

ДЕЙСТВИЕ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И НИЗКОИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Е.Б. Бурлакова, А.А. Конрадов, Е.Л. Мальцева

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
Российская академия наук, Москва*

Авторам очень приятно написать статью в номер, посвященный памяти выдающегося ученого и прекрасного человека В.И. Гольданского. Виталий Иосифович был первым, кто благословил эти работы и поддержал сотрудников в то время, когда мы другой поддержки не находили. Мы хотим, чтобы эта статья была своеобразным отчетом перед Виталием Иосифовичем.

Аннотация

В данной работе подводятся итоги длительного этапа исследований реакции живых систем на сверхслабые воздействия. Следует заметить, что становление этого нового направления в науке о живых системах было непростым – от полного отрицания самого наличия проблемы и достоверности экспериментальных данных до осознания ее как единого явления. К настоящему времени имеются многочисленные экспериментальные данные, классифицированные авторами работы по видам воздействия. Рассмотрены результаты влияния ультранизких концентраций различных биологически активных веществ и ультраслабых физических полей (в основном электромагнитных) на биологические системы разного уровня организации – от молекулярного до популяционного. Для всех систем показано существование ряда однотипных закономерностей: полимодальных дозовых зависимостей, эффективности при уровнях воздействия ниже фоновых значений и ее зависимость от состояния системы, модификация чувствительности системы к последующим (другим) воздействиям и др. Приводится ряд гипотез о возможных механизмах явления, о роли воды в этих процессах как универсального посредника. Обсуждены возможные последствия и практические применения явления. Статья содержит большой библиографический материал и сводные таблицы результатов.

1. Анализ результатов исследований по эффекту сверхмалых доз биологически активных веществ (БАВ)

В 1983 г. сотрудники Института биохимической физики вместе с коллегами из Института психологии, изучая влияние антиоксидантов на электрическую активность изолированного нейрона виноградной улитки, получили весьма неожиданный результат. Первоначальная доза препарата (10^{-3} М) была не только активной для нейрона, но и довольно токсичной, поэтому пришлось перейти на менее концентрированный раствор. Доза на четыре порядка ниже первоначальной оказалась не только менее токсичной, но и более эффективной. Дальнейшее уменьшение концентрации привело к росту эффекта, он достигал максимума (при 10^{-15} М), затем снижался до уровня (при 10^{-17} М), практически совпадающего с контрольными результатами [1]. Аналогичные закономерности впоследствии были зарегистрированы в экспериментах на животных при введении им холиномиметика арколина [2].

Обнаруженный эффект изучали при использовании широкого спектра воздействующих факторов: противоопухолевых и антиметастатических агентов, радиозащитных препаратов, ингибиторов и стимуляторов роста растений, нейротропных препаратов разных классов, гормонов, адаптогенов, иммуномодуляторов, детоксикантов, антиоксидантов, а также физических факторов — ионизирующего излучения и неионизирующего др. [3]. Уровень биологической организации, на котором проявляется действие сверхмалых доз (СМД) биологически активных веществ, также весьма разнообразен — от макромолекул, клеток, органов и тканей до животных, растительных организмов и даже популяций. Сказанное не означает, что эффект наблюдался при сверхмалых дозах любого биологически активного вещества на любом биологическом объекте. Мы хотим подчеркнуть, что получение эффекта при действии вещества в концентрациях 10^{-13} – 10^{-17} М и ниже нельзя связать с какой-то определенной структурой вещества или ступенью биологической организации.

Результаты проведенных исследований привели нас к мысли о том, что речь идет не об особенностях действия одного какого-то препарата или ответа одного какого-то биологического объекта, а принципиально новых закономерностях взаимодействия биологических объектов со сверхмалыми дозами биологически активных веществ. Каждому из этих веществ может соответствовать специфическая мишень, свой механизм усиления, присущие только ему особенности метаболизма, однако при сверхнизких дозах вещества демонстрируют и ряд общих закономерностей [3]. В последние годы все больше ученых обращается к проблеме эффекта СМД, расширился спектр биообъектов, на которых прово-

дятся эти исследования, возросло число химических веществ и физических факторов, для которых обнаружена активность в сверхмалых дозах.

Остановимся прежде всего на дефиниции понятия «сверхмалые дозы». При всех имеющихся количественных различиях в существующих определениях границы, разделяющей сверхмалые дозы от обычно применяемых, общая точка зрения состоит в том, что сверхмалыми дозами биологически активных веществ следует считать дозы, эффективность которых не может быть объяснена с общепринятых в настоящее время позиций и требует разработки новых концепций.

Так, авторы [6] на основании данных о количестве клеточных рецепторов и сродства лигандов к ним принимают за абсолютную границу концентрацию 10^{-11} М. Для препаратов с низким сродством к рецепторам сверхмалыми концентрациями (сверхмалыми дозами) можно считать и более высокие значения, в частности 10^{-9} – 10^{-10} М. При таком подходе, даже в случае гипотетически более высокого, чем 10^{-12} М, сродства лигандов к рецепторам, эта граница не может быть ниже 10^{-11} М.

Ряд авторов (в том числе и мы) считают, что граница определяется числом молекул биологически активного вещества на клетку. При введении вещества в организм в дозах 10^{-12} – 10^{-13} М в клетке будет содержаться хотя бы 1–10 молекул этого вещества. Поэтому мы относим к СМД концентрации 10^{-12} М и ниже. К близким выводам приходят исследователи, которые при определении границы для СМД исходят из максимального сродства лигандов к рецептору и потому считают сверхмалыми дозами (концентрациями) биологически активных веществ значения 10^{-13} М и ниже [4, 5].

