

Обзоры

УДК 572.2+530.19+54-39+578.08+591.39

**Современные представления о специфике
изменений интенсивности течения процессов
свободнорадикального окисления липидов в
биологических системах при патологических
состояниях организма в клинике и
эксперименте**

В.Х. Мамиконян

*Лаборатория молекулярных основ липидологии Научно-
технологического центра органической и фармацевтической
химии НАН РА*

0014. Ереван, пр. Азатутян, 26

Ключевые слова: фосфолипиды, антиоксиданты, свободнорадикальное окисление липидов, α -токоферол, перекисное окисление липидов

В современном осмыслении особенностей функционирования биологических систем клетки и организма в целом особое место отводится регуляторной роли различных категорий липидов и в первую очередь нейтральных и кислых фосфолипидов (НФЛ и КФЛ), качественно-количественные и метаболические расстройства которых оцениваются как основные причинно-следственные факторы возникновения, развития и генерализации болезненных и экстремальных состояний организма.

Считается неоспоримой главенствующая роль микросомальной фракции (МСФ) в обеспечении реакций биосинтеза ФЛ, благодаря которым осуществляется процесс их периодически совершающегося транспорта при участии, так называемых, липидпереносящих белков (ЛПБ) в другие субклеточные образования, независимо от степени филогенетической дифференцированности той или иной биологической системы [12,13]. Наряду с отмеченным не исключается также частичное участие и митохондриальных структур [78] в осуществлении процессов фосфатидогенеза.

В клеточных мембранах ФЛ фигурируют в виде своеобразных асимметрически расположенных включений, типа оригинальных созвездий, отличающихся картиной строго упорядоченного филогенетически запрограммированного постоянства качественного набора и

количественного содержания их индивидуальных представителей. Благодаря последнему обеспечивается достаточно стабильный уровень ФЛ-ФЛ соотношений [51], имеющий существенное значение в обеспечении важнейших физико-химических свойств мембранных структур, их гидрофобности, микровязкости, необходимых стандартов липидного окружения мембраносвязанных липид-зависимых ферментных систем и рецепторных белков [17].

Постоянно существующая необходимость перманентного переноса ФЛ из мест их образования в другие части клетки обусловлена важностью их участия в многочисленных реакциях внутри- и экстрацеллюлярных метаболических превращений в роли мощных регуляторов активности мембраносвязанных ФЛ-зависимых ферментных систем [6,7,14-19,23,26,46,49].

НФЛ и особенно КФЛ отличаются высокой степенью метаболической и функциональной активности, что проявляется как в эксперименте, так и в клинике при различных патологических состояниях организма [83].

Физиологическая роль ФЛ в структурной организации и функционировании клеточных мембран [79,81] обусловлена взаимосвязью и взаимообусловленностью активности их реагирования с белками клеточной мембраны и субклеточных структур, осуществляемых за счет электростатического ковалентного полярного и гидрофобного взаимодействия. Согласно образному определению указанных выше авторов, мембраны клеточных образований представляют собой фосфолипидный океан с плавающими в нем белковыми айсбергами. В роли последних выступают различные ферменты, рецепторные белки и, так называемые, канальцевые образования, осуществляющие интенсивно протекающий процесс переноса различных ионов по обе стороны мембраны. При этом взаимосвязь ФЛ с белками в клеточной мембране и в субклеточных структурах осуществляется за счет электростатического ковалентного полярного и гидрофобного взаимодействия. На этой основе имеет место формирование биологически наиболее выгодной мозаичной структуры с предельно минимальной свободной энергией при главенствующем участии как неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), так и жирных кислот (ЖК) насыщенной и ненасыщенной природы, входящих в состав ФЛ. Поэтому даже незначительные отклонения в целостности мембран клеточных структур могут стать причиной стартирования болезненных явлений, в основе которых фигурирует феномен их делипидизации при одновременно развивающемся иницировании реакций свободнорадикального окисления (СРО) липидов, сопровождающихся глубокими расстройствами межмолекулярных взаимодействий компонентов природных липидов, в том числе и ФЛ [64-66]. Стабилизация их в различных биологических образованиях с помощью ЛПБ [73] имеет чрезвычайно важное значение для обеспечения в них

