолилацетонитрил-*n*-ацетальдегид 33
 Индолил-3-уксусная кислота (ИУК) 32, 33, 35, 36
 Ионол см. Бутилокситолуол
 Иридин 125

К

Кардиовин 97, 98,
 Каротиноиды 26
 Каталаза 35, 173
 (+)-Катехин 52, 56, 59, 61, 87, 121, 131, 154, 160, 173, 175
 Катехин-галлат 52
 Катехины 14, 19, 30, 31, 38—40, 42, 44, 50—52, 56, 63, 64, 67—71, 85—88, 91, 93, 97—100, 103, 104, 106—108, 110—114, 118, 120—124, 134—138, 154, 160, 168, 169, 173—175, 177, 182, 184—186, 188, 191, 196
 Кверцетегтин 14
 Кверцетин 14, 17, 25, 29, 32, 35, 38, 39, 50—56, 58, 63, 68, 85—87, 97—99, 109, 111, 112, 114, 117, 119—123, 125, 134, 136, 154, 160, 170, 174—177, 188, 191, 196
 Кверцитрин 25, 39, 63, 86, 87, 97—99, 106, 114, 121, 125, 126, 160
 Кейлоны 148
 Келлин 98, 119
 Кемпферол 14, 17, 29, 30, 32, 33, 35, 37, 53, 63, 98, 109, 114, 118, 160
 Кинины 32—34, 148
 Кислота
 — аскорбиновая см. Аскорбиновая кислота
 — ацетатная (уксусная) см. Ацетат
 — ацетилсалициловая 118
 — бензойная 25, 91, 92,
 — бутоксибензилгидроксамовая 118
 — ванилиновая 10, 35, 39, 58, 175,
 — винная 18
 — галактуроновая 17
 — галловая см. Галловая кислота
 — гентизиновая 10
 — гомованилиновая 58

— гомогентизиновая (диоксифенил-уксусная) 10, 175
 — гомопротокатеховая 59
 — дегидроаскорбиновая 183
 — 5-дегидрошикимовая 8
 — дигалловая 19, 94, 173
 — 2,3-диоксибензойная 80, 109
 — 3,4-диоксибензойная см. протокатеховая
 — 3,4-диоксиминдальная 58, 59
 — 3,5-диоксифенилпропионовая 61
 — изованилиновая 58
 — коричные 8, 33, 34, 36, 117
 — кофейная 11, 18, 34, 35, 37, 39, 53, 59, 99, 175
 — *n*-кумаровая 11, 35, 39
 — лишайниковые 38
 — 6-метилсалициловая 7
 — α -нафтилуксусная 34, 117
 — неохлорогеновая 99
 — 3-оксиксантириловая 151
 — *o*-оксибензойная 34, 42
 — *n*-оксибензойная 10, 34, 35, 39, 57, 175
 — *o*-оксикислоты 10
 — *n*-оксикислоты 10
 — оксикоричные 8, 11, 17, 18, 22, 31, 34, 39, 168
 — 4-окси-3-метокси-миндальная 59
 — *m*-оксифенилуксусная 9, 59
 — *m*-оксифенилпропионовая 59
 — *n*-оксибензойная 9
 — *n*-оксифенилпировиноградная 8
 — орселиновая 8, 19, 22
 — префеновая 7, 8
 — *o*-пирокатеховая 10, 35
 — протокатеховая 8, 10, 38, 48, 58, 59, 102
 — резорциловая 35
 — 3, 4, 5-триоксифенилуксусная 61
 — салициловая 10, 92, 117, 118, 196
 — синаповая 11, 18, 35, 53
 — сиреневая 10, 35, 39
 — *N*-фенилантраниловая 117
 — 4-фенил-3-изокумариновая 97, 129, 130
 — фенилпировиноградная 8
 — фенилпропионовая 117
 — фенилуксусная 10, 117
 — феруловая 11, 18, 39, 53, 175
 — хиная 18, 19
 — хлорогеновая 18, 33—35, 42, 43, 51, 53, 99, 170, 171
 — хоризмовая 16, 36
 — шикимовая 6, 7, 8, 36
 — эллаговая 8—10, 19, 38, 99, 102, 111, 117, 121, 129, 134, 159, 163
 Колхицин 156, 162
 Конъюгаты см. Парные соединения,