Что касается сверхмалых доз физических факторов, то здесь пока не найдено общего определения и в каждом конкретном случае, касающемся того или иного физического агента, следует давать свои дефиниции. Так, например, Научный комитет по атомной энергии при ООН рекомендует называть малыми дозами ионизирующего излучения дозы менее 200 мГр (20-рентген), а малыми мощностями доз —1,5 мГр/мин и ниже. Однако такого рода определения не могут эффективно использоваться в случае радиоустойчивых организмов. Поэтому в радиобиологической литературе иногда встречается определение малых доз радиации как доз, начиная с которых происходит изменение знака эффекта, например, переход от ингибирования клеточного роста к стимулированию [7].

Феноменологические особенности действия биологически активных веществ в СМД

Из результатов наших собственных исследований и из литературных данных можно сделать вывод, что в проявлениях влияния на клеточный метаболизм сверхмалые дозы биологически активных веществ и физиче-

ские факторы низкой интенсивности обнаруживают много общих особенностей, которые касаются как формальных признаков (дозовые зависимости), так и показателей биологической активности.

Природа этого феномена может быть связана с общностью критических мишеней, например, клеточных и субклеточных мембран, а также с особенностями кинетики реакций, в которых важную роль играют слабые взаимодействия. К числу характерных для эффектов СМД свойств следует отнести:

— немонотонную, полимодальную зависимость «доза–эффект». В большинстве случаев максимумы активности наблюдаются в определенных интервалах доз, разделенных между собой так называемой «мертвой зоной»;

— изменение чувствительности (как правило, увеличение) биообъекта к действию разнообразных агентов как эндогенных, так и экзогенных (последние могут быть как той же, что в случае воздействия СМД, так и иной природы);

— проявление кинетических парадоксов, а именно возможность уловить эффект СМД биологически активных веществ, когда в клетке или в организме имеется то же вещество в дозах на несколько порядков выше, а также влияние на рецептор вещества в дозах на порядки более низких, чем константы диссоциации комплекса лиганд-рецептор;

— зависимость «знака» эффекта от начальных характеристик объекта;

— «расслоение» свойств биологически активного вещества по мере уменьшения его концентраций, при котором еще сохраняется активность, но исчезают побочные эффекты;

— для физических факторов усиление эффекта с понижением их интенсивности в определенных интервалах мощности и доз.

Общие закономерности влияния сверхмалых доз препаратов наиболее ярко проявляются при изучении дозовых зависимостей. В некоторых случаях эта зависимость бимодальная: эффект возрастает при сверхмалых дозах препаратов, затем по мере увеличения дозы уменьшается, сменяется «мертвой зоной» и вновь усиливается. Иногда в дозовой зависимости обнаруживается стадия «перемены знака» эффекта. Например, если в области сверхнизких доз отмечалась ингибирующая активность, то по мере роста концентрации она сменялась на стимулирующую, а затем вновь проявлялся ингибирующий эффект. Известны случаи, когда эффект в очень большом интервале концентраций не зависит от дозы. Так, в одной из ранних работ, где мы исследовали действие гербицида из класса гидропероксидов на растительную культуру клеток, было обнаружено, что препарат проявляет одинаковую активность при дозах, различающихся на шесть порядков (10^{-13} и 10^{-7} М), а в интервале промежуточных концентраций эффект отсутствует [8].

Такого рода зависимости наблюдались для многих самых разнообразных биологически активных веществ [3, 8—10]. Добавим, что такие зависимости получены и для антиметастатических препаратов эфазола и лонидамина [11], для пирацетама [12], при изучении влияния на вязкостные свойства мембран тиролиберина [13], фенозана [14], форболового эфира [15].

Сложные дозовые зависимости с наличием «мертвых зон», по-видимому, явились причиной того, что активность сверхмалых доз препаратов не была открыта ранее, поскольку результаты, получаемые в пределах доз до начала «мертвой зоны», не побуждали исследователей уменьшать дозу еще далее и не давали повода ожидать появления эффектов СМД.

Следующая особенность — изменение чувствительности к действию разнообразных факторов после введения веществ в СМД — также представляется универсальной. На этом основано получение, например, таких эффектов, как достижение синергизма при действии двух противоопухолевых агентов, один из которых вводился в СМД [16, 17], и повышение активности выше аддитивной для гербицидных препаратов, когда один из них применялся в СМД [3,18].

Относительно другого свойства — знака эффекта, известно, что его направленность зависит от начальных характеристик биообъекта. Например, было обнаружено, что антиоксидант в СМД действовал разнонаправленно на изолированные нейроны с разными потенциалами действия, при этом, если потенциал был высоким, антиоксидант его уменьшал, если низким — увеличивал [3]. Наблюдали аналогичное действие электромагнитного излучения на кальциевый рецептор [19], антиоксиданта на антиокислительную активность эритроцитарных мембран с разным начальным ее уровнем [3], ионизирующего излучения на активность ферментов [20, 21].

