

Комплементом называют большую группу взаимодействующих между собой белков и гликопротеинов крови (около 20), образующихся главным образом в печени и имеющихся у всех позвоночных (таблица). Эти белки участвуют в воспалительных процессах, опсонизируют чужеродные материалы для их последующего фагоцитоза и способствуют уничтожению определенных клеток и микроорганизмов [21, 22].

Общая схема активации комплемента представлена на рис. 2 [22].

Содержание комплемента в сыворотке крови считают одним из наиболее объективных показателей состояния иммунологической реактивности организма и эффективности лечебных мероприятий [21, 22]. По мнению многих исследователей снижение уровня комплемента, несмотря на клиническое выздоровление, указывает на сохранение патологического процесса. Падение же титра комплемента до нуля обычно предшествует анафилактическому состоянию [21]. Поэтому наблюдение за титрами комплемента у больных с аллергическим процессом имеет существенное клиническое значение и является важным для оптимизации фармакотерапии.

На основании этих данных и предложенной нами ранее концепции ИФСГ, краеугольным камнем которой является сопряжение системы цитохрома P-450 печени и системы иммунитета в поддержании химиче-

ского гомеостаза организма [8–14], мы впервые высказали предположение о том, что аллергические заболевания обусловлены нарушением функционального взаимодействия систем цитохрома P-450 печени и иммунитета.

До сих пор распространено мнение о том, что аллергические заболевания — это целиком результат нарушений в системе иммунитета. Однако такое утверждение не соответствует современному уровню развития науки.

Еще в 1982 г. нами впервые было показано, что изучение иммунных процессов при аллергических заболеваниях необходимо, но недостаточно [23, 24]. В экспериментах на морских свинках мы выявили важное участие системы цитохрома P-450 печени в аллергическом процессе. Было установлено, что сенсibilизация животных антигеном (яичным белком) сопровождается снижением содержания цитохромов P-450 и b_5 в микросомальной фракции печени и ослаблением цитохром P-450-зависимого окисления химических соединений.

В связи с этим мы сочли необходимым исследовать значение снижения активности микросомальной системы цитохрома P-450 печени в развитии анафилактического шока и выяснить возможность влиять на процесс аллергической сенсibilизации фармакологическими средствами, являющимися индукторами системы цитохрома P-450 в печени.

Для этого двум группам морских свинок, сенсibilизированных пероральным введением яичного белка, ежедневно в течение 3-х дней внутривенно вводили известные индукторы системы цитохрома P-450 печени фенобарбитал или рифампицин, а затем через 3 недели определяли содержание цитохрома P-450 и цитохрома b_5 в микросомальной фракции печени, а также и монооксигеназную активность цитохрома P-450 по тестированию интенсивности N-деметилирования аминопирина, *p*-гидроксилирования анилина.

В этих экспериментах было установлено, что оба индуктора не только восстанавливают сниженную антигенной сенсibilизацией цитохром P-450-зависимую монооксигеназную активность в микросомальной фракции печени, но и значительно ее усиливают. Такая индукция системы цитохрома P-450 печени, как показали эти эксперименты, играет принципиально важную роль в чувствительности животных к внутривенному введению аллергена, вызывающего в обычных условиях анафилактический шок. В контрольной группе морских свинок (которым индукторы не вводили) при провокации анафилактического шока, обусловленного внутривенным введением антигена (яичного белка), выживало лишь 20 % животных. Индукция же у морских свинок системы цитохрома P-450 печени введением фенобарбитала или рифампицина существенно увеличивала устойчивость к анафилактическому шоку (количество выживших животных составляло соответственно 57 и 56 %). Это достаточно большой сдвиг в сторону повышения устойчивости животных к анафилаксии.