Глюкуроновая кислота, Серная кислота
Коэнзим А 6
Крезолы 57, 80, 81, 152, 156
Ксантоны 9, 29, 159
Ксанторамнетин 56, 85, 86
Ксантоксин 34
Ксантоксин 12, 34, 84, 126, 127, 128, 154
Ксиленолы 80
d-Ксилоза 17
Кумарин 11, 12, 33, 56, 61, 68, 84, 99, 106, 169, 173, 175
Кумарины 11, 12, 17, 22, 29, 34, 37, 39, 44, 58, 63, 68, 83, 84, 98, 114, 117, 119, 126, 129—132, 153, 155, 159, 162
Кумахлор 84
Кумермицин 155
Куркумин *см.* Диферулонил-метан

Л

Лаусон 16
Лейкоантоцианидины *см.* Флавандиолы-3,4
Лейкоантоцианы 30, 31, 51, 53, 106, 109, 120, 160, 175, 184
Лейкодельфинидин 14, 134, 160
Лейкодерма *см.* Витилиго.
Лейкопеларгонидин 14
Лейкоцианидин 14
Лейкозфдин 160
Лигнаны 9, 29, 161
Лигнин 8, 10, 17, 18, 23, 30, 31, 37, 38, 41, 64, 161, 168
Литийгаллат 93, 102, 136, 137, 138
Лутеолин 13, 35, 53, 114, 122, 126
Лутеоскирин 49

М

Малонат 6
Мальвидин 15
Маммеингин 84
Маммеинзин 84.
Мамменн 159
Маритиметин 16
Марихуана 84
Маркумар (фенпрокумон) 130, 159, 172
Меланин 8, 19, 20, 23, 30, 42, 43, 47, 48, 52, 127, 129, 134, 154, 159, 168
Мелатонин 59
Мелилотовая кислота 61
Метанефрин 191
Метилгаллат 25, 40, 90, 100—102, 136
5-Метилкумарин 159
Метилирование 8, 14, 28, 57, 58—60, 128, 188, 189, 191
Метоксифенолы 152

8-Метоксипсорален 154
Меченые соединения:
C¹⁴ 6, 8, 56, 57, 58, 60, 61, 64
O¹⁸ 6
I¹³¹ 75
Po²¹⁰ 75
Ca⁴⁵ 75
H³ 127, 159
P³² 75, 76
Na²⁴ 75

Микофеноловая кислота 160
Миномицин 49
Мирицетин 14, 35, 60, 63, 97, 98, 114, 160
Мирицитрин 60, 97, 98, 160
Митомицин 49
Морин 63, 98, 114, 160
Моксикумон 131
Моноиодацетат 169

Н

Нарингенин 13, 34, 35
Нарингин 35, 39, 50, 51, 55, 63, 86, 106, 114, 131, 154
Натрийгаллат 44—46, 67, 72, 77, 93, 94, 97, 98, 100, 102, 104—108, 110, 112, 114, 122—124, 135, 137—142, 147, 152, 169, 170, 171, 173, 174, 177, 184—191, 193—198
1,4-Нафтагидрохинон 165
Нафталин 16, 151, 156
Нафтаценхиноны 49
Нафтолы 25, 44, 83, 152, 165, 175
Нафтохиноны (витамин К) 16, 26, 30, 32, 49, 82, 83, 129, 130, 156, 200
Неодикумарин 129
Новобиоцин 39
Норадреналин 56, 104, 187, 189
Нордигидрогвайаретовая кислота 25, 91, 92, 135, 152, 158, 177, 178, 191
Норизогвайацин 173

О

o-Оксибифенил 169
2-Оксибензофеноны 39
Оксигидрохинон 102, 152
2-Оксиндолил-3-уксусная кислота 33
Оксиндол-О-метилтрансфераза 59
4-Оксикумарин 83, 84, 129, 155, 172
3-Оксипиридин 57, 58
7-Оксифлаванон 85
7-Оксифлаван 99
Оксихиноны 29, 44, 152
О-(β-оксипропил)-рутозид 117, 129, 134
Октилгаллат 92, 93
Ононин 125
Оробол 13
Орхинол 41
Орцин 152

Остхол — 84

П

Парные соединения *см.* также Глюкуроновая кислота, Серная кислота 57, 60, 83, 150, 155, 160