«Расслоение» свойств, исключение побочных эффектов по мере уменьшения концентрации биологически активного вещества хорошо демонстрируют результаты изучения действия феназепама в широком интервале концентраций. В высоких дозах феназепам проявляет кроме транквилизирующего действия еще и свойства снотворного, поэтому он разрешен к пользованию в качестве ночного транквилизатора. В сверхмалых дозах он сохраняет транквилизирующую активность, но полностью лишен седативного и миорелаксантного действия [22— 24]. Это позволило авторам получить патент на использование феназепама в СМД в качестве дневного транквилизатора [24].

2. Особенности биологического действия малых доз ионизирующего и неионизирующего излучения и других физических агентов

Основные закономерности действия физических факторов низкой интенсивности рассмотрим сначала на примере ионизирующего излуче-

ния. Исследованиями последних лет однозначно доказано, что облучение в малых дозах вызывает многочисленные структурные перестройки в клетках, сохраняющиеся длительное время после облучения и приводящие к изменению функциональной активности клеток.

Нами был проведен широкий комплекс биохимических и биофизических исследований клеток органов животных (мышей), подвергнутых γ -облучению (^{137}Cs) низкой интенсивности. Были изучены скорость щелочной элюции ДНК лимфоцитов печени, нейтральной элюции и адсорбции на нитроцеллюлозных фильтрах ДНК селезенки, структурные характеристики (ЭПР-метод спиновых зондов) ядерных, митохондриальных, синаптических, эритроцитарных и лейкоцитарных мембран.

В рамках исследований функциональной активности клетки изучались активность и изоформы ферментов альдолазы и лактодегидрогеназы, активности ацетилхолинэстеразы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, скорость образования супероксидных анион-радикалов, состав и антиокислительная активность липидов перечисленных выше мембран, а также чувствительность клеток, мембран, ДНК, организма к действию дополнительных повреждающих факторов [25—28].

Для всех изученных показателей была обнаружена бимодальная зависимость их от дозы, а именно: эффект нарастал при низких дозах, достигая максимума (низкодозового), затем снижался (в некоторых случаях знак эффекта менялся на противоположный) и далее с увеличением дозы вновь нарастал. Величина низкодозового максимума эффекта и доза, при которой он достигается, зависят от природы биообъекта и мощности дозы.

В отличие от структурных характеристик ДНК (адсорбция) микровязкость обеих фаз мембран на нитроцеллюлозных фильтрах значительно отличается от контроля в интервале доз 6—9,6 сГр. Обращает на себя внимание сравнимый масштаб синхронных структурных сдвигов, происходящих в ДНК и мембранах под влиянием столь малых доз излучения низкой интенсивности.

Для оценки функциональной активности клеток мы воспользовались данными о кинетических параметрах мембранных и цитозольных ферментов в клетках облученных животных. Изменения этих параметров наблюдались уже при дозах излучения 1,2–2,4 сГр.

Важным результатом исследований было установление изменения чувствительности отдельных макромолекул, клеток и организма к дополнительным воздействиям повреждающих факторов как той же, так и иной природы [29–30].

Предлагаемое нами объяснение природы нелинейной бимодальной зависимости эффекта от дозы основывается на представлениях о том, что существует разрыв между дозами, вызывающими повреждение в биообъектах и иницилирующими системы их восстановления. В связи с этим пока

системы восстановления (или адаптации) не работают с полной интенсивностью, биоэффект нарастает с увеличением дозы, затем по мере усиления процессов восстановления или сохраняется на том же уровне, или уменьшается вплоть до элиминирования, или может сменить свой знак и вновь нарастает с увеличением дозы, когда повреждения в биообъектах преобладают над восстановлением.

Все эти данные говорят о том, что реакция организма на действие малых доз излучения есть функция дозы, мощности облучения и времени, прошедшего с начала облучения.

Таким образом, для воздействия физических факторов, а именно низкоинтенсивного ионизирующего излучения характерны те же закономерности, что и в случае СМД биологически активных веществ: нелинейная, немонотонная, бимодальная зависимость эффекта от дозы, наличие «мертвой зоны», изменение чувствительности к действию эндогенных и экзогенных факторов, обратная зависимость от интенсивности облучения. Близкие закономерности получены и для неионизирующего излучения [31–33].

Возможность существования отдаленных последствий постоянного облучения слабыми электромагнитными полями (ЭМП) для здоровья людей стала особенно актуальна в последние годы в связи с бурным развитием систем связи, телевидения и радиовещания, хотя история проблемы намного дольше. В обосновании Международной научной программы ВОЗ по биологическому действию ЭМП (1996–2005 гг.) сказано: «Предполагается, что медицинские последствия, такие как заболевания раком, изменения в поведении, потеря памяти, болезни Паркинсона и Альцгеймера, СПИД, детский синдром внезапной смерти и многие другие состояния, включая повышение уровня самоубийств, являются результатом воздействия электромагнитных полей» [34].

Приведем некоторые примеры, которые демонстрируют эффективность слабых ЭМП.

Облучение мышей-самцов, экспозиция макрофагов *in vitro* или даже предварительное облучение среды для культивирования клеток ЭМ полем малой плотности потока (1 мкВт/см^2) вызывал значительное увеличение продукции фактора некроза опухолей в перитональных макрофагах. Таким образом, показаны иммуностимулирующие эффекты при прямом и опосредованном воздействиях ЭМ-полем низкой интенсивности [35].