нормального течения репарационных процессов как локальных, так и тотальных, нередко развивающихся в результате воздействия многочисленных факторов эндогенной или экзогенной природы и регулируемых плеядой важнейших мембраносвязанных ферментов типа аденилат-деаминазы [84], аденилатциклазы, Na^+ , K^+ -АТФазы [77], нитрофенил-фосфатазы, Mg^{2+} -АТФазы и других, принимающих активное участие в реакциях трансмембранного переноса веществ и в процессах трансдукции внешнего сигнала внутрь клетки [8,67,80]. Формирование биологических мембран обусловлено также уникальной способностью амфифильных ФЛ и гликолипидов к спонтанному образованию протяженных бимолекулярных пленок в водной среде в виде бислойных кристаллических образований по принципу комплексообразования с различными соединениями, например гликолипидами (ГЛ), с четко выраженной дифильностью, т.е. способностью к пространственному разделению на полярную и неполярную части. Являясь структурно, функционально и метаболически совершенно различными соединениями, ФЛ выступают в роли носителей сугубо специфических назначений, обусловленных во многом качественным составом входящих в их строение ЖК, преимущественно полиенового ряда. Последние и определяют своеобразность метаболической активности мембранных структур, что очень важно в формировании их микровязкости и липидного окружения мембраносвязанных ферментных систем.

Ранимость ферментной активности проявляется при различных экстремальных и патологических состояниях организма, в частности в клинике хлоропреновых отравлений у рабочих, занятых на производстве синтетического каучука, и в эксперименте на животных [55-59], а также при пищевых и прочих токсикозах [9,61,62] с подключением резких срывов структурно-функциональных и метаболических особенностей ФЛ и Ca^{2+} -транспортирующих систем митохондрий [25].

Общеизвестно, что НФЛ в основном содержат насыщенные ЖК, а КФЛ- ненасыщенные, чем и обусловлена относительно высокая степень их метаболической активности. Благодаря интенсивно совершающейся обмениваемости КФЛ достигается эффект поддержания структурной целостности и функциональной активности биологических образований, в том числе поверхностей раздела. Известно, что при различных функциональных и патологических состояниях живых систем возникают своеобразные необычные варианты трансформирования одних представителей ФЛ в другие, например, фосфатидилхолинов (ФХ) в фосфатидилэтаноламины (ФЭ) и фосфатидилсерины (ФС) и в обратном направлении [53]. В связи с отмеченным, особо важное значение преобретают кооперативные взаимоотношения между ФХ и фосфатидилинозитольным (ФИ) циклами [8,67,80], особенно в условиях патологии. При этом нередко констатируется превращение ФС в ФЭ под действием ФС-декарбоксилазы, а образующиеся при этом ФЭ, подвергаясь метили-

рованию, трансформируются в ФХ, деацилирование которых завершается аномальным увеличением количества лизофосфатидилхолинов (ЛФХ) и интенсификацией процессов СРО липидов, продукты перекисления которых с ЛФХ обладают мембранотоксическим и мембранолитическим действием.

Закономерности формирования процессов СРО липидов в физиологически метаболизирующих тканях организма и их чрезмерная интенсификация при его экстремальных и патологических состояниях заслуживают пристального внимания [30,31]. Реальным отражением отмеченных стремлений следует признать многопрофильность поисков в направлении выявления и изучения в деталях путей активного регулирования процессов СРО липидов, непосредственно участвующих в инициации, развитии и генерализации патогенетических проявлений различных болезненных состояний организма [1-3,9-11,54,62]. Молекулярнобиологические и патобиохимические основы последних на клеточном, субклеточном и мембранном уровнях обусловлены разносторонностью многочисленных пертурбаций в структурной организации белковых молекул, липид-белковых взаимоотношений и изменений качественно-количественного состава мембраносвязанных липидов различных категорий [4,49,50]. Обективным подтверждением этих суждений стало отчетливо продемонстрированное выявление механизмов модификации Ca^{2+} -зависимой АТФазы [37,52] в мембранах саркоплазматического ретикулула, первоначально проявляющееся на стадии формирования гидроперекисей (ГП), ФЛ, а также молекулярные механизмы ингибирования активности указанной ферментной системы, обусловленные обеднением микроокружения фермента ФЛ, богатыми ЖК полиенового ряда. Стало известно также активное связывание сульфгидрильных групп активного центра указанного фермента со вторичными продуктами СРО липидов [34]. Это представляет существенный интерес в плане изучения особенностей формирования отдельных этапов развития перекисеобразовательного процесса с дифференциацией их пусковых и защитных механизмов, влияющих на интенсификацию СРО липидов с учетом эффективности действия факторов, конкурирующих за возможность включения в реакцию обрыва цепи окисления [68]. Осмысление важности физиологического назначения нормально протекающих процессов СРО липидов способствует наиболее приемлемому пониманию сути истинных механизмов взаимосвязи и взаимообусловленности между ними на различных уровнях структурно-функциональной организации клеточного аппарата как основного условия в обеспечении норм клеточной активности [51], во многом обусловленного стабильностью иммунологических систем организма [12,13,27,32-34]. Выявление принципиально новых закономерностей во взаимоотношениях между системами про- и антиоксидантного действия в нормально функционирующих и патологически

измененных биологических системах организма в частности его нервном аппарате [48], прольет значительный свет на современное осмысление важности существования мощной эндогенной системы антирадикальной защиты клетки. При этом особо подчеркивается значение жирорастворимых витаминов антиоксидантного действия [36], главным образом α -токоферола (α -Т), эффективно подключающегося в реакции антирадикальной защиты клетки при атеросклеротических, ишемических, температурных и прочих повреждениях биологических систем организма.

