

ДЕЙСТВИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА ОБРАЗОВАНИЕ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В ПЕРОКСИДАЗНОЙ РЕАКЦИИ КОМПЛЕКСА ЦИТОХРОМА С С КАРДИОЛИПИНОМ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

**Д.Ю. Измайлов, Е.В. Проскурнина, Е.М. Дёмин,
Ю.А. Владимиров**

**Дмитрий Юрьевич
Измайлов** –
к.б.н., ст. преподаватель,
кафедра медицинской биофизики,
факультет фундаментальной
медицины,
МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: dizm@mail.ru

**Елена Васильевна
Проскурнина** –
к.х.н., доцент, кафедра
медицинской биофизики,
факультет фундаментальной
медицины,
МГУ им. М.В. Ломоносова;
ст. науч. сотрудник,
отдел лучевой диагностики,
Медицинский
научно-образовательный центр
МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: proskurnina@gmail.com

**Евгений Михайлович
Дёмин** –
аспирант, кафедра медицинской
биофизики, факультет
фундаментальной медицины,
МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: adamantane@yandex.ru

**Юрий Андреевич
Владимиров** –
д.б.н., профессор, академик РАН;
зав. кафедрой медицинской
биофизики, факультет
фундаментальной медицины,
МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: yuvlad@mail.ru



При помощи математического моделирования кинетики хемилюминесцентной реакции изучено действие ряда антиоксидантов на реакцию окисления люминола пероксидом водорода, катализируемую комплексом цитохрома с с 1,1',2,2'-тетраолеилкардиолипином. Установлено, что для описания характера влияния большинства исследуемых антиоксидантов на кинетику хемилюминесценции в математической модели достаточно использовать единственную реакцию взаимодействия антиоксиданта со свободным радикалом. Предложено использовать константу скорости этой реакции в качестве меры «антиоксидантной активности», характерной для данных условий проведения измерений. Для исследуемых условий рассчитаны значения константы скорости реакции взаимодействия антиоксиданта со свободным радикалом и на основе этого значения предложено относительное деление антиоксидантов на слабые, сильные и средней силы.

Ключевые слова: цитохром с, кардиолипин, хемилюминесценция, пероксидазная активность, антиоксиданты, математическое моделирование.



The effect of several antioxidants (quercetin, taxifolin, rutin, trolox, ascorbate, ionol, α -tocopherol, desferal, probucol, naringenin, mexidol) on the oxidation of luminol by hydrogen peroxide catalyzed by the complex of cytochrome c with 1, 1', 2,2'-tetraoleylcardiolipin. It has been established that the effect of antioxidants on the chemiluminescence kinetics can be described by a single general reaction of the interaction of antioxidants with free radicals. The term "antioxidant activity" is specified. It is a constant of the rate of interaction of antioxidants with free radicals. For the antioxidants studied, the rate constants are calculated and a classification is proposed for weak, strong and moderate, depending on this parameter.

Keywords: cytochrome c; cardiolipin; chemiluminescence, peroxidase activity, computer simulation.

Цитохром с (Цит) относится к числу белков, выполняющих, в зависимости от обстоятельств, различные функции в клетках человека и животных. В последнее время показано, что комплекс Цит с отрицательно заряженными фосфолипидами,



включая кардиолипин (КЛ), способен осуществлять пероксидазную реакцию, т.е. катализировать окисление органических соединений пероксидом водорода. В присутствии полиненасыщенных жирных кислот этот комплекс образует свободные радикалы и гидропероксида липидов. В митохондриях клеток липидной пероксидации, зависящей от Цит, подвергается прежде всего КЛ.

Имеется много данных, подтверждающих мнение, что образование липидных перекисей комплексом Цит-КЛ является ключевой реакцией при запуске апоптоза. Апоптоз, как известно, играет очень большую роль не только в процессах развития организма и дифференцировки тканей, но также и в патогенезе основных заболеваний человека и животных, поэтому было бы крайне важно научиться управлять апоптозом, используя современные данные о механизме его развития. Возможность управления реакциями пероксидации, катализируемыми комплексом Цит-КЛ, является важной составной частью этой общей задачи.