Важная роль окислительно-восстановительных процессов в микросомах печени в развитии анафилактического шока была также показана в аналогичных

Изученные компоненты комплемента [22]

Пути образования и наименование компонентов комплемента	Молек. масса	Концентрация в сыворотке, мкг/мл	Структура
Классический путь			
C1q	410 000	70	6 × 3 цепей
C1r	190 000	34	2 цепи
C1s	85 000	31	2 × 1 цепи
C2	117 000	25	1 цепь
C4	206 000	600	α , β , γ
C3	195 000	1200	α , β
Альтернативный путь			
Фактор В	95 000	225	1 цепь
Фактор D	25 000	1	1 цепь
Пропердин	190 000	25	4 идентичных цепи
C3b	185 000	образуется из C3	α' , β
Белки, атакующие мембрану			
C5	180 000	85	α , β
C6	128 000	60	1 цепь
C7	120 000	55	1 цепь
C8	150 000	55	α , β , γ
C9	79 000	60	1 цепь
Регуляторные белки			
C1EI	105 000	180	1 цепь
C4bp	560 000	*	8 идентичных цепей
Фактор Н (глобулин β 1Н)	150 000	500	1 цепь
Фактор I (инактиватор C3b/C4b)	90 000	34	α , β
Белок S	80 000	600	1 цепь

* — не исследовалось

экспериментах, в которых морским свинкам вводили вещества, являющиеся антиоксидантами (ионол и др.). Антиоксиданты снижали активность системы цитохрома P-450 печени и усиливали аллергическую реакцию [25].

Таким образом, функциональное состояние микросомальной системы цитохрома P-450 печени играет важную роль в анафилактических реакциях, на этом основана возможность существенно влиять на процессы, обуславливающие развитие анафилактического шока, с помощью фармакологических веществ, обладающих способностью изменять активность микросомальной системы цитохрома P-450 печени.

Следует отметить, что процесс индукции системы цитохрома P-450 весьма сложный и не ограничивается только увеличением количества молекул цитохрома P-450 в липидных компонентах биологических мембран. Например, индукция фенobarбиталом системы цитохрома P-450 печени сопровождалась усилением гидроксирования холестерина [26, 27].

Известно, что при многих других патологических состояниях в печени человека и животных наблюдается снижение детоксицирующей активности монооксигеназной системы эндоплазматического ретикула печени (системы цитохрома P-450) [28].

Выше мы указывали на то, что система цитохрома P-450 печени функционально сопряжена с системой NO-синтазы и между ними существуют реципрокные отношения. Поэтому антианафилактический эффект индукции микросомальной системы цитохрома P-450 печени фармакологическими веществами следует рассматривать с учетом знаний о взаимодействии систем NO-синтазы и цитохрома P-450 в печени.

В настоящее время доказано, что высокорекреационноспособный радикал NO имеет прямое отношение к изложенным выше реципрокным отношениям между системами цитохрома P-450 печени и иммунитета. Известно, что индукция микросомальной системы печени фармакологическими веществами (фенobarбиталом или другими индукторами) сопровождается усиленной пролиферацией эндоплазматического ретикула, обеспечивающей увеличение количества встроенных в него систем цитохрома P-450. Можно предположить, что именно эта пролиферативная реакция эндоплазматического ретикула на такие индукторы как фенobarбитал, обеспечивает защиту клеток печени от деструктивного действия NO благодаря тому, что соотношение NO и его мишеней сдвигается “в пользу” системы цитохрома P-450. При ингибировании активности системы эндоплазматического ретикула (микросомальной системы), в которую встроены молекулы цитохрома P-450, указанное соотношение сдвигается в сторону увеличения повреждения гема в молекулах цитохрома P-450.

В последние годы установлено, что активация синтеза NO характерна для шоков различного генеза — теплового, септического, кардиогенного, геморрагического и анафилактического [29 – 33].