Пеларгонидин 15, 50

Пеларгонин 87, 97, 99

Пелентан 130

Пеонидин 15

Пероксидаза 31, 35, 42, 43, 44, 173, 175, 177, 183

Петунидин 15

Пеucedанин 84, 154

Пизатин 41

Пирогаллол 9, 25, 38, 60, 63, 97, 98, 107, 108, 122, 123, 135, 165, 167, 172—174, 177, 184, 185, 188—191, 198

Пирокатехин (катехол) 9, 10, 19, 20, 22, 25, 39, 42, 57, 59, 60, 80, 96, 152, 157, 165, 167, 173, 175—177, 184, 188

Пирокатехинамины (катехоламины) 20, 56, 58, 59, 61, 104, 109, 120, 123, 124, 149, 168, 177, 184, 186—194, 199, 200, 201

Пирокатехин-О-метилтрансфераза (ПОМТ), Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) 18, 59, 177, 188, 190, 191, 201

Подофиллин 161, 162, 163

Подофилловая кислота 161

Подофиллотоксин 162

Полипоровая кислота 161

Полифенолоксидазы 19, 31, 32, 35, 36, 42—44, 55, 60, 114, 174, 182, 183

Полифенолы 8, 9, 18, 27, 31, 38, 42, 44, 63, 64, 81, 96, 108, 113, 114, 118, 121, 123, 154, 161, 169, 172—178, 182—184, 193, 194

Прангенин 126

Проантоцианидины 63, 69

Проилгаллат 25, 26, 44, 46, 67, 68, 90, 91, 92, 94, 100, 102, 103, 122, 135—137, 141, 142, 153, 158, 162, 169, 170, 172, 173, 174, 178, 197

Протокатеховый альдегид 102

Прунетин 125

Псорален 12, 84, 126—128, 159

Р

Радикалы феноксильные (ароксильные, семихинонные) 9, 22, 23, 47, 166, 167

Рамнетин 126

Р-Рамноза 17

Резорцин 9, 23, 33, 80, 152, 165

Регусин 29

Робинин 114

Робинобиоза 17

Ругулозин 49

Рутин 17, 25, 39, 40, 51—56, 59, 63, 67, 68, 71, 74, 77, 85—87, 97, 98, 102, 106, 109—114, 117, 119, 122—126, 129, 131, 133, 134, 136, 137, 154, 160, 170, 174, 175, 182, 184—186, 188, 191

Рутиноза 17

С

Савонин 131

Семихиноны 22, 23, 25, 27, 60, 63, 96, 139—141, 147, 157, 162, 163, 165, 167, 168, 170, 172, 175—179

Серная кислота (сульфаты) 57, 58, 60, 82, 83, 150, 151, 155, 200, 201

Серотонин 56, 59, 111, 116—118, 120, 149, 165, 168, 177

Синкумар 130, 159

Скопарин 160

Скопарозид 99, 114

Скополетин 11, 33, 36, 37

Скополин — 33

Спинулозин 48

Спирты

— ароматические 8

— конифериловый 11, 18, 23

— *п*-оксикоричный 18, 37

— синаповый 11, 18

Стероиды 9, 126

Стрептонигрин 49

Сульфуретин 16

Т

Танин (медицинский) 41, 67, 68, 74, 93—95, 110, 111, 113, 134, 136, 176, 184, 191

— гидролизированный 93, 94, 110—113

Танины *см.* Дубильные вещества

Танинацилгидролаза 41

Таниновая (*м*-дигалловая) кислота 91, 94, 111, 161, 173

Теафлавины 52

Теарубигины 52

Терпеноиды 18, 33, 34

Тетрагидроканнабинол 84

Тетрамеры 8, 23

Тимогидрохинон 152

Тимол 57, 152

Тиамин 57

Тирозин 8, 21, 29, 56, 129, 149, 168

Тирозиназа (монофенолоксидаза) 129, 174

Тиоксин 125, 165

Токоферолы 26, 92, 120, 149, 165, 173, 200

Три-О-галлоил-глюкоза 161

Тримеры 8, 23
 Триметилпсорален 127, 128, 159
 3-, 4-, 5-Триметоксисиннамальдегид 155
 1, 8, 9-Триоксипантрацен 156
 2, 3, 4-Триоксихалкон 86, 87, 172
 Триоксиптилурутин 98
 Триптофан 8, 34, 149, 168
 2, 5, 6-три-трет-бутилфенол (алкофен Б) 81, 82
 Трифенолы 9, 38, 44, 56, 58, 177, 189
 Трифолиризин 41
 Трицетин 61
 Трицин 61
 Триэтилутозид 117