Различный характер влияния антиоксидантов на кинетику хемилюминесценции (ХЛ) вызывает сложности для количественного определения активности этих веществ. В настоящее время в ХЛ-методах определения количества или активности антиоксидантов используются «геометрические» параметры ХЛ, т.е. характеристики самой кинетической кривой – интенсивность свечения, светосумма или длительность латентного периода. Однако исследования авторов показывают, что ни один из этих параметров не может быть использован в качестве универсальной меры активности любых антиоксидантов. Измерение степени подавления интенсивности свечения не позволяет оценить антиоксиданты, влияющие только на латентный период. И наоборот, измерение длительности латентного периода не позволяет оценить антиоксиданты, подавляющие интенсивность свечения.

Наиболее адекватным методом анализа антиоксидантного действия различных веществ является математическое моделирование кинетики ХЛ. Основы этого подхода были заложены в работах по изучению действия антиоксидантов в системе цепного перекисного окисления липидов. В результате математического моделирования создается

математическая модель, включающая систему химических реакций, способных воспроизвести наблюдаемую в эксперименте кинетику ХЛ. Математическое моделирование позволяет получить принципиально новую информацию об изучаемом процессе: во-первых, объяснить различное влияние антиоксидантов на кинетику ХЛ, а во-вторых, использовать расчетные кинетические параметры в качестве количественных и качественных характеристик антиоксидантов.

Цель работы – провести математическое моделирование кинетики пероксидазных реакций, катализируемых комплексом Цит-КЛ без антиоксидантов и с их участием, для получения новых данных о механизме процесса и роли антиоксидантов в нем.

Материалы и методы

Были использованы следующие реактивы: цитохром с из сердца лошади (type C-7752, >95 %, “Sigma”), 1,1',2,2'-тетраолеилкардиолипин (ТОКЛ, Avanti Polar Lipids Inc, США), люминол (ICN Biomedicals, США), пероксидаза из корней хрена (124 U/mg), пероксид водорода (30 %) и K_2HPO_4 , 99,995 %, безводный (все Fluka, Швейцария). Антиоксиданты: кверцетин (98 %, HPLC, Sigma), таксифолин (90 %, HPLC, Sigma), рутин гидрат (94%, HPLC, Sigma), нарингенин (95 %, Aldrich, Германия), тролокс (97 %, Aldrich, Германия), ионол (90 %, GC, Fluka), пробукол (Fluka), α -токоферол (97 %, HPLC, Fluka, Швейцария), аскорбат натрия (99 %, Fluka, UK), мексидол (Фармасофт, Россия), десферал (Novartis Pharma AG, Швейцария).

Исходные растворы антиоксидантов (за исключением растворяемого в деионизованной воде аскорбата) и ТОКЛ готовили растворением навесок реактивов в метаноле (о.с.ч.), остальные растворы (в том числе калийно-фосфатный буферный раствор) готовили на основе деионизованной воды (очищена «MilliPore», $\Omega = 18,2 \text{ МОм}\cdot\text{см}^{-1}$). В специальных опытах было показано, что используемые конечные концентрации метанола никак не влияли на результаты ХЛ-измерений и свойства Цит.

Все измерения проводились при комнатной температуре $22 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ на хемилюминетре “Lum-5773” (ДИСофт, Россия, www.chemilum.ru). Регистрация данных осуществлялась на IBM-совместимом персональном компьютере с использованием универ-



сального программного обеспечения "PowerGraph" (www.powergraph.ru). Определенные пероксидазная активность комплексов цитохрома с с кардиолипином проводили по разработанной методике. Раствор 1,1',2,2'-тетраолеилкардиолипина (ТОКЛ) в метаноле разбавляли 20 мМ фосфатным буферным раствором с pH 7,4, добавляли раствор люминола, пероксида водорода; после инкубации в течение 3-х минут добавляли цитохром с, в результате чего инициировалась ХЛ-реакция. Регистрацию сигнала начинали с момента добавления H_2O_2 .