Согласно сложившимся представлениям, образование строго лимитированных концентраций продуктов перекисления липидов в нормально метаболизирующих биологических системах является необходимым физиологическим процессом – одним из важнейших регуляторов реакций тканевого метаболизма, особенно в условиях патологии, в том числе при ишемических повреждениях миокардиальной ткани [60], отеках мозга [63], сахарном диабете [28,29,35,45,54], медикаментозных и пищевых отравлениях [24], а также при многих других болезненных состояниях организма [38-44]. Результаты этих и ряда других указаний являются подтверждением ранее высказанных утверждений о крайней необходимости присутствия низких концентраций ГП для обеспечения нормального течения тканевых метаболических процессов. Однако известно, что как замедление, так и особенно чрезмерное активирование интенсивности течения реакций СРО липидов чревато грубыми расстройствами физиологического статуса жизненно важных реакций метаболизма. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты многочисленных наблюдений, способствовавших формированию современных представлений о важном участии продуктов перекисления липидов в регуляции перманентности процессов мембранной проницаемости [20-22,47]. Последнее рассматривается как главное условие в обеспечении физиологических норм ростковых процессов [30,31], пролиферации клеток [16-19], реакций обновления мембраносвязанных липидов [17]. Вместе с тем чрезмерная активация интенсивности течения процессов СРО липидов, сопровождающаяся неминуемым образованием чувствительно высоких концентраций продуктов перекисления неэстерифицированных ЖК полиенового ряда, характеризуется ярко выраженным мембранотоксическим действием.

Результаты этих и ряда других исследований подчеркивают важность феномена перекисеобразования как одного из наиболее значимых регуляторов реакций тканевого метаболизма с мобилизацией продуктов перекисления липидов в строго лимитированных, биологически стабилизированных пределах. Наряду с отмеченным, подчеркивается, как уже отмечалось, исключительно вредоносное действие сверхвысоких концентраций указанных соединений, выступающих в роли основных патогенетических факторов в этиологии болезненных проявлений в

широком смысле слова [69,71,72,74-76]. Данные научной литературы медико-биологического профиля свидетельствуют о квалификации перекисей липидов как обязательных, но не специфических патогенетических факторов в общем механизме развития болезненных состояний организма. При этом особо подчеркивается необходимость обстоятельного изучения особенностей биосинтеза этих ядовитых веществ, их структурно-функциональных характеристик, специфических для каждого в отдельности свойства болезненного состояния организма.

Изучение особенностей развития радикалообразовательного процесса при патологиях различной этиологии послужит дальнейшей более обстоятельной конкретизации роли отдельных категорий перекисей липидов в развитии патологического процесса. Четкость представлений при подобной постановке вопроса внесет соответствующие весьма ценные, на наш взгляд, коррективы в подбор необходимых методических подходов, в плане предпринимаемой антиоксидантотерапии, с использованием определенных категорий природных и синтетических физиологически активных соединений антиоксидантного действия.

Особого внимания заслуживает стимулирующее действие ЛФХ на активность ФЛазы A_2 , в связи с чем становится понятным замкнутый челночный механизм кругового взаимодействия указанных факторов, сопровождающегося систематически происходящим стимулированием процесса образования ЛФХ. Таким образом, деградация ФЛ-глицеридов, катализируемая ФЛазой A_2 , сопровождается образованием лизопроизводных этих соединений, выступающих в роли активаторов описанных превращений. Исследованиями, проведенными в указанном направлении, стало очевидным решающее значение энергорегулирующих систем, главным образом системы АТФ-АТФаза, в обеспечении физиологического течения интимных молекулярно-биологических и биохимических превращений как на уровне внутриклеточных, так и внеклеточных образований. Общеизвестно, что ФЛ-зависимость АТФаз различных категорий в известной степени обусловлена и функциональной активностью компонентов, входящих в молекулярное строение этих соединений, главным образом остатков ЖК моно- и полиенового ряда. Среди последних особое значение придается олеиновой кислоте [16], оказывающей однотипно выраженное стимулирующее воздействие на энеогенерирующие ферментные системы клетки как в изолированном виде, так и в строении целостной молекулы ФЛ. Аналогичные суждения приводятся и в отношении линоленовой и арахидоновой кислот [5], известных своим ярко выраженным регуляторным действием на активность Na^{2+} , K^{+} -АТФ-азы и Mg^{2+} -АТФазы плазматических мембран.