Таким образом, полученные нами экспериментальные данные открывают принципиально новый путь регуляции аллергических процессов на основе применения фармакологических индукторов цитохром

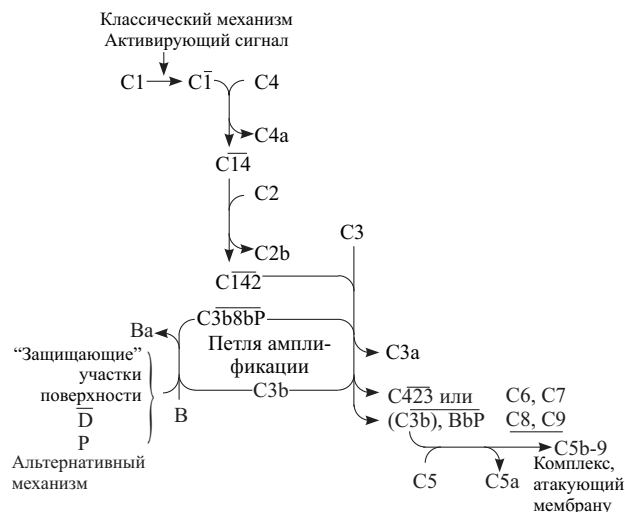


Рис. 2. Общая схема активации комплемента [22].

P-450-содержащей системы эндоплазматического ретикула печени.

Как известно, цитохром P-450-зависимая биотрансформация различных молекул называется микросомальным окислением. Это обусловлено тем, что система цитохрома P-450, которая обнаружена во всех клетках, за исключением эритроцитов и бактерий [34], функционирует в системе эндоплазматической сети. Эндоплазматическая сеть (эндоплазматический ретикулум), в которую встроены молекулы цитохрома P-450 в комплексе с другими молекулами, участвующими в микросомальном окислении, существенно изменяется в зависимости от физиологических условий, которые обусловлены поступлением в организм химических веществ извне или образующихся в самом организме. Уже давно известно, что эндоплазматический ретикулум обеспечивает внутриклеточный транспорт веществ, как эндогенных, так и экзогенных (ксенобиотиков). По сути дела, эндоплазматический ретикулум — это своеобразная мембранная система, в которую встроена система цитохрома P-450, осуществляющая биотрансформацию (микросомальное окисление) как ксенобиотиков, так и холестерина, стероидов [35] и многих других эндогенных веществ. Система цитохрома P-450 включает в себя NADPH цитохром P-450 редуктазу, цитохром b_5 , цитохром b_5 -редуктазу. С этой системой функционально связана NO-синтаза.

Следует отметить, что к проблеме связи функции системы цитохрома P-450 с синтезом и биотрансформацией стероидов проявлял интерес и основоположник концепции стресса Ганс Селье. Им с соавторами было показано, что стероиды (например, прегненолон-16 α -карбонитрил) вызывают интенсивную пролиферацию гладкого эндотелиального ретикула [36, 37], а это очень важно: ведь именно система цитохрома P-450 в надпочечниках обеспечивает синтез стероидных гормонов из холестерина на разных его этапах (рис. 1) [6]. В других органах биотрансформация стероидов также происходит с участием указанного энзима.

В связи с этим очевидно, что индукция активности цитохрома P-450 — это сложный процесс, включаю-

щий в себя как структурную перестройку эндоплазматического ретикулума в клетках, так и интенсивность связанной с ней биотрансформации многих важнейших регуляторных молекул организма.

Таким образом, в эндоплазматическом ретикулуме печени имеется: 1) мощная окислительно-восстановительная система цитохрома P-450, индуцируемая различными химическими веществами, обеспечивающая биотрансформацию как ксенобиотиков, так и различных эндогенных регуляторных химических агентов, в том числе стероидных гормонов и производных арахидоновой кислоты, 2) сопряженная с системой цитохрома P-450 NO-синтазная система, 3) система синтеза комплемента, “предназначенная” для нейтрализации в крови и удаления из организма бактерий, а также и для регуляции таких иммунологических процессов как анафилактический шок.

Интересно то, что два гена, кодирующих стероид 21-гидроксилазу (цитохром P-450 стероид 21-монооксигеназу), локализируются внутри HLA главного комплекса гистосовместимости около генов, кодирующих четвертый компонент комплемента (C4) у людей [38, 39].