В опытах по изучению влияния антиоксидантов на пероксидазную активность комплекса Цит-ТОКЛ выполняли ту же последовательность операций, но в кювету после ТОКЛ добавляли антиоксидант. Конечные концентрации ТОКЛ, люминола, H_2O_2 и Цит составляли 120, 25, 24,5 и 3,75 мкМ, соответственно.

Математическое моделирование проводили с использованием специальной программы "Kinetic Analyser" (разработчик Д.Ю. Измайлов).

Результаты и обсуждение

Цитохром с (Fe^{3+}) обладает очень низкой пероксидазной активностью, но эта активность увеличивается значительно в комплексе с отрицательно заряженными липидами, в первую очередь в комплексе с КЛ. Зависимость активности комплекса от соотношения ТОКЛ/Цит показана на рис. 1. Числа у кривых показывают молярное отношение ТОКЛ/Цит. Концентрация Цит – 0,015 мМ, люминола – 0,05 мМ, ТОКЛ – до 0,48 мМ, H_2O_2 – 0,04 мМ, фосфатный буферный раствор pH 7,4. За начало отсчета времени принят момент добавления в кювету Цит.

Можно видеть, что на кривой зависимости амплитуды ХЛ-ответа от молярного соотношения ТОКЛ/Цит имеется перегиб при соотношении 30...40 молей ТОКЛ на 1 моль Цит. В дальнейших опытах использовали комплекс при молярном соотношении ТОКЛ/Цит = 32.

Выбор именно ТОКЛ обусловлен тем, что остатки олеиновой кислоты в его составе практически не подвергаются липидной пероксидации в присутствии Цит, в то время как непосредственно ТОКЛ образует комплекс с Цит, обладающий пероксидазной активностью по отношению к другим субстра-

там, включая люминол или полиненасыщенные жирные кислоты. Кардиолипины, содержащие только насыщенные жирные кислоты, не образуют комплексов с Цит, а содержащие полиненасыщенные жирные кислоты – подвергаются пероксидации в присутствии H_2O_2 . Комплекс Цит-ТОКЛ, таким образом, можно считать строго пероксидазой, а не пероксидазой и одновременно субстратом пероксидазной реакции.

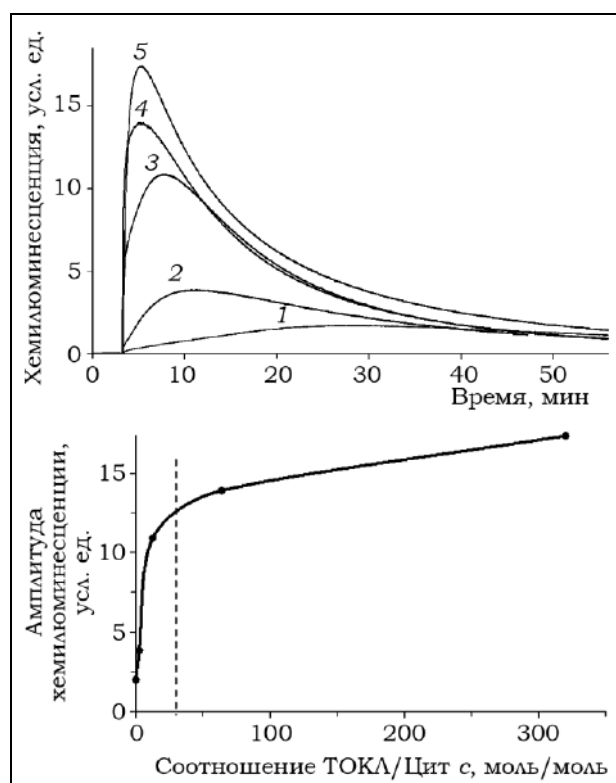


Рис. 1. Кривые развития ХЛ при комнатной температуре в системе люминол – пероксид водорода в присутствии Цит и различных количеств ТОКЛ

Кривые ХЛ, наблюдаемые после добавления H_2O_2 к смеси Цит с ТОКЛ и люминолом в отсутствие и в присутствии различных концентраций изученных антиоксидантов, приведены на рис. 2.