У

Убихиноны 26, 29, 32, 61, 165, 200, 201
 Умбиллиферон 11, 56, 84
 Урокановая кислота 126

Ф

Фазеолин 41
 Фенантренхинон 49, 152
 Фенилаланин 8, 162, 168
 Фенилаланинаммиаклиаза 8, 36, 162
 Фенилбутазон 130
 3- и 4-Фенилкумарины 84
 Фенилфенол 92
 Фенолаза 174, 176
 Фенолы (монофенолы) 9, 30, 34, 39, 44, 55, 94, 108, 118, 134, 160, 161
 Фенолы конденсированные 18, 20, 31, 34, 55, 94, 108, 118, 134, 160, 161
 — пространственно затрудненные 9, 25, 27, 80—82, 91, 97, 129, 165, 196
 биосинтез 6, 7, 9, 30, 36
 — действие
 — — антибиотическое 28, 38—45, 49, 118, 167, 176
 — — антикоагулянтное 83, 129—132
 — — антимутагенное 44—46, 152, 154, 168, 178
 — — антисклеротическое 119, 120
 — — антиоксическое 121—123, 132, 176
 — — диуретическое 114—116, 131
 — — канцерогенное 45, 83, 149, 150, 155, 156, 169
 — — капилляроукрепляющее (Р-витаминное) 3, 4, 61—79, 118, 119, 131, 167, 176, 186, 200
 — — мутагенное 44—46, 151—154, 157, 168, 178
 — — противовоспалительное — 108, 117—119, 132, 176, 177
 — — противолучевое 27, 45, 47, 78, 133—147, 152—154, 167, 176, 178
 — — противоопухолевое 27, 45, 78, 148—163, 176, 178

— — радиосенсибилизирующее 45, 152—154, 178
 — — спазмолитическое 109, 111, 116, 119, 132, 192, 193, 200
 — — токсикология 3, 4, 31, 86—95
 — — фармакология 4, 78, 96—115
 — — фотосенсибилизирующие 11, 84, 126—129, 159
 — — эстрогенное 125, 126
 Фенолоксиклоты 5, 10, 17, 31, 34—39, 48, 52, 56, 59, 63, 68, 97, 117, 118, — панцерии 97, 99
 Фенолоспирты 29
 Фенолохиноны 9
 Фенпрокумон *см.* Маркумар
 Физетин 12
 Фитоалексины 41, 42
 Фитонциды 39—42, 54, 96
 Фитохром 37
 Флавандиолы-3,4 (лейкоантоцианидины) 14, 17, 19, 88, 160
 Флаваноны 12, 13, 17, 29, 50, 55, 63, 86
 Флавилий-катионы 15
 Флавины 26
 Флавиолин 49
 Флавокумарины 151
 Флавокат кальция 85, 134
 Флавоноиды (биофлавоноиды) 5, 8, 9, 12, 29, 31, 32, 35, 36, 39, 44, 50, 52, 55, 58, 59, 68, 85, 88, 97, 98, 104, 107, 109—111, 114, 117, 119, 121—123, 129, 133—136, 154, 159, 160, 168, 172, 173, 177, 182, 184—188
 — артишока 111
 — бессмертника (фламин) 111
 — боярышника *см.* Флакразид
 — герани 88, 99
 — гинкго 99
 — граната 126
 — календулы 111
 — клевера 120, 126
 — копытня 111
 — ландыша 118
 — лоха 97, 99
 — молочая 88
 — мяты 111
 — норичника 88, 99, 111
 — панцерии 97, 99
 — паслена 118
 — перца 3
 — пижмы 111
 — ревеня 154
 — рододендрона 120
 — скумпии 118
 — солодки 88, 99, 109, 111, 117, 118, 119, 126
 — сыти 114
 — тарана 88, 97, 99, 154
 — терновника 118
 — цитрусовых 3, 62