Эти факты свидетельствуют об эволюционной связи между двумя центральными генами главного комплекса гистосовместимости (HLA) — C4-компонентом комплемента и цитохромом P-450 (CYP21). В настоящее время интерес к организации генов C4 комплемента и 21-гидроксилазы возрастает [40]. Важно отметить, что установлена молекулярная гетерогенность четвертого компонента комплемента (C4) и его генов.

Следует особо подчеркнуть, что содержание в крови комплемента регулируется стероидными гормонами. Показано, например, что гидрокортизон и диэтилстилбестрол снижают уровень сывороточного гемолитического комплемента у самцов и самок мышей, а тестостерон, напротив, способствует увеличению содержания сывороточного комплемента у самок [41].

Таким образом, функционирование системы комплемента (и иммунитета) тесно связано как с системой синтеза кортикостероидов в надпочечниках и их биотрансформации, так и с иммунологическими механизмами, сопряженными, прежде всего, с главным комплексом гистосовместимости. У мышей главный локус гистосовместимости — это H-2 локус. У человека он именуется HLA. Помимо антигенов H-2 локуса (главного) у мышей были обнаружены дополнительные слабые антигены, контролируемые рядом локусов, от H-1 до H-14, и сцепленным с полом локусом H-X. Описано более 20 H-2 аллелей, которые принято обозначать H-2^a, H-2^b и т.д. Для рассматриваемой нами проблемы чрезвычайно важно отметить, что H-2 антиген встречается у мышей во многих тканях, но в наибольшей концентрации он присутствует в печени (органе с наибольшей метаболической активностью в отношении низкомолекулярных химических соединений) и в различных лимфоидных тканях, т.е. в клетках, являющихся центральными в функциональной системе гомеостаза.

В связи с приведенными выше данными о существенном влиянии на анафилактический шок фармакологических веществ, являющихся индукторами систе-

мы цитохрома P-450 печени, весьма важно рассмотреть влияние на комплемент-зависимые процессы т.н. супериндукторов системы цитохрома P-450, в частности 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*p*-диоксина (ТХДД) и других полихлорированных dibenzo-*p*-диоксинов, которые относят к весьма опасным загрязнителям окружающей среды. Эти вещества являются не только мощнейшими индукторами системы цитохрома P-450 печени, но и иммунодепрессантами. Они способны угнетать как гуморальный, так и клеточный иммунитет [42], в том числе и реакцию отторжения трансплантата [43, 44]. Кроме того, эти вещества обладают способностью индуцировать цитотоксические Т-клетки [45].

Установлено, что различные ТХДД влияют на содержание в сыворотке крови комплемента [46 – 48]. Так, введение ТХДД мышам-самкам В6С3F1 снижает общую гемолитическую комплементарную активность и уровень С3 компонента комплемента в сыворотке крови.

Таким образом, налицо реципрокное действие ТХДД на системы цитохрома P-450 и иммунитета (на активность комплемента). Этот ксенобиотик активизирует систему цитохрома P-450 печени и одновременно вызывает снижение иммунологической функции.

Другой изомер диоксина (1,2,3,6,7,8-гексахлордibenzo-*p*-диоксин) также вызывает снижение активности комплемента и уменьшение содержания его С3 компонента.

Полагают, что влияние ТХДД на систему комплемента и иммунологическую систему связано с его взаимодействием с растворимым внутриклеточным протеиновым рецептором, связывающим глюкокортикостероиды [49]. Считают, что рецепторы для диоксина и глюкокортикостероидов имеют сходные физико-химические свойства.

Способностью ингибировать анафилактические процессы обладают разные по химическому строению и свойствам липофильные вещества, обладающие свойством индуцировать систему цитохрома P-450 печени. Особенно мощными индукторами системы цитохрома P-450 печени являются химически инертные фторированные углеводороды (перфторуглероды), в частности перфторгексан. Последний при добавлении в биохимическую систему, содержащую цитохром P-450, связывается с ним, образуя при этом фермент-субстратный комплекс типа I с константой связывания (K_s) $6 \cdot 10^{-5}$ М [50]. Кроме того, он способен ускорять окисление NADPH в микросомах, увеличивать поглощение O₂, изменять гидроксирование других химических соединений (например тестостерона). Сам перфторуглерод при этом не подвергается гидроксированию.