Воздействие слабых постоянного и переменного магнитных полей, настроенных на циклотронные частоты ионов полярных аминокислот, приводит к функциональной инактивации рекомбинаторной обратной транскриптазы вируса саркомы Рауса, которая сопряжена с процессом протеолиза этого фермента. Этот результат открывает путь для разработки

эффективных методов блокирования репродукции ретровирусов в организме [36].

Показано, что вода, содержащая ионы Ca^{2+} , Na^+ , K^+ и Cl^- , предварительно обработанная слабым комбинированным постоянным (42 мкТл) и низкочастотным переменным (0,06 мкТл) полем, вызывала флуоресценцию альбумина бычьей сыворотки. Магнитуда эффекта зависела от частоты переменного поля и комбинации ионов. После обработки раствор содержал довольно большие (700–900 Дальтон) и стабильные молекулярные ассоциаты [37].

Показано, что ЭМП низкой интенсивности (плотность потока мощности $3 \cdot 10^{-4} \text{ Вт} \cdot \text{см}^{-2}$ на длине волны 3,2 см) создают температурный градиент, достаточный для изменения газообмена (коалесценция пузырьков) и уменьшения концентрации растворенного в межклеточной среде воздуха [38]. Воздействие слабым комбинированным постоянным (42 мкТл) и низкочастотным переменным (40 нТл; 3–5 Гц) магнитными полями изменяет интенсивность собственной флуоресценции ряда ферментов. Обнаружена сопряженность этих изменений с функциональной активностью ферментов и возможность передачи эффекта через обработанный магнитным полем растворитель (вода, 0,01 М NaCl) [39].

Слабые магнитные поля с параметрами, близкими к характеристикам геомагнитного поля, инициируют процессы химической реактивности и ионной проводимости в водных растворах органических молекул. Предполагается, что этот эффект может объясняться кооперативным взаимодействием ансамбля большого числа ионов со слабыми полями [40].

В 40-дневных экспериментах изучена инфрадианная ритмика поведенческих реакций, температуры и массы тела эпифизэктомированных крыс при воздействии ЭМП частотой 8 Гц и индукцией 5 мкТл. Обнаружена перестройка спектра ритмов, возрастание их амплитуды, развитие десинхроноза [41].

Обнаружено значительное изменение содержания свободного кислорода в воде и водных растворах электролитов под действием электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Сделан вывод, что водная компонента растворов может быть первичной мишенью в действии ЭМП КВЧ на биологические объекты [42].

Показано, что вода и разбавленные водные растворы глицилтриптофана обладают чувствительностью к длительным воздействиям слабых ЭМП (УФ). Наряду с индуцированными наблюдались также спонтанные долговременные процессы, длящиеся несколько суток. Длительность и сложность динамики переходных процессов позволяет авторам рассматривать воду и водные растворы как неравновесные системы, способные к самоорганизации и, как следствие, чувствительные к слабым физическим воздействиям, не только ЭМП [43].

Следует еще раз подчеркнуть, что при исследовании действия слабых ЭМП на биологические системы обнаруживается тот же комплекс свойств, что и при изучении ионизирующего излучения и действия химических биологически активных соединений. Немонотонность дозовой зависимости, однако, и здесь вызывала те же психологические проблемы, что и при обнаружении эффективности СМД БАВ [44]. Первые работы по сверхнизким частотам ЭМП, начатые еще перед Второй мировой войной в СССР и в Германии, оказались невостребованными и сейчас не упоминаются. Есть у ЭМП, правда, и своя специфика. Так, например, бимодальность дозовой зависимости трансформируется здесь в наличие так называемых амплитудных и частотных «окон»: существуют такие интервалы частот (и даже единичные частоты – «резонансы») и интервалы амплитуд, на которых эффекты регистрируются четко. В то время как вне этих «окон» эффект может отсутствовать [45,46]. Частота, как независимый параметр воздействия, может здесь в некотором смысле играть роль «дозы»: при изменении частоты величина эффекта меняется и может даже сменить знак [46].

Другое общее свойство сверхслабых воздействий – их эффективность на фоне более высоких уровней экзогенных ЭМП, неоднократно было показано на разных уровнях организации. На уровне организма, например, эффективность ЭМП обнаруживалась при уровне индукции 1-5 нТл (для геомагнитного поля эта величина варьирует от единиц до десятков и даже сотен нТл) и частоте 8 Гц, но при длительной экспозиции, [47]. Чувствительными оказывались в первую очередь сердечно-сосудистая система, система крови и нервная система. Условный рефлекс у человека удавалось вырабатывать на частоте 0.7 МГц при амплитуде напряженности поля всего 10^{-4} В/м [48].

Физические агенты, способные при сверхслабых уровнях воздействия заметно менять состояние биологических систем, не ограничиваются только электромагнитными полями. Есть данные о высокой биологической активности инфранизкочастотных акустических полей. Возможно, прямым биологическим действием обладают фоновые потоки нейтронов и т.д. Особую роль в этом ряду занимают отрицательные аэроионы, история исследования которых насчитывает более 80 лет. Еще в 20-е годы было показано, что исчезающе малые концентрации отрицательных ионов в воздухе совершенно необходимы для нормальной жизнедеятельности организмов [49]. Было надежно показано также, что искусственное поддержание необходимого уровня отрицательных аэроионов повышает продуктивность сельскохозяйственного производства. Однако механизм их действия начинает проясняться только в последние годы, благодаря работам отечественных исследователей [50].