В понимании особенностей и глубины метаболических превращений в различных субклеточных структурах и мембранах следует специально подчеркнуть значение ЛФУ в строго лимитированных

концентрациях, поддерживаемых состоянием комплексованности с ФХ и ФЭ, обусловленным систематически совершающимся вовлечением их в реакции ацилирования. Иначе говоря, одним из основных физиологических назначений ЛФХ является их активное участие в реакциях фосфатидогенеза [70], с участием специальной ферментной системы, катализирующей процесс ацилирования ЛФХ в их диацильную форму – ФХ [82], как необходимое условие в осуществлении репарационных процессов поврежденных мембранных образований.

Поступила 05.09.08

**Օրգանիզմի կենսաքանական համակարգերում կլինիկա -
փորձարարական հետազոտությունների հիման վրա հայտնաբերվող
լիպիդային ազատ ռադիկալային պրոցեսների փոփոխությունների
առանձնահատկություններին տրվող ժամանակակից
պատկերացումները և մեկնաբանությունները**

Վ.Խ. Մամիկոնյան

Համաձայն ժամանակակից գիտական գրականության տվյալների՝ տարբեր ծագում ունեցող թունավորումները, մասնավորապես CCl_4 -ի ազդեցության ներքո առաջացածները, բնորոշվում են վառ արտահայտված բորբոքային երևույթներով: Վերջիններիս զարգացման հիմքում ընկած է ֆոսֆոլիպազ A_2 -ի ակտիվության կտրուկ բարձրացումը, որի շնորհիվ տեղի է ունենում ֆոսֆոլիպիդներ - գլիցերիդների դեացիլացման պրոցեսների ուժեղացումը, ինչը հանգեցնում է ֆոսֆոլիպիդների լիզո-ածանցյալների (գլխավորապես լիզոֆոսֆատիդիլսոլինների) մեծ քանակի առաջացմանը: Դրան զուգահեռ արձանագրվում է մակ ոչ եթերիֆիկացված պոլիենային շարքին պատկանող ճարպաթթուների, ինչպես մակ նրանցից առաջացած լիպիդային գերօքսիդների քանակի զգալի աճ: Վերջին երեք միացությունների զուգորդման շնորհիվ ձևավորվում է մի համակարգ, որն օժտված է վառ արտահայտված թաղանթատոքսիկ և թաղանթալիտիկ հատկություններով:

Modern notions about specific changes of free radical peroxidation of lipids in the biological systems at pathological states of the organism in clinical and experimental conditions

V. Kh. Mamikonyan

According to the modern scientific information, poisonings of various origin, particularly caused by CCl_4 , are characterized by development of significant inflammatory processes. The main mechanism for occurring of the latter is the

extremely high activation of phospholipase A₂. Its action is accompanied by intensification of deacylation of phospholipids – glycerides and formation of a big concentrations of lysoderivatives of phospholipids (mainly lysophosphatidylcholines), unesterified fatty acids (polyenic) and products of their peroxidation. These three products form a system with pronounced membrane-toxic and membrane-lytic properties.