В связи с тем, что перфторсоединения являются мощными индукторами системы эндоплазматического ретикулума и находящейся в нем системы цитохрома P-450, мы исследовали влияние циклического перфторуглерода перфтордекалина (ПФД) как на систему цитохрома P-450, так и на анафилактический шок, вызываемый введением морским свинкам перорально яичного белка [51]. Было установлено, что индукция системы цитохрома P-450 перфторуглеродом ослабляет

анафилактическую реакцию. Эти эксперименты еще раз подтверждают важную роль системы цитохрома P-450 эндоплазматического ретикулаума печени в регуляции анафилактических реакций. Однако следует отметить, что ПФД, равно как и другие перфторуглеродные соединения, не могут применяться в качестве лекарственных средств из-за опасности серьезных нарушений физиологических процессов. Но их использование для выяснения зависимости антианафилактических эффектов от функционального состояния системы цитохрома P-450 печени весьма продуктивно в теоретическом отношении.

В настоящее время интерес к возможности профилактики анафилактического шока путем индукции цитохром P-450-зависимых биохимических процессов фармакологическими веществами сохраняется. Например, недавно было показана способность некоторых имидазолсодержащих соединений (например гамма-L-глутамил-гистамина), синтезированных в лаборатории пептидного синтеза Московской академии тонкой химической технологии, образовывать фермент-субстратные комплексы с цитохромом P-450 и индуцировать его монооксигеназную активность, а также уменьшать интенсивность экспериментальной анафилактической реакции у морских свинок. Кроме того, эти вещества способны повышать у животных уровень тироксина и глюкокортикостероидов в плазме крови [52, 53].

Необходимо отметить, что если индукция системы цитохрома P-450 печени способствует предупреждению развития процессов, ведущих к анафилактическому шоку, то для уже развившегося шока терапия должна быть совершенно иной. В этом случае целесообразно применять вещества, обладающие окислительно-восстановительным потенциалом, позволяющим влиять на синтез и биологическую активность NO [54]. Лекарственным средством, используемым для торможения NO-зависимого септического шока, является метиленовый синий, который ингибирует глутатион-редуктазу, участвующую в метаболизме NO [55].

Прямая регуляция и защита цитохрома P-450 от NO может быть осуществлена и L-аргининсодержащим фрагментом иммуноглобулина G, который образуется в крови в естественных условиях при распаде иммуноглобулина G [56, 57]. Этот фрагмент является тетрапептидом (L-Thr-L-Lys-L-Pro-L-Arg), способным непосредственно взаимодействовать с активным центром молекулы цитохрома P-450 в эндоплазматическом ретикулауме (в микросомах печени) как субстрат. Об этом свидетельствует появление дифференциальных спектров поглощения, соответствующих фермент-субстратному комплексу типа I (максимум поглощения наблюдался при 393 нм, а минимум — при 419 нм) [56 – 58].

Таким образом, этот естественный пептид, являющийся фрагментом иммуноглобулина G, связывается с активным центром цитохрома P-450 как субстрат.

Ранее мы высказали предположение, что данный иммуностимулирующий L-аргининсодержащий тетрапептид способен, с одной стороны, активировать NO-зависимые иммунологические адаптивные процессы, а с другой, защищать цитохром P-450 эндоплазматического ретикулаума печени от NO-зависимого

разрушения его активного центра. Кроме того, мы исключали и прямое влияние L-аргинин-содержащего тетрапептида на синтез NO, т.к. его важным компонентом является гуанидиновая структура, которая при ее модификации (как показано на примере аминоксидина [18]) блокирует индукцию образования NO при активации системы иммунитета.

То, что естественные пептиды могут быть эффективными регуляторами цитохром P-450-зависимой метаболической активности в печени, показано нами впервые на примере глюкозилмурамилпептидов [59], которые, как известно, являются продуктами кишечной флоры и в определенном количестве постоянно поступают в кровь из кишечника.