Кроме перечисленных гипотез о механизмах действия, есть ряд еще более экзотических экспериментов, достоверность которых, как обычно, гарантируется авторами. Среди них отметим два типа бесконтактного биофизического воздействия. Один – влияние друг на друга популяций зародышей рыб на разных стадиях созревания при оптическом контакте между ними и при полной химической изоляции [51]. Другой – воздействие ряда бензоидных соединений на биологические системы (скорость ферментативных реакций, локомоторное поведение одноклеточных, метаболическую активность дрожжей и т.д.) при химической и оптической изоляции, но при наличии контакта электромагнитного [52]. Оба автора предполагают, что сигнал передается посредством ЭМП: в первом случае в оптическом диапазоне, во втором, по-видимому, в радиочастотном.

3. Исследования по сочетанному действию сверхмалых доз биологически активных веществ и физических полей

Еще в 60-х годах в совместном проекте США–СССР разрабатывались проблемы, связанные с полетом человека на Марс. Одной из таких проблем было выяснение влияния радиационного воздействия на организм во время полета. Изучалось действие низкоинтенсивного облучения (γ Co^{60}) в дозе 20–25 сГр за год на метаболизм облучаемых собак. Эксперименты продолжались три года и шесть лет [53]. Основным выводом явилось предложение посылать в экспедицию на Марс людей в возрасте выше детородного, ибо основные повреждения под действием облучения были выявлены для сперматогенеза. Одним из важных последствий низкоинтенсивного облучения явился факт изменения чувствительности облученных собак к любым дополнительным нагрузкам химической и физической природы. Так, например, несмотря на то что картина крови практически не менялась при облучении, введение лекарств, вызывающих лейкопению, приводило к серьезным нарушениям лейкопоза у облученных собак в существенно более низких дозах, чем у контрольных.

Аналогичная картина, по существу, наблюдалась и в том случае, если облученных собак подвергали физическим нагрузкам (например, бегу на третбане): собаки либо отказывались бежать по третбану, либо сходили с дистанции, хотя контроль в 100% доходил до финиша [53].

На основании результатов экспериментальных исследований Календо и сотр. было предложено проводить облучение больных со злокачественными опухолями (рак пищевода, рак груди, рак легкого) в два приема – предварительно подвергать их облучению в дозе 10 сГр и ниже, а в последующем – облучению в терапевтической дозе 1,9 Гр [54].

В этих исследованиях была ясно показана эффективность сочетанного действия низкой и высокой доз облучения: подавление роста опухоли и

уменьшение в размерах были гораздо выше, чем в случае, когда облучение в малой дозе отсутствовало.

Сейчас достаточно успешно разрабатываются математические модели синергизма в действии обучения и других агентов, предложена и биологическая концепция о роли нестабильности генома в такого рода эффектах [55]. Большая информация о сочетанном действии облучения и других химических и физических агентов изложена в обобщенном виде в материалах НКДАР при ООН [56,57].

Выводы из изложенного выше материала можно распространить и на сочетанное действие химических агентов.

Особый интерес привлекает изучение совместного действия двух или более химических агентов в сверхмалых и подпороговых дозах и сочетанное действие слабых полей и низких концентраций биологически активных веществ. Особо высокая чувствительность биологических систем к низкочастотным ЭМП известна и исследуется давно. В частности, это проявляется в таком общем свойстве сверхслабых воздействий любого типа, как изменение чувствительности к последующим воздействиям. Было показано, что инфранизкочастотное магнитное поле изменяет ритмику нервных клеток и модифицирует их чувствительность к гипоксии [58]. Инфранизкочастотное магнитное поле низкой интенсивности изменяло также выживаемость животных после общего рентгеновского облучения [59].

В 1995 году проходила специальная конференция в Пристоне, США, где рассматривались закономерности совместного действия препаратов в СМД и других агентов. Было показано наличие сильных синергических эффектов, еще раз подтвержден факт, на который ранее указывали российские ученые, что СМД физических и химических факторов усиливают чувствительность биообъектов к действию других (или тех же) агентов в высоких дозах. Подобные закономерности могут играть определяющую роль в развитии феномена так называемой множественной химической чувствительности (МХЧ) [60, 61, 62].

Предполагается, что и при «т.н. синдроме войны в Персидском заливе» важная роль принадлежит комплексному воздействию СМД фосфорорганических соединений разного назначения, в том числе и ОВ нервно-паралитического действия, а также их комбинации [63]. В работах [63] в экспериментах на животных удалось воспроизвести некоторые характерные проявления симптома войны в Персидском заливе. Синергизм в действии различных химических токсикантов и физических факторов, по видимому, ответственен за развитие других экологических болезней.

Так, в 1989–90 гг. В Свердловской области имели место случаи массовых заболеваний студентов, занятых на с/х работах, с явлениями поражений периферической нервной системы (по типу «токсические полиневриты» и др.). Заболевание проявлялось в частичных парезах и параличах

конечностей. Авторы работы [64] делают предположение, что и в этом случае ответственен за «Синдром в Свердловской области» комплекс экотоксикантов в дозах существенно более низких, чем ПДК, а также пониженный иммунитет населения.

Приведенные соображения токсикологов с очевидностью доказывают, что крайне необходимо создание биопротекторов от низкоинтенсивных повреждающих факторов физической и химической природы. Традиционные протекторы здесь неэффективны или даже вредны.