— шавля 88, 97, 99, 106, 118
— эфедры 118
Флавонолы 12, 14, 15, 17, 29, 47, 50,
63, 68, 91, 160, 188
Флавои-7-оксиацетамид 98
Флавои-7-этилоксиацетат 98
Флавоиол-3-глицозид 34
Флавоны 12—14, 17, 29, 39, 40, 47,
55, 88, 126, 132, 161, 162
Флавоскирин 49
Флакразид 97
Фламин *см.* Флавоиолды бессмертника
Флоретин 15, 16, 63, 68, 84, 85
Флоридзин 16, 32, 38, 47, 50, 63, 68,
84, 85
Флороглюцин 9, 23, 30, 33, 153, 173,
177, 188
Фосфоенолпируват 7
Фраксин 114
Фумигатин 48
Фурукумарины 11, 12, 34, 83, 84, 102,
109, 126—129, 154, 159, 162, 163

Х

Халконы 12, 15, 17, 29, 47, 63, 68, 88,
99, 131, 173
Хинондиоксим 83
Хиноны 16, 19, 22, 23, 27, 31, 35, 39,
42, 43, 45, 48, 60, 63, 96, 126, 139,
140, 147—149, 157, 158, 162, 163,
166—179, 183, 200, 201
Хромогены дыхательные 3, 31
Хромоны 11, 98, 109, 119, 132, 160
Хлорофиллин 134

Холинэстеразы 147, 194—196, 201
Хризотранол 49

Ц

Целикомицин 49
Целлюлоза 18, 31, 37, 55
Церулоплазмин 173, 177
Цианидин 15, 30, 50, 51
Цистеамин 67, 68, 104
Цистамин 141
Цистеин 133, 134, 165, 169, 185
Цитохромоксидаза 32, 158, 172, 173, 175
Цитрин 56, 62, 85, 86, 87, 99, 119,
129, 133, 134, 154, 160, 182

Ч

Чага 161

Э

Элаготанин 10, 168
Эмодин 16, 49
Эпигаллокатехин 154
(—)Эпикатехин 52, 55, 134, 154, 160,
173, 182
Эриодиктиол 13, 50, 59, 62, 68, 134
Эритрозо-4-фосфат 7, 19
Эскуламин 36, 86, 87, 97, 98, 117, 118
Эскулетин 11, 59, 63, 66, 68, 77, 110,
112, 113, 117, 134, 136, 191
Эскулин 33, 68, 134, 184
Этилгаллат 25, 40, 90, 91, 100, 102, 136
Этилиндиолиацетат 33
Эфедрин 67

Ю

Юглон 16, 162

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И АКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	6
Химическая структура	8
Химические свойства. Антиокислительная активность	20
Глава 2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РАСТЕНИЯХ	29
Фенольные соединения и метаболизм растений	30
Фенольные соединения и рост растений	32
Структурная и опорная функции	37
Защитная функция	38
Фенольные соединения — красящие вещества растений	46
Глава 3. ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТЕНИЙ КАК ФАКТОРЫ ПИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ	50
Поступление в организм, всасывание, обмен и выведение	54
Влияние на проницаемость и прочность стенки сосудов. «Р-витаминное» действие	61
Глава 4. ТОКСИКОЛОГИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	80
Глава 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	96
Действие на сердце, сосуды и гемодинамику	97
Действие на сосудистый тонус и регионарное кровообращение	106
Действие на пищеварительный тракт и гладкую мускулатуру	108
Действие на функцию мочеотделения	114
Глава 6. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ	116
Противовоспалительное, антисклеротическое и десенсибилизирующее действие	117
Антитоксическое действие	121
Действие на эндокринные железы	123
Растительные фенольные соединения и световое излучение	126
Растительные фенольные соединения и свертывание крови	129
Глава 7. ПРОТИВОЛУЧЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	133
Глава 8. КАНЦЕРОГЕННОЕ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	148
Глава 9. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	164
Глава 10. МЕХАНИЗМЫ ОПОСРЕДОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОРГАНИЗМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ	181
Растительные полифенолы и аскорбиновая кислота	182
Растительные полифенолы и пирокатехинамины (животные полифенолы)	184
Растительные фенолы и активность холинэстераз	194
Другие механизмы биологического действия фенольных соединений	196
Заключение	200
Conclusion	203
Литература	206
Предметный указатель	253