Следует отметить, что функциональное состояние биохимических систем печени играет очень важную роль и в регуляции уровней иммуноглобулина E, имеющих прямое отношение к аллергическим реакциям. Известно, что при острых и хронических расстройствах функции печени существенно увеличивается уровень IgE в крови [60], т.е. метаболические системы эндоплазматического ретикулаума печени ответственны не только за биотрансформацию различных эндогенных веществ и ксенобиотиков, но и за комплемент-зависимые и другие иммунные процессы.

Наряду с фенобарбиталом, фолиевая кислота, как мы полагаем, также может быть эффективным средством ослабления анафилактических процессов, так как она является естественным фактором поддержания функциональной активности монооксигеназной системы цитохрома P-450. Показано, что фолиевая кислота, вводимая животным перорально в дозах 25 – 100 мг/кг в течение 6 – 14 дней, увеличивает микросомальную концентрацию цитохром P-450 и b_5 и усиливает скорость N-деметилирования аминопирина и гидроксирование анилина [61]. При дефиците фолиевой кислоты у животных уменьшается синтез микросомальных белков и ферментативная активность микросомальной цитохром P-450-зависимой системы. Введение им фолиевой кислоты предотвращает снижение содержания цитохрома P-450 в микросомах и увеличивает величину соотношения мембранных фосфолипидов и холестерина. В дополнение к активации цитохром P-450-зависимой монооксигеназной системы, фолиевая кислота усиливает и функцию печеночной уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы.

На основании изложенного выше очевидна целесообразность изучения в качестве потенциальных антианафилактических средств различных индукторов микросомальной системы цитохрома P-450 печени и рассмотренных выше пептидов, предупреждающих NO-зависимую деструкцию активного центра цитохрома P-450. Наряду с этим следует расширить исследования, направленные на изучение эффективности метиленового синего и других модуляторов NO- и СО-зависимых окислительно-восстановительных процессов для ингибирования антианафилактических процессов. Подробное обоснование необходимости разработки этого направления иммунофармакологии представлено нами ранее [62].

Исходя из изложенного, есть все основания считать, что анализ функционально сопряженных метаболиче-

ских и иммунных механизмов, осуществляемых ИФСГ организма, включающей в себя в качестве главных компонентов окислительно-восстановительную систему (функционально сопряженные системы цитохрома P-450 и NO-синтазы) эндоплазматического ретикулума печени и систему иммунитета, дает возможность глубже понять роль ИФСГ в важнейших биохимических (физиологических) процессах, обеспечивающих адаптацию организма не только к широкому кругу химических воздействий окружающей среды, но и к измененной под влиянием определенных болезней биотрансформации эндогенных и экзогенных веществ.

На основании проведенного анализа открываются новые возможности поиска оригинальных антиаллергических средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 01 04 – 49487).