Литература

1. Абрамян Г.Р., Абрамян Р.А., Карагезян М.К., Абрамян С.А., Филджян С.П. Действие сверхмалых доз ГАМК на свертываемость крови крыс в эксперименте. Материалы международной конференции ЕрГМУ им. М.Гераци, Ереван, 2003, с. 7-8.
2. Абрамян Р.А., Карагезян М.К., Овакимян С.С., Карагезян К.Г., Амирханян Л.Т., Филджян С.П. Эффекты сверхмалых доз этаноламина, фосфозетаноламина и фосфатидилэтанолана на время свертывания крови при ранних и поздних токсикозах беременности. I Всероссийская конференция по иммунотерапии, Москва, 2003а, т. 5, 1, с. 71-72.
3. Абрамян Р.А., Карагезян М.К., Овакимян С.С., Карагезян К.Г., Амирханян Л.Т., Филджян С.П. Эффекты сверхмалых доз этаноламина, фосфозетаноламина и фосфатидилэтанолана на время свертывания крови при ранних и поздних токсикозах беременности. I Всероссийская конференция по иммунотерапии, Сочи, 2003б, т. 5, 1, с. 71.
4. Аганянц М.А. Особенности нарушения метаболизма гликолипидов в головном мозгу и эритроцитах алоксандиабетических белых крыс и современные подходы по их нивелированию и коррекции. Автореферат дисс. канд. биол. наук, Ереван, 2003.
5. Аксентьев С.Л., Лыскова Т.И., Окунь И.М., Конев С.В. Структурно-функциональное сопряжение между Na, К-АТФазой и Mg-АТФазой в синаптических мембранах мозга. Ионный гомеостаз и влияние факторов внешней среды на жизнедеятельность клетки. Тез. докл. XII Всесоюз. совещания по транспортным АТФазам, Иркутск, 1987, с. 5.
6. Алесенко А.В., Бурлакова Е.Б., Вайсон А.А. Изменение антиокислительных свойств липидов на разных стадиях клеточного цикла. В кн.: Биоантиокислители. Москва, 1975, с. 53-57.
7. Аристархова С.А., Архипова Г.В., Бурлакова Е.Б., Гвахария В.О., Глуценко Н.Н., Храпова Н.Г. Регуляторная роль взаимосвязи изменений концентраций антиоксидантов и состава липидов клеточных мембран. Докл. АН СССР, 1976, т. 228, 1, с. 215-218.
8. Асатрян Л.Ю. Кооперация процессов модификации липидного компонента мембран лимфоцитов при инициации фосфоинозитидного цикла. Автореферат дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1993.
9. Бадалян М.Г. Регулирующее действие минеральной воды "Джермук" на некоторые стороны липидного обмена при сахарном диабете. Автореферат дисс. канд. мед. наук, Сочи, 1983.
10. Бдоян О.К., Едоян Л.В., Казарян А.В., Карагезян К.Г. Особенности качественно-количественных изменений фосфолипидов в эритроцитарной массе и мембранах эритроцитов белых крыс с инсулиновой гипогликемией. Мед. наука Армении, НАН РА, 2006, т. XLVI, 1, с. 44-47.
11. Бдоян О.К., Данилова Л.Л., Элбакян Г.В., Карагезян К.Г. Характеристика структурно-метаболических нарушений мембраносвязанных фосфолипидов при

- оксидативном стрессе, индуцированном адренолиновой гипергликемией. Доклады НАН РА, 2006, т. 106, 4, с. 360 – 365.
12. Бергельсон Л.Д. Роль памяти липидов в слабых лиганд-рецепторных взаимодействиях. V Всесоюзный биохимический съезд (тезисы симпозиальных докладов), М., 1985, т. 1, с. 221-222.
 13. Бергельсон Л.Д., Дятловицкая Э.В. Итоги науки и техники. Серия "Иммунология", М., ВИНТИ, 1988, т. 22, с. 6 – 21.
 14. Богданов Г.Н., Штольков В.Н., Голощапов А.Н. Свободнорадикальные механизмы и структурные факторы в регуляции активности тирозиназы. В кн.: Окислительные ферменты клетки и регуляция их активности. Тез. Всесоюз. симпозиум, Горький, 1978, с. 31-32.
 15. Бурлакова Е.Б., Пальмина Н.П., Ружинская Н.Н. Изучение антиокислительной активности липидов печени в процессе ее регенерации после частичной гепатэктомии. Изд. АН СССР, Сер. Биол., 1971, 1, с. 134-136.
 16. Бурлакова Е.Б. Роль липидов в передаче информации в клетке. В сб.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М., 1981, с. 23-25.
 17. Бурлакова Е.Б., Архапова Г.А., Голощапов А.Н., Молочкина Е.М., Хохлов А.П. Мембранные липиды как переносчики информации. В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с. 74-83.
 18. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление мембран и природные антиокислители. Успехи химии, 1986, т.4, 9, с. 1540-1558.
 19. Бурлакова Е.Б. Эффект сверхнизких доз. Вестник Российской Акад. Наук, 1994, т. 64, 5, с. 425-431.
 20. Владимиров Ю.А., Суслова П.Б. Реакции цепного окисления липидов в мембранных структурах клетки. В сб.: Сверхслабые свечения в биологии, М., 1972, с. 38.
 21. Владимиров Ю.А., Гукасов В.И., Федоров Г.К. Действие тироксина на перекисное окисление липидов мембран митохондрий. Бюлл. exper. биол. и мед., 1977, 5, с. 558-561.
 22. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники, М., ВИНТИ, 1991, т. 29, с.126-130.
 23. Голощапов А.Н., Бурлакова Е.Б. Термоиндуцированные структурные переходы в мембранах при введении антиоксидантов и злокачественном росте. Биофизика, 1980, т. 25, 1, с. 97-101.
 24. Данилова Р.Л. Действие галотановой анестезии на мембранные структуры мозговой ткани и эритроцитов и методы его коррекции. Автореферат дисс. канд. мед. наук, Ереван, 2000.
 25. Долго-Сабуров В.Б. Метаболизм фосфоинозитидов и нейрогуморальная регуляция. Нейрохимия, 1986, Вып. 3, с. 306-314.
 26. Дубинская Н.И., Бурлакова Е.Б. Влияние антиоксиданта на размножение клеток эпителия крипты тонкой кишки мышей. Изв. АН СССР. Сер. Биол., 1977, 5, с. 787-789.
 27. Дятловицкая Э.В., Андреасян Г.О., Малых Я.Н., Рылова С.Н. Шеддинг ганглиозидов и изменение биосинтеза церамидов в опухолях яичника человека. Биохимия, 1997, т. 62, 4, с. 651 - 656.
 28. Едоян А.Р. Специфика корректирующего действия сверхнизких доз факторов химической и физической природы при нарушениях метаболизма фосфолипидов у белых крыс с моделированным алоксаном сахарным диабетом. Автореферат дисс. канд. биол. наук, Ереван, 2003.
 29. Едоян Л.В. Качественно-количественные нарушения фосфолипидов субклеточных образований гепатоцитов аллоксандиабетических белых крыс и корректирующее действие сверхнизких доз факторов химической и физической природы. Автореферат дисс. канд. биол. наук, Ереван, 2004.
 30. Журавлев А.И., Тарусова Б.Н. Развитие идей о роли цепных процессов в биологии. В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии, М.,