4. О механизме действия сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов

Чтобы понять, как влияют сверхмалые дозы препаратов на биологические объекты, нужно в первую очередь объяснить с кинетической точки зрения саму возможность реакций столь малого количества молекул со своими мишенями. При концентрации 10^{-15} М и ниже перестает работать закон действующих масс Вант-Гоффа и в определенной степени теряется смысл понятия «концентрация».

В работе [65] используется уравнение Смолуховского, описывающее реакцию между молекулами и малыми, но макроскопически замкнутыми везикулами с позиции статистической физики. Показано, что закон действующих масс нарушается, когда объем везикул и (или) константа равновесия реакции относительно малы, а среднее число свободных частиц внутри везикулы составляет порядка единицы или меньше. Важное значение приобретают флуктуации в случае биологических везикул размером 10^2 – 10^3 Å.

Л.А. Блюменфельд высказал идею о параметрическом резонансе как о возможном механизме действия сверхнизких концентраций биологически активных веществ на клеточном и субклеточном уровнях [66]. Он предполагает, что параметрический резонанс возникает при совпадении временных параметров запускаемых биологически активными веществами внутриклеточных процессов и характерного времени подхода вещества к мишени. В результате связывания активного вещества с его мишенью фермент (рецептор) переходит в конформационно неравновесное состояние, которое на определенной стадии релаксации обеспечивает его максимальную активность.

В рамках этих представлений находит свое объяснение и наблюдаемое уменьшение активности фермента при возрастании дозы действующего вещества.

Мы предложили другой подход к объяснению кинетических парадоксов [67]. В основу его положены представления об аллостерическом взаимодействии каталитических центров в молекуле фермента.

Допустим, что фермент или рецептор содержит несколько центров с разным сродством к субстрату, например, константа диссоциации для одного центра равна 10^{-13} М, а для другого – 10^{-8} М. Когда вводятся низкие дозы препарата, его молекулы преимущественно связываются с высокоэффективным центром фермента. При увеличении дозы в «игру» вступает второй ферментный центр. Он взаимодействует аллостерически с первым центром, понижая его сродство к субстрату, и тогда все молекулы, которые были связаны с первым центром, «сходят» с него. Снова с ним связаться они могут только после того, как концентрация препарата приблизится к значению константы диссоциации комплекса лиганда с первым центром, достигнутой под воздействием второго центра.

В работе [67] рассматриваются также представления о том, что биологическая система, испытывающая влияние СМД БАВ, может реагировать на первые, наиболее быстрые единичные молекулы, а не на их стационарные концентрации («момент первого достижения»).

В статье [4] приведен ряд гипотез, трактующих механизм усиления биологического сигнала от воздействия сверхмалых доз. Ашмарин приводит схему «размножения» сигнала и формулирует основные системы, необходимые для реализации эффекта СМД:

- а) каскадные системы, амплифицирующие сигнал;
- б) собирательные, конвергентные системы;
- в) накопители и транспортеры сигнальных молекул;
- г) суперффинные рецепторы.

В работе [5] предлагается адаптационный механизм, согласно которому эффекты малых доз объясняются аналогично объяснению эффекта хемотаксиса – изменение ответа биообъекта определяется не самой концентрацией БАВ, а градиентом концентраций в пространстве и во времени.

На наш взгляд, основную трудность в построении этих гипотез представляет объяснение первичного акта взаимодействия единичных молекул с биомишенями. В наших исследованиях мы обнаружили, что всякий раз при введении сверхмалых доз биологически активного вещества в организм животного, клеточную культуру или в модельную систему, содержащую суспензию мембран, отмечается изменение структурных характеристик мембран. В свою очередь изменения структуры мембран могут приводить к изменению функционального состояния клетки, а наличие полимодальности в ответе можно объяснить сменой механизма действия вещества в том или ином концентрационном интервале на структуру мембраны. Но как объяснить первичный акт взаимодействия биологически активного вещества в СМД с белком или липидом мембраны, если отношение числа молекул этого вещества к числу молекул белка равно $1 : 10^6 - 10^9$?

Как уже было отмечено выше, аномальная дозовая зависимость эффекта в области сверхнизких концентраций биологически активных веществ зарегистрирована на уровне ответа не только клетки или целостного организма, но и отдельных биомакромолекул.

Экспериментальные исследования проводились как с изолированными ферментами, так и на клеточном и организменном уровнях с последующим определением активности фермента [68–70].

В таблице 1. приведены результаты влияния СМД БАВ на изолированные ферменты и на ферменты в составе клеток.

Как следует из результатов исследований активности протеинкиназы С и ацетилхолинэстеразы, фенозан К и α -токоферол действуют односторонне и в «обычных» концентрациях (10^{-3} – 10^{-5} М) и в сверхмалых (10^{-9} – 10^{-18} М). Если α -токоферол выступает как ингибитор протеинкиназы С в концентрации 10^{-4} М, то он ингибирует активность этого фермента и в дозе 10^{-15} – 10^{-17} М, если фенозан К — активатор протеинкиназы С в дозе 10^{-5} – 10^{-6} М, то он активатор и в дозе 10^{-18} М, если фенозан К — ингибитор ацетилхолинэстеразы в дозе 10^{-4} – 10^{-5} М, то он ингибитор фермента и в дозе 10^{-13} – 10^{-14} М.