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Klingenberg, *Arch. Biochem.*, **75**, 376 – 386 (1958).
2. D. Garfinkel, *Arch. Biochem. Biophys.*, **77**, 493 – 509 (1958).
3. R. Sato, and T. Omura, *Cytochrome P450*, Koshida L. T. D., Acad Press, New York (1978), pp. 23 – 36.
4. А. И. Арчаков, *Оксигеназы биологических мембран*, Наука, Москва (1983).
5. D. R. Nelson, T. Kamataki, D. J. Waxman, et al., *DNA Cell Biol.*, **12**(1), 1 – 51 (1993).
6. M. Lang, Ch. Batzl-Harmann, P. Furet, et al., in: *Perspectives in Medical Chemistry*, B. Testa, et al. (eds.), Bazel (1993), pp. 87 – 97.
7. И. Е. Ковалев, *Хим.-фарм. журн.*, **11**(12), 3 – 14 (1977).
8. И. Е. Ковалев, О. Ю. Полевая, *Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям*, Наука, Москва (1985).
9. И. Е. Ковалев, Э. И. Мусабаев, М. Д. Ахмедова, *Иммунохимическая функциональная система гомеостаза при инфекционной и неинфекционной патологии*, Навруз, Ташкент (1994).
10. И. Е. Ковалев, *Природа*, **906**(2), 65 – 74 (1991).
11. И. Е. Ковалев, *Актуальные вопросы иммунофармакологии*, Медицина, Москва (1987), сс. 142 – 151.
12. И. Е. Ковалев, *Очерки отечественной фармакологии*, П. В. Сергеев (ред.), Изд-во Волгоградской мед. академии, Москва (2001), сс. 272 – 291.
13. I. E. Kovalev, and N. V. Shipulina, *XIIIth Int. Symp. on Medical Chemistry*, Basel (1992), p. 51.
14. И. Е. Ковалев, Н. В. Шипулина, *Изв. РАН, Сер. биол.*, **1**, 31 – 41 (1992).
15. K. W. Renton, and G. J. Mannering, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **73**(2), 343 – 348 (1976).
16. И. Е. Ковалев, Н. В. Шипулина, *Хим.-фарм. журн.*, **22**(1), 5 – 20 (1988).
17. Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов, *Биохимия*, **65**(4), 485 – 503 (2000).
18. О. Хащенко, *Биохимия*, **63**(7), 984 – 991 (1998).
19. J. V. Hibbs, R. R. Taintor, Z. Vavrin, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **157**, 87 – 94 (1988).
20. S. Moncada, A. Higgs, and R. Furchgott, *Pharmacol. Rev.*, **49**(2), 137 – 142 (1997).
21. Л. С. Резникова, *Комплемент и его значение в иммунологических реакциях*, Медицина, Москва (1967).
22. Дж. Браун, К. А. Джойнер, М. М. Фрэнк, *Иммунология*, У. Пол (ред.), 3, Мир, Москва (1989).
23. И. Е. Ковалев, Л. А. Пирузян, В. А. Шатерников и др., *Докл. АН СССР*, **266**(1), 247 – 249 (1982).
24. И. Е. Ковалев, Т. Г. Хлопушина, Р. Г. Азизов, Н. В. Шипулина, *В кн.: Повреждение и регуляторные процессы организма, докл. III Всес. съезда патофизиологов*, Москва (1982), с. 19.
25. И. Е. Ковалев, Т. Г. Хлопушина, И. Н. Марокко, Е. М. Лысенкова, *Пат. физиолог. и эксперим. терап.*, **4**, 22 – 25 (1983).
26. Н. М. Манакова, Р. И. Салганик, *Вопр. мед. химии*, **23**, 458 – 463 (1977).
27. Р. И. Салганик, Н. М. Манакова, Л. А. Семенова, *Вопр. мед. химии*, **2**, 458 – 463 (1977).
28. В. В. Ляхович, И. Б. Цырлов, *Структурные аспекты биохимии монооксигеназ*, Наука, Сибирское отд., Новосибирск (1978).
29. И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухина, В. Д. Микоян и др., *Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы*, Медицина, Москва (1996).
30. Е. Б. Манухина, З. З. Азаматов, Е. В. Малышева, И. Ю. Малышев, *Физиол. ж. им. И. М. Сеченова*, **82** (5/6), 60 – 65 (1996).
31. Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, В. Д. Микоян и др., *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **5**, 520 – 523 (1996).