- 1982, с. 3-37.
31. Журавлев А. И., Филиппов Ю.Н., Симонов В.В. Хемилюминесценция и антиокислительные свойства липидов человека. В кн.: Хемолюминесценция, М., 1965, с. 75-89.
 32. Захарян Р.А., Казарян П.А., Агабалян А.С., Карагезян К.Г. Стимуляция Ca_2^+ -дс-РНК синтеза цАМФ и ингибирование транскрипции гена "тус" в клетках микросаркомы Плиссе. Доклады НАН РА, 1997, т. 97, 1, с. 63-66.
 33. Захарян Р.А., Ричков Г.Е., Дадалян С.С., Бакунц И.С., Агабалян А.С., Рухкян Л.А., Айрапетян С.Н. Действие двухцепочной РНК на мембранные процессы пейсмерного нейрона. Нейрохимия, РАН и НАН РА, 1998, т. 5, 3, с. 239-246.
 34. Казан В.Е. Механизм структурно-функциональной модификации биомембран при перекисном окислении липидов. Автореферат дисс. докт. биол. наук, М., 1981.
 35. Казарян А.В., Овакимян С.С., Секоян Э.С. Карагезян К.Г. Особенности антикоагулянтных свойств вновь синтезированных препаратов кумаринового ряда. Доклады НАН РА, Ереван, 2006, т. 106, 1, с. 72-79.
 36. Калмыкова В.И. Содержание перекисей жирных кислот в крови и интима аорты в норме и при атеросклерозе. Тер. арх., 1970, 11, с. 43-48.
 37. Капля А.А., Кравцова В.В., Кравцов А.В. Влияние фосфолипазы A_2 из яда *Naja ophiata* на активность изоферментов Na^+ , K^+ АТФазы мозга крысы. Биохимия, 1996, т. 61, с. 998.
 38. Карагезян К.Г. Фосфолипиды головного мозга, цереброспинальной жидкости, крови и печени при различных функциональных состояниях организма. Автореферат дисс. док. биол. наук, Ереван, 1968.
 39. Карагезян К.Г. Фосфолипиды и их роль в жизнедеятельности организма. Ереван, 1972.
 40. Карагезян К.Г., Геворкян Э.С., Гимоян Л. Г. Интенсивность перекисления липидов и активность систем антирадикальной защиты клетки в динамике острого ишемического инсульта. Вопросы клин. мед., Ереван, 1997, т. 2, с. 32-34.
 41. Карагезян К.г., Едоян А.Р., Едоян Л.В., Овсепян Л.М. Воздействие сверхмалых доз модифицированной двуспиральной РНК на жирнокислотный состав фосфолипидов мозговой ткани аллоксандиабетических белых крыс. Доклады НАН РА, 2003, т.103, 3, с. 251-256.
 42. Карагезян К.Г., Едоян А.Р., Карян Ш.С., Едоян Л.В. Особенности нормализующего действия сочетанного применения сверхмалых доз кальцевого преципитата двуспиральной РНК с тиосульфатом натрия на метаболизм жирных кислот головного мозга белых крыс с аллоксановым диабетом. Доклады НАН РА, 2003, т. 103, 4, с. 336-341.
 43. Карагезян К.Г., Едоян О.К., Казарян А.В., Овакимян С.С. Специфика функциональной активности метаболизма гликогена в биологических системах белых крыс с сахарным диабетом, моделированным алоксаном. Мед. наука Армении, НАН РА, 2006, т. XLVI, 2, с. 64-68.
 44. Карагезян К.Г., Казарян А.В., Едоян Л.В., Овакимян С.С. Молекулярные механизмы антикоагулянтного действия соединений кумариновой природы. Доклады НАН РА, Ереван, 2006, т. 106, 2, с. 47-51.
 45. Карян Ш. С. Этиопатогенетические особенности срывов антирадикальной защиты клетки при моделировании аллоксанового диабета у белых крыс и возможные механизмы их упорядочения. Автореферат дисс. канд. биол. наук, Ереван, 2003.
 46. Кайране Ч.Б. Молочкина Е.М., Хохлов А.П. Изменения в липидном компоненте внешних и внутренних митохондриальных мембран при действии *in vivo* ингибитора перекисного окисления. В кн.: Структура, биосинтез и превращение липидов в организме животного и человека, Л., 1978, с. 37.
 47. Козлов Ю. П. Структурно-функциональные аспекты перекисного окисления липидов в биологических мембранах. В. кн.: Липиды: структура, биосинтез превращения и функции, М., 1977, с. 80-92.