Из этого можно было бы заключить об общности механизмов действия лигандов на активность ферментов в обычных дозах и в СМД. Однако полученные результаты не могут быть объяснены с позиции классической биохимии. Соотношение лиганд – фермент, равное в среднем одна молекула лиганда на 10^4 – 10^9 молекул фермента, исключает объяснение природы эффекта СМД за счет образования комплекса лиганд-фермент. Биохимические механизмы усиления ответной реакции, например, через системы регуляции циклическим нуклеотидом, через фосфоинозитидный цикл, применимые к эффектам на клеточном уровне, не могут быть использованы для объяснения эффектов в модельных системах.

Возникает естественная мысль, что биологически активные вещества в концентрациях 10^{-11} – 10^{-18} М могут реализовывать иные механизмы воздействия на активность ферментов.

У многих авторов возникает желание объяснить наблюдаемые закономерности с точки зрения представления о влиянии сверхмалых доз физических факторов и химических веществ на структурные характеристики воды.

Многочисленные (главным образом теоретические) исследования роли структуры воды в ее биологической активности можно разделить на две группы. Одни исследователи придерживаются точки зрения, что долгоживущие кластеры имеются в самой воде, другие считают, что водные кластеры индуцируются вводимыми биологически активными веществами. В свете этих двух точек зрения ниже дан краткий обзор представлений

о структурных образованиях воды и о роли их в эффектах СМД в биологических системах.

В работах [77] указывается сложный характер воздействия воды на структуру биополимеров и биомембран, где важное значение имеет множество факторов: гидратация полярных групп, конкуренция молекул воды за водородные связи в этих структурах, гидрофобное взаимодействие, различие диэлектрической проницаемости свободной и связанной воды и др. Анализ экспериментальных данных позволил авторам выделить четыре стадии гидратации, которые вызывают соответствующие изменения в структуре, динамике и функции фотосинтетических мембран. Подобные процессы очень чувствительны к различным воздействиям, даже в СМД. С точки зрения авторов, СМД не действует непосредственно на биообъект, а лишь влияют на процессы взаимодействия воды с биополимерами и таким образом изменяют их функциональную активность. Близкие взгляды разделяются в работах [78].

В работах [79, 80] на основании модульного обобщения кристаллографических данных составлены все возможные типы алгоритмов формирования иерархических системообразующих структур связанной воды, совпадающие с морфологическими паттернами, наиболее часто встречающимися в живой природе. Представления об иерархических модульных структурах связанной воды отражают потенциальную возможность образования на их основе пространственных структур биополимеров и биосистем. Вместо общепринятой модели непосредственного взаимодействия лигандов с биомишенями автор предлагает модель их взаимодействия по направленным водородным связям с системообразующим каркасом из спиралей связанной воды. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ также опосредуется через их воздействие на каркас из спиралей связанной воды.

Согласно мнению авторов [81–84], долгоживущие структурные образования уже существуют в чистой воде. Определенные выводы о структуре воды и ее растворов были получены на основании изучения люминесценции воды [83]. Спектр возбуждения дистиллированной воды имеет два максимума, 280 и 310 нм, спектр излучения характеризуется максимумами при 360 и 410 нм. Интенсивность люминесценции зависит от времени хранения воды, а также от наличия примесей, обладающих или не обладающих собственной люминесценцией.

Структура воды в разбавленных растворах длительное время после их приготовления претерпевает изменения и только через несколько суток приходит к равновесию. Характер динамики переходных процессов релаксации может быть как монотонным, так и колебательным. По мнению автора [83], структурные образования воды и водных растворов можно рассматривать как первичную мишень для малых концентраций раство-

ренных веществ, а также для воздействия слабых полей. Соответствующее изменение свойств воды приводит к изменению свойств биомембран, а отсюда и к изменению функциональной активности клетки.

В работе [84] вода рассмотрена как посредник при слабых воздействиях на биологические системы. В работе [86] показано, что красивая и динамичная модель бифуркатных водородных связей в кластерах слабых водных растворов может открыть путь к пониманию дальнего действия.

Для верификации клатратной модели воды и водных растворов БАВ [88] применялись методы диэлектрической и дифференциальной сканирующей калориметрии. Первый метод подтвердил, что высокоразбавленные растворы содержат свободные и связанные в виде клатратов молекулы. Второй метод позволил определить, что фазовые переходы обусловлены разрушением клатратов при определенной температуре. Эта температура лимитируется специфическими клатратами, которые являются характерными для маточных веществ. Окружая молекулу биологически активного вещества, клатраты «запечатлевают» ее структуру, и эти отпечатки живут достаточно долго.

В работах [81, 82] автор исходит из тех предпосылок, что вода представляет собой единую структуру. Растворение в ней тех или иных веществ приводит к появлению в этой структуре определенных «дефектов», которые способны к длительному существованию и переходам при последующих разбавлениях, вплоть до состояния, когда уже отсутствует само вещество.

В работе [79] автор, как и многие другие исследователи, придает основное значение гидратации белковых молекул и нарушению водно-белковых взаимодействий под влиянием тех или иных растворенных веществ. При этом изменение функциональной активности белков связывается не с взаимодействием их с биологически активным веществом, а с изменением степени гидратирования белка и, следовательно, с изменением его структуры и активности.

Таким образом, существует множество моделей [77—88], авторы которых пытаются объяснить реакцию биообъектов на СМД биологически активных веществ через структурные свойства воды. Однако экспериментальных доказательств этих моделей явно недостаточно и, главное, нет опытных данных, которые свидетельствовали бы о долговременности существования структурных кластеров.

Вместе с тем нельзя не признать, что многие парадоксы СМД, о которых здесь говорилось, весьма логично разрешаются на основе представлений об изменении структуры воды. Например, поддается объяснению тот факт, что знак и направление эффекта зависят в ряде случаев от начальных свойств биообъекта. Если у фермента высокая активность — она снижается, если низкая — повышается. Но самое поразительное, что

уровень, до которого она изменяется, один и тот же. Это легко объясняется тем, что в растворе биологически активного вещества структура воды изменяет структуру белка одинаковым образом.

Также перестает быть парадоксом эффект воздействия на биомишень веществ, когда их концентрация на много порядков ниже константы диссоциации лиганд-рецепторного комплекса или концентрации белка.

В заключение отметим, что явно возросший в последнее время интерес к проблеме сверхмалых доз стимулирует исследования структуры воды и влияния на нее различных факторов и появляются принципиально новые воззрения на механизм действия СМД. Так, ряд авторов полагает, что в процессе растворения, потенцирования вещества или воздействия на растворы биологических веществ электромагнитных полей в воде возникают активные формы кислорода и именно они, а не непосредственное излучение или биологически активное вещество действуют на биообъекты [87,89].

Вероятно, новые возможности в объяснении эффектов СМД с точки зрения влияния структуры воды откроются при изучении действия веществ, близких по структуре и проявляющих одинаковую активность в дозах 10^{-5} – 10^{-4} М, но различающихся тем, что одни из них вызывают эффекты в сверхмалых дозах, а другие — нет [89,90]. Квантовохимическое изучение таких веществ позволяет обнаружить различие между ними, но имеет ли это различие определяющее значение для эффектов сверхмалых доз и можно ли его связать с особенностями влияния веществ на структуру воды, еще неясно.

5. Возможные практические применения эффекта сверхмалых доз: направления дальнейших исследований

Большой комплекс исследований в области феноменологии СМД БАВ и низкоинтенсивных физических полей и излучений позволяет поновому взглянуть на ряд сложных проблем в экологии, медицине, с/х и др. и попытаться использовать результаты этих исследований в практических целях.

Изучение природы и механизмов действия СМД БАВ способно внести существенный вклад в нетрадиционное использование применяемых лекарственных веществ, открытие новых направлений их создания.

Решение проблемы СМД может повлиять на решение экологических проблем и пересмотр ПДК.

В работах [22,23,92] приводятся сведения о физиологическом действии лекарственных веществ в СМД, которые в настоящее время или уже разрешены для медицинского применения (адгелон), или же находятся на стадии рассмотрения Фармакологическим комитетом России (феназепам в

СМД). Преимущества применения подобных лекарственных средств подробно обсуждаются в работах. Одно из важных преимуществ – уменьшение или сведение к нулю побочных эффектов лекарств. Так, например, феназепам, как указывалось выше, в обычно применяемой дозе является ночным транквилизатором, поскольку обладает седативным и миорелаксантным действием, в СМД он может быть дневным транквилизатором, т.к. при сохранении основного свойства лишен побочных седативного и миорелаксантного эффектов.

Большое внимание к созданию лекарственных препаратов в СМД проявляют онкологи. Хорошо известно, что основным тормозом в химиотерапии злокачественных новообразований является токсичность противоопухолевых соединений. Поэтому практическая направленность исследований в химиотерапии ориентирована на разработку методов применения противоопухолевых препаратов, обеспечивающих их «избирательное» повреждающее действие на опухоль при отсутствии токсической реакции со стороны нормальных тканей организма.

Определенной экспериментальной предпосылкой для проведения такого рода исследований может служить обнаруженное нами ранее явление индукции хромосомных aberrаций в злокачественных клетках сверхмалыми дозами противоопухолевого препарата нитрозометилмочевина [93]. Однократное введение нитрозометилмочевины в дозе 10^{-17} моль/кг приводит к увеличению средней продолжительности жизни (на 40%) животных с лейкозом L-1210 [94].

В последующих исследованиях в этом направлении была проведена оценка биологических эффектов противоопухолевых препаратов различного действия – указанной уже нитрозометилмочевины, циклофосфана и адриамицина – в области сверхмалых концентраций, отличающихся на десять и более порядков от общепринятых терапевтических доз.

Впервые было установлено, что цитостатики, в частности адриамицин, обладают способностью оказывать в сверхмалых дозах (10^{-10} — 10^{-20} М/кг) противоопухолевый эффект, сопоставимый с активностью препаратов в терапевтических дозах (10^{-2} — 10^{-3} М/кг). Результаты экспериментальных исследований явились основанием для разработки протокола пилотных клинических испытаний адриамицина в сверхмалых дозах при лечении онкологических больных.

Близко к этим работам примыкают исследования антиметастатического действия ряда лекарственных препаратов (лонидамин, эфазол), которые проявляют свою активность в дозах 10^{-17} — 10^{-19} М. Результатом действия является как уменьшение числа метастазов, так и увеличение среднего времени жизни животных с опухолями [95]. Наиболее перспективны работы по комбинированному действию 2-х или более препаратов, один из которых берется в СМД.

Близкие результаты были получены и при лечении животных – опухоленосителей комбинацией адрибластина с фактором некроза опухоли [96].

Сверхмалые дозы токсина рицина (10^{-15} – 10^{