32. Е. Б. Манухина, Д. А. Подкидышев, Л. Ю. Голубева и др., *Изв. РАН, Сер. биол.*, **5**, 583 – 588 (1996).
33. Е. Б. Манухина, Д. А. Подкидышев, Е. Б. Маленюк, И. Ю. Малышев, *Изв. РАН, Сер. биол.*, **1**, 54 – 58 (1997).
34. А. Поликар, *Элементы физиологии клетки*, Наука, Ленинград. отд., Ленинград (1976).
35. H. Remmer, and H. J. Merker, *Science*, **14**, 1657 – 1658 (1963).
36. A. J. Blacheck, and H. Selye, *J. Pharm. Pharmacol.*, **22**, 872 – 873 (1970).
37. B. D. Barg, K. Kovacs, A. J. Blacheck, and H. Selye, *J. Pharm. Pharmacol.*, **22**, 872 – 873 (1970).
38. M. Amor, C. Tosi, M. Duponchel, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **18**(13), 4453 – 4457 (1985).
39. P. C. White, B. J. Grossberger, P. Onufer, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**(4), 1089 – 1093 (1985).
40. Б. Альбертс, Д. Брей, Дж. Льюис и др., *Молекулярная биология клетки*, Мир, Москва (1994), сс. 252 – 259.
41. L. Garen, and L. Y. Rosenbert, *Science*, **152**(3723) 782 (1966).
42. J. H. Dean, and L. D. Lauer, *Public Health Risks of the Dioxins*, W. W. Lawrance (ed.), Kaufman, Los Altos, Calif (1984).
43. J. G. Vos, J. A. Moore, and J. G. Zinkl, *Environ. Health Perspect.*, **5**, 149 – 162 (1973).
44. J. G. Vos, and J. A. Moore, *Int. Arch. Allergy*, **47**, 777 – 794 (1974).
45. D. A. Clark, J. Gaudie, M. R. Szewczuk, and G. Sweeney, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **168**, 290 – 299 (1981).
46. P. C. White, D. D. Chaplin, P. D. Weis, et al., *Nature (London)*, **312**, 273 – 281 (1984).
47. P. C. White, D. Grossberger, B. J. Onufer, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**(4), 1089 – 1093 (1985).
48. K. L. White, Jr., H. H. Lysy, J. A. McCay, and A. C. Anderson, *Toxicol. Applied Pharmacol.*, **84**, 209 – 219 (1986).
49. M. Denis, S. Cuthill, J. Wirkstrom, et al., *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **2**, 801 – 907 (1988).
50. V. Ulrich, and H. Diehl, *Eur. J. Biochem.*, **20**, 509 – 513 (1971).
51. Т. Г. Хлопушина, А. В. Кринская, И. Н. Марокко, И. Е. Ковалев, *Фармакол. и токсикол.*, **4**, 86 – 87 (1988).
52. В. Е. Небольсин, В. В. Кржечковская, Г. А. Желтухина и др., *Вопр. мед. химии*, **45**(6), 482 – 488 (1999).
53. В. Е. Небольсин, В. В. Кржечковская, Г. А. Желтухина и др., *Вопр. мед. химии*, **47**(3), 301 – 307 (2001).
54. P. M. Farber, L. D. Arscott, C. H. Williams, et al., *FEBS Lett.*, **422**(3), 311 – 314 (1979).
55. Л. А. Пирузян, И. Е. Ковалев, В. Л. Ковалева, *Изв. АН (сер. биол.)*, **5**, 563 – 572 (2001).
56. И. Е. Ковалев, Н. В. Шипулина, *Докл. АН*, **378**(6), 819 – 822 (2001).
57. И. Е. Ковалев, Н. В. Шипулина, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(1), 3 – 5 (2001).
58. Н. В. Шипулина, И. Е. Ковалев, *Хим.-фарм. журн.*, **24**(11), 4 – 7 (1991).
59. И. Е. Ковалев, Н. В. Шипулина, *Хим.-фарм. журн.*, **30**(12), 3 – 11 (1996).
60. E. Vapper, G. Husby, R. C. Williams, and R. G. Strickland, *Clin. Exp. Immunol.*, **23**(3), 444 – 450 (1976).
61. P. Lukienko, M. Bushma, L. Legonkova, et al., *Cytochrome P-450, Biochemistry and Biophysics, Proc. 7th Int. Conf.*, A. I. Archakov, and G. I. Bachmanova (eds.), INCO-TNC, Joint Stock Co. (1992), pp. 136 – 138.
62. Л. А. Пирузян, И. Е. Ковалев, *Хим.-фарм. журн.*, **34**(10), 3 – 8 (2000).

Поступила 14.01.03