48. Кольс О. Р., Лимаренко И. М., Тарусов Б. Н. Образование свободных радикалов в нервном волокне при возбуждении. Докл. АН СССР, 1966, т. 167, 4, с. 956-957.
49. Конев С. В., Аксенцев С. Л., Черницкий Г. А. Кооперативные переходы белков в клетке. Минск, 1970.
50. Конев С.В. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы. Минск, 1987.
51. Крепс Е. М. Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
52. Левицкий Д.О. Кальций и биологические мембраны. М., 1990.
53. Ляпков Б.Г., Гаппаров М.М. Транспорт фосфолипидов между субклеточными мембранами, *Вопр. мед. химии*, 1980, 5, с. 579-586.
54. Мартиросян А.А., Казарян А.В., Секоян Э.С., Карабашян Л.В., и др. Специфика корректирующего действия ультрафиолетового облучения при нарушениях резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу у белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном. *Аллергология и иммунология, Афины*, 2005, т. 6, 3, с. 368.
55. Матинян Г.В. Функциональные изменения печени и лечебное действие тиосульфата натрия при хлоропреновом отравлении. *Изв. АН АрмССР*, 1959, т. 12, 6, с. 33-42.
56. Матинян Г.В. Действие хлоропрена и тиосульфата натрия на активность орнитинтранскарбамилазы и карбамилфосфатсинтетазы. *Биол. журн. Армении, АН АрмССР*, 1968а, т. 21, 9, с. 22-29.
57. Матинян Г.В. Действие хлоропрена и тиосульфата натрия на аргининсукцинат синтетазу и аргиназную активность. *Биол. журн. Армении, АН АрмССР*, 1968б, т. 21, 10, с. 16-23.
58. Матинян Г.В. Роль эндогенного тиосульфата натрия при хлоропреновом отравлении. *Биол. журн. Армении, АН АрмССР*, 1969, т. 22, 9, с. 22-29.
59. Матинян Г.В. Изменение ферментных систем белкового обмена и функции некоторых органов при хлоропреновом отравлении и антихлоропреновое действие тиосульфата натрия. *Дисс.... докт. биол. наук, Ереван*, 1970.
60. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981, 278 с.
61. Овакимян С. С. Фосфолипиды фибриногена и изменения их содержания в процессе фибринообразования. Автореферат дисс. канд. наук, Ереван, 1970.
62. Овакимян С. С. Особенности нарушений метаболизма фосфолипидов у больных с механической желтухой до и после оперативного вмешательства. Автореферат дисс. канд. наук, Ереван, 1998.
63. Погосян А. Ю. Изменения липидного метаболизма мозговой ткани при ее экспериментальном отеке, вызванном тетраэтилом. Автореферат дисс. канд. биол. наук.
64. Сторожок Н.М., Кутузова И.В. Исследование проявлений антагонизма в совместном антиоксидантном действии β -каротина и витамина А с α -токоферолом. *Хим. фарм. журнал*, 1995, 12, с. 37-41.
65. Сторожок Н.М. Межмолекулярные взаимодействия компонентов природных липидов в процессе окисления. Автореферат дисс. докт. хим. наук, М., 1996.
66. Сторожок Н.М., Кутузова И.В. Ингибирующие эффекты смесей α -токоферола с β -каротином или витамином А при окислении эфиров полиненасыщенных жирных кислот. *Вопр. мед. химии*, 1996, т. 42, 1, с. 15-21.
67. Тадевосян Ю.В., Карагезян К.Г., Батикян Т.Б. Кооперация функционирования фосфолипазы A_2 и фосфоинозитидспецифической фосфодиэстеразы синапсом мозга крыс при инициации фосфоинозитидного цикла. *ДАН СССР*, 1987, т. 295, 5, с. 1254-1257.
68. Храпова Н. Г. Кинетические характеристики токоферолов как регуляторы перекисного окисления липидов. В кн.: *Липиды, структура, биосинтез, превращение и функции*, М., 1977, с.157-170.
69. Aganyantz M.A., Edoyan L.V., Karyan Sh.S., Edoyan A.R., Hovsepyan L.M., Karageuzyan K.G. Mechanisms of rat brain glycol-phospholipids metabolism and free radical peroxidation reaction disorders under the modulated alloxan diabetes. *IST International Society for Neurochem*