Во всех случаях антиоксиданты вызывали снижение интенсивности ХЛ дозозависимым способом, однако характер изменений формы кривых был различным. Аскорбат и тролокс вызывали появление латентного периода, флавоноиды и α -токоферол вызывали изменение угла наклона нарастания свечения, а антиоксиданты с низкой активностью (мексидол и нарингенин, пробукол и ионол) уменьшали как амплитуду, так и светосумму



ХЛ без значимого влияния на форму кривой. Интересно, что хелатор трехвалентного железа десферал ингибировал ХЛ-ответ точно таким же образом. Механизм такого действия неясен, хотя известно, что десферал может служить субстратом для пероксидаз.

Из полученных данных можно рассчитать концентрацию полуподавления свечения ($C_{0,5}$). Это концентрация, которая снижает амплитуду или светосумму ответа в 2 раза и может быть (гипотетически) взята в качестве количественного показателя ингибирующей активности данного соединения. Результаты, полученные по значениям ам-

плитуд ХЛ-ответа, близки тем, которые получены по измерению светосумм (таблица).

Эти показатели, тем не менее, не коррелировали с классификацией на три группы на основании формы кинетической кривой, поэтому не могут быть использованы как мера активности антиоксиданта по отношению к пероксидазному циклу.

Наиболее адекватной характеристикой силы антиоксиданта можно считать константу скорости его реакции взаимодействия с радикалами. Для оценки констант скоростей в изучаемой модели было проведено математическое моделирование некоторых из исследуемых антиоксидантов. Результаты

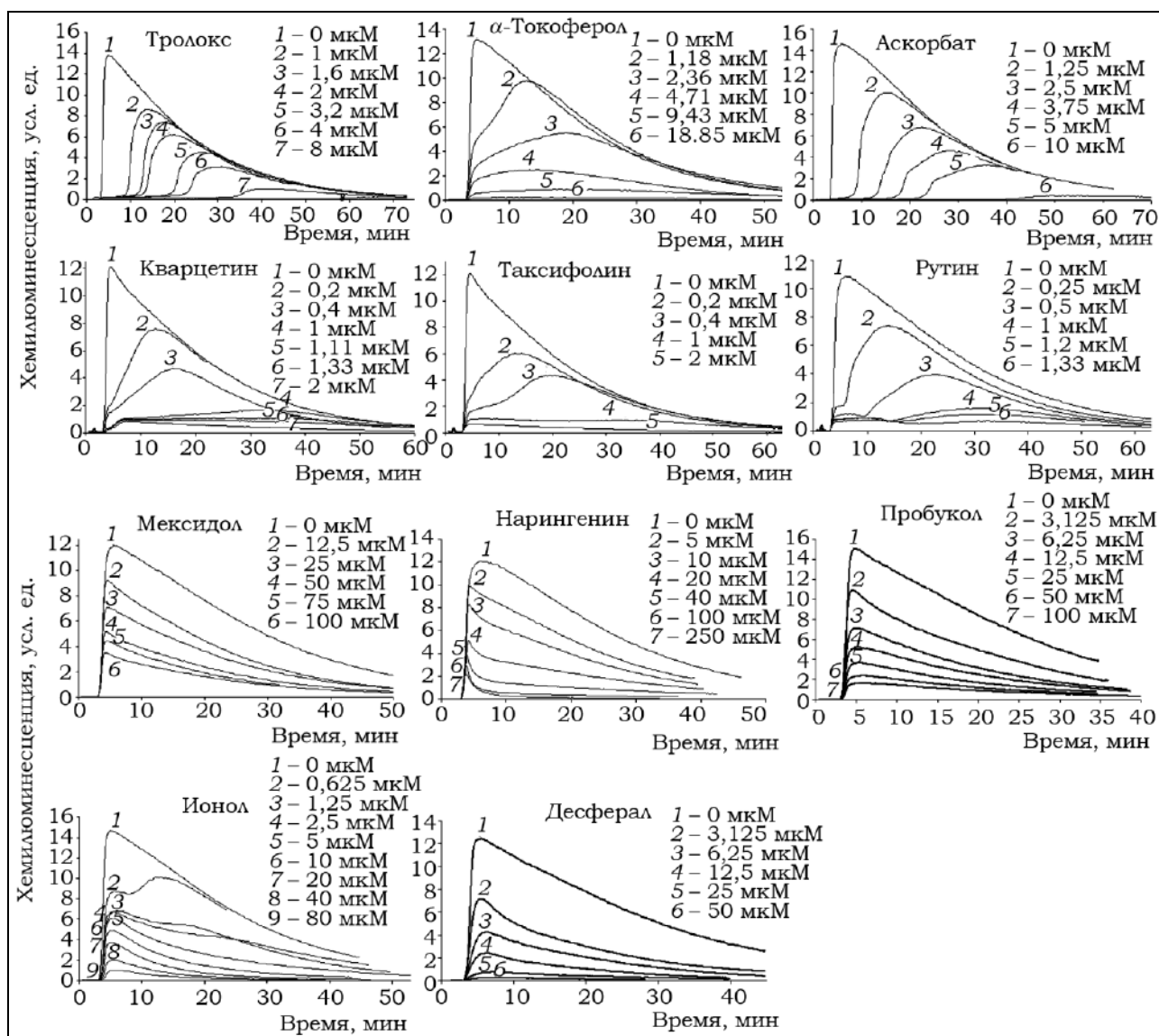


Рис. 2. Влияние антиоксидантов на пероксидазную активность комплекса Цит-ТОКЛ. Концентрации реагентов, мкМ: Цит – 3,75, ТОКЛ – 120, люминол – 25, H_2O_2 – 24,5



моделирования графически приведены для трех наиболее типичных, с точки зрения формы, наборов кривых ХЛ: с одинаковым временем выхода на максимум (мексидол), с ярко выраженным латентным периодом (тролокс) и со смещением максимумов без латентного периода (α -токоферол) (рис. 3).

Для всех исследованных антиоксидантов при использовании одной и той же схемы реакций было получено удовлетворительное сходство экспериментальных данных и результатов математического моделирования.

Кинетика ХЛ в отсутствие антиоксиданта в простейшем случае моделируется двумя химическими реакциями, в которых происходит образование свободных радикалов ($R\bullet$) из пероксида водорода (H_2O_2) и их взаимодействие с люминолом (Lum):

- 1) $H_2O_2 \rightarrow R\bullet$ (константа реакции k_R);
- 2) $R\bullet + Lum \rightarrow \dots$ (константа реакции k_{Lum}).

Кинетика ХЛ в присутствии антиоксиданта моделируется путем добавления третьей реакции взаимодействия свободного радикала ($R\bullet$) с антиоксидантом (In):

3) $R\bullet + In \rightarrow \dots$ (константа реакции k_{In}).

Константы первых двух реакций в схеме – образования радикалов и реакции их с люминолом – составили $0,04 \pm 0,01$ и $0,05 \pm 0,01$ мкм/мин, соответственно. Расчетные значения констант скорости реакции взаимодействия антиоксидантов с радикалом показаны в таблице.

Причиной разнообразного влияния антиоксидантов на кинетику ХЛ является интенсивность процесса взаимодействия антиоксиданта с радикалами, а конкретнее – значение константы скорости этой реакции. Вещества, способные взаимодействовать со свободными радикалами, можно условно разделить на «сильные» и «слабые» антиоксиданты. Сильные антиоксиданты обладают высокими значениями константы скорости реакции взаимодействия с радикалами, а слабые антиоксиданты имеют низкие значения константы этой реакции. Для сильных антиоксидантов (тролокс) характерно полное подавление свечения на начальных этапах, т.е. появ-

Таблица. Концентрации антиоксиданта (мкМ), снижающие вдвое светосумму (S) и амплитуду (A) ХЛ-ответа и константы скорости реакции антиоксидантов с пероксидным радикалом

Антиоксидант	$C_{0,5}(S)$	$C_{0,5}(A)$	k_{In} , мкмоль/мин	Относительная сила АО
Кверцетин	$0,33 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$		
Дигидрокверцетин	$0,35 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,04$		
Рутин	$0,37 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,03$		
Тролокс	$1,6 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	60 ± 10	сильный
Аскорбат	$1,7 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$		
Ионол	$2,2 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,3$		
α -токоферол	$2,8 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,3$	$2 \pm 0,5$	средней силы
Десферал	$2,8 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,4$	$0,43 \pm 0,14$	слабый
Пробукол	$5,4 \pm 0,7$	$5,8 \pm 0,8$	$0,10 \pm 0,02$	слабый
Нарингенин	11 ± 1	15 ± 2	$0,4 \pm 0,1$	слабый
Мексидол	25 ± 3	34 ± 5	$0,04 \pm 0,01$	слабый
Ресвератрол			$1,2 \pm 0,3$	средней силы

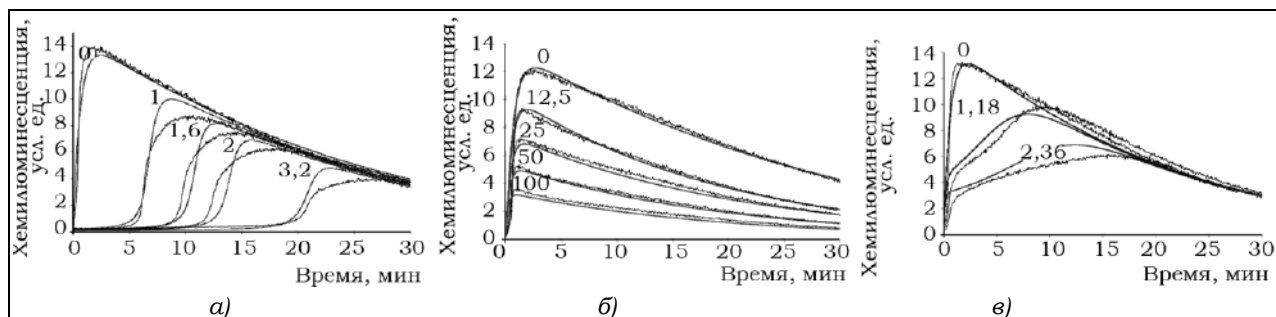


Рис. 3. Моделирование кинетики люминол-зависимой ХЛ комплекса Цит-ТОКЛ в присутствии антиоксидантов: а – тролокс, б – мексидол, в – α -токоферол. Концентрации реагентов, мкМ: Цит – 3,75, ТОКЛ – 120, люминол – 25, H_2O_2 – 24,5. Концентрации антиоксидантов в мкМ указаны рядом с кривыми. Гладкими линиями изображены расчетные кривые



ление латентного периода. Для слабых антиоксидантов (мексидол) характерно частичное подавление интенсивности свечения в течение длительного периода времени. Степень подавления интенсивности свечения зависит как от начальной концентрации антиоксиданта, так и от значения константы скорости реакции взаимодействия антиоксиданта со свободными радикалами. Поскольку слабые антиоксиданты взаимодействуют только с небольшой частью образующихся свободных радикалов, они потребляются медленнее и действуют в течение более длительного времени, чем сильные антиоксиданты. Промежуточное значение занимают антиоксиданты средней силы – они характеризуются константами порядка единицы.

Таким образом, проведенное математическое моделирование позволило объяснить характер влияния антиоксидантов на кинетику ХЛ и предложить универсальный параметр для оценки и сравнения антиоксидантной активности различных веществ.

- Изучено действие ряда антиоксидантов (кверцетин, таксифолин, рутин, тролокс, аскорбат, ионол, α -токоферол, десферал, пробукол, нарингенин, мексидол) на реакцию окисления люминола пероксидом водорода, катализируемую комплексом Цит с ТОКЛ. При добавлении Цит из сердца лошади к раствору, содержащему ТОКЛ, люминол и H_2O_2 , развивается вспышка ХЛ, амплитуда и светосумма которой дозозависимо уменьшаются в присутствии антиоксидантов.

Проведено математическое моделирование кинетики пероксидазной реакции, катализируемой комплексом Цит с ТОКЛ в присутствии антиоксидантов. Установлено, что при математическом моделировании различное влияние антиоксидантов на кинетику ХЛ можно воспроизвести с помощью единственной реакции взаимодействия антиоксиданта со свободным радикалом путем изменения константы скорости этой реакции. Значение константы скорости реакции взаимодействия антиоксиданта со свободным радикалом может быть использовано в качестве меры «антиоксидантной активности», проявляемой веществом в системе «Цит-ТОКЛ-люминол». Для исследуемых антиоксидантов рассчитаны константы скорости и предложена классификация на слабые, сильные и средней силы в зависимости от этого параметра. Сильными антиоксидантами в изученной системе оказались тролокс и аскорбат ($k \gg 1$ мкМ/мин); антиоксиданты средней силы: *альфа*-токоферол, рутин, кверцетин, таксифолин ($k \sim 1-2$) мкМ/мин; слабые антиоксиданты: ионол, мексидол, пробукол, нарингенин, десферал ($k < 1$) мкМ/мин.

Предлагаемый «кинетический» подход к определению «антиоксидантной активности» различных веществ может применяться для исследования действия антиоксидантов и в других химических системах генерации свободных радикалов.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-015-00491).

Литература

1. Belikova N.A., Vladimirov Y.A., Osipov A.N., Kapralov A.A., Tyurin V.A., Potapovich M.V., Basova L.V., Peterson J., Kurnikov I.V., Kagan V.E. Peroxidase activity and structural transitions of cytochrome c bound to cardiolipin-containing membranes // *Biochemistry*. 2006. V. 45. № 15. P. 4998–5009.
2. Iwase H., Takatori T., Nagao M., Nijima H., Iwadate K., Matsuda Y., Kobayashi M. Formation of keto and hydroxy compounds of linoleic acid in submitochondrial particles of bovine heart // *Free Radic Biol Med*. 1998. V. 24. № 9. P. 1492–1503.
3. Stepanov G., Gnedenko O., Mol'nar A., Ivanov A., Vladimirov Y., Osipov A. Evaluation of cytochrome c affinity to anionic phospholipids by means of surface plasmon resonance // *FEBS Lett*. 2009. V. 583. № 1. P. 97–100.
4. Kagan V.E., Borisenko G.G., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Jiang J., Potapovich A.I., Kini V., Amoscato A.A., Fujii Y. Oxidative lipidomics of apoptosis: Redox catalytic interactions of cytochrome c with cardiolipin and phosphatidylserine // *Free Radic Biol Med*. 2004. V. 37. № 12. P. 1963–1985.
5. Izmailov D.Y., Vladimirov Y.A. The mathematical modeling of the kinetics of chain lipid peroxidation in the presence of Fe^{2+} : Main model. // *Biologicheskije Membrany (Rus)*. 2002. V. 19. № 6. P. 507–515.
6. Izmailov D.Y., Vladimirov Yu A. The mathematical modeling of the kinetics of chain lipid peroxidation in the presence of Fe^{2+} . II. Effect of antioxidants // *Biologicheskije Membrany (Rus)*. 2003. V. 20. № 4. P. 349–358.
7. De Pinto M.C., Ros Barcelo A. Inhibition of both peroxidase and laccase by desferal (desferrioxamine mesylate) // *Phytochemistry*. 1996. V. 42. № 2. P. 283–286.

Поступила 1 марта 2018 г.



EFFECTS OF ANTIOXIDANTS ON PEROXIDASE REACTION CATALYZED BY COMPLEX OF CYTOCHROME C WITH CARDIOLIPIN: APPLICATION OF COMPUTER SIMULATION

© Authors, 2018

© Radiotekhnika, 2018

D.Yu. Izmailov – Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Department of Medical Biophysics, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
E-mail: dizm@mail.ru

E.V. Proskurnina – Ph.D. (Chem.), Associate Professor, Department of Medical Biophysics, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
E-mail: proskurnina@gmail.com

E.M. Demin – Post-graduate Student, Department of Medical Biophysics, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
E-mail: adamantane@yandex.ru

Yu.A. Vladimirov – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Biophysics, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Lomonosovskiy
E-mail: yuvlad@mail.ru

The effect of several antioxidants (quercetin, taxifolin, rutin, trolox, ascorbate, ionol, α -tocopherol, desferal, probucol, naringenin, mexidol) on the oxidation of luminol by hydrogen peroxide catalyzed by the cytochrome c complex with 1,1',2,2'-tetraoleoylcardiolipin (TOCL). When cytochrome c is added to a solution containing TOCL, luminol and H_2O_2 , a chemiluminescence response develops, the amplitude and light sum of which decrease dose-dependently in the presence of antioxidants.

Computer simulation of kinetics of peroxidase reaction catalyzed by a complex of cytochrome c with TOCL in the presence of antioxidants was carried out. It has been established that the effect of antioxidants on the chemiluminescence kinetics can be described by a single general reaction of the interaction of antioxidants with free radicals. The term "antioxidant activity" is specified. It is a constant of the rate of interaction of antioxidants with free radicals. For the antioxidants studied, the rate constants are calculated and a classification is proposed for weak, strong and moderate, depending on this parameter. Strong antioxidants in the studied system were trolox and ascorbate ($k \gg 1$), moderate antioxidants: α -tocopherol, rutin, quercetin, taxifolin ($k \sim 1-2$), weak antioxidants: ionol, mexidol, probucol, naringenin, desferal ($k < 1$).

References

1. Belikova N.A., Vladimirov Y.A., Osipov A.N., Kapralov A.A., Tyurin V.A., Potapovich M.V., Basova L.V., Peterson J., Kurnikov I.V., Kagan V.E. Peroxidase activity and structural transitions of cytochrome c bound to cardiolipin-containing membranes // *Biochemistry*. 2006. V. 45. № 15. P. 4998–5009.
2. Iwase H., Takatori T., Nagao M., Nijima H., Iwate K., Matsuda Y., Kobayashi M. Formation of keto and hydroxy compounds of linoleic acid in submitochondrial particles of bovine heart // *Free Radic Biol Med*. 1998. V. 24. № 9. P. 1492–1503.
3. Stepanov G., Gnedenko O., Mol'nar A., Ivanov A., Vladimirov Y., Osipov A. Evaluation of cytochrome c affinity to anionic phospholipids by means of surface plasmon resonance // *FEBS Lett*. 2009. V. 583. № 1. P. 97–100.
4. Kagan V.E., Borisenko G.G., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Jiang J., Potapovich A.I., Kini V., Amoscato A.A., Fujii Y. Oxidative lipidomics of apoptosis: Redox catalytic interactions of cytochrome c with cardiolipin and phosphatidylserine // *Free Radic Biol Med*. 2004. V. 37. № 12. P. 1963–1985.
5. Izmailov D.Y., Vladimirov Y.A. The mathematical modeling of the kinetics of chain lipid peroxidation in the presence of Fe^{2+} : Main model. // *Biologicheskije Membrany (Rus)*. 2002. V. 19. № 6. P. 507–515.
6. Izmailov D.Y., Vladimirov Yu A. The mathematical modeling of the kinetics of chain lipid peroxidation in the presence of Fe^{2+} . II. Effect of antioxidants // *Biologicheskije Membrany (Rus)*. 2003. V. 20. № 4. P. 349–358.
7. De Pinto M.C., Ros Barcelo A. Inhibition of both peroxidase and laccase by desferal (desferrioxamine mesylate) // *Phytochemistry*. 1996. V. 42. № 2. P. 283–286.

Н а ш и м п о д п и с ч и к а м !

Если вы еще не подписались на наши журналы на первое полугодие 2018 г., то напоминаем, что Вы можете это сделать в Издательстве «Радиотехника» в любое время, на любой срок и с любого месяца.

Оформление подписки через Издательство освободит Вас от дополнительных расходов, в том числе почтовых расходов, которые в пределах Российской Федерации редакция возьмет на себя.

Адрес Издательства: 107031, Москва, К-31, Кузнецкий мост, д. 20/6,
тел./факс: (495) 625-78-72, 621-48-37, 625-92-41
<http://www.radiotec.ru>, e-mail: info@radiotec.ru