- istry and the APSN Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Hong Kong, 2003, abstr. N 10285.
70. Bennett B.D., Solar G.P., Yuan J.Q. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis, *Curr. Biol.*, 1997, v. 6, p. 1170-1180.
71. Edoyan A.R., Karageuzyan K.G., Hovsepyan L.M. Effect of super small doses of low energetic He-Ne irradiation on phospholipids in brain at alloxan diabetes. *Journal of Neurochemistry* (official journal of the International Society for Neurochemistry), 2003, v. 85, 1, abstr. N CP01-10, p. 70.
72. Ghazaryan A.V., Hovsepyan L.M., Karageuzyan K.G. Specificities of phospholipids metabolism in rat brain tissue under the conditions of diabet mellitus, modulated by alloxan. *Iranian Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, Iran, 2005, p. 31.
73. Grams G.W., Eskins K. Dyecsensitized photooxidation of tocopherols. Correlation between singlet oxygen reactivity and vitamin E activity. *Biochemistry*, 1972, 4, v. 11, p. 606-618.
74. Karageuzyan K.G., Aganyants M.A., Martirosyan M.A., Hovsepyan L.M. et al. Peculiarities of the phospholipid-phospholipid interrelation's ratio disorders in alloxan-diabeted rat brain. *Journal of Neurochemistry* (official journal of the International Society for Neurochemistry), 2003, v. 85, 1, abstr. N CP-01-02, p. 68.
75. Karageuzyan K.G., Edoyan A.R., Hovsepyan L.M., Aganyantz M.A., Edoyan L.V., Martirosyan H.A., Karyan Sh.S. Phospholipid metabolism disorders in alloxan diabeted rats brain and effects of sodium thiosulphate super low doses on this background. *First International Medical Congress of Armenia*, Yerevan, 2003.
76. Karageuzyan K.G., Ghazaryan A.V., Hovakimyan S.S., Karagyozyan M.K., Bdoyan O.K., Melkumyan A.V. Peculiarities of the physiological activity of newly synthesized preparations of coumarin nature on rat brain tissue thromboplastic activity. *International J. on Immunorehabilitation*, Tenerife, 2006, v. 7, 3, p. 114.
77. Matsuda T., Ywata H. Difference in phospholipid dependence between two isozymes of brain (Na⁺, K⁺) ATP-ase. *Biochim. and Biophys. Acta*, 1986, v. 860, p. 620-625.
78. McMurray W.C. Biosynthesis of mitochondrial phospholipids using endogenously generated diglycerides. *Canad. J. Biochem.*, 1975, v. 53, p. 784-795.
79. Nikolson G.L. Transmembrane control of the receptors on normal and tumor cells. I. Cytoplasmic influence over cell surface components. *Biochem. et Biophys., Acta*, 1976, v. 457, 1, p. 57-108.
80. Pelech S.L., Vance D.E. Signal transduction via phosphatidylcholine cycles. *Trends in Biochemical Sciences*, 1989, v. 14, 1, p. 28-30
81. Singer S., Nikolson G.L. The fluid mosaic model of the structure cell membranes. *Science*, 1976, v. 175, 4023, p. 7820-7825.
82. Tectlebran H., Jakobssonborin A., Brunk U., Dallner G. Relationship between the endoplasmic reticulum-Goldi membrane system and ubiquinone biosynthesis. *BBA-Lipid Lip. Met.*, 1995, v. 1256, 2, p. 157.
83. Van Deenan L.L.M., De Hass J., Houtsmuller U.M.T., Montfoort A., Murder E. Biochemical problems of lipids. Ed.: A.C.Frazer, Amsterdam, 1963, p. 404-406.
84. Wozniq K.M., Purzycka-Pries S., Kossowska E., Lydowo M. Diversity of the effect of phosphatidilcholine and adenylate deaminase from pig brain. *Acta Biochem. Pol.*, 1987, v. 34, 3, p. 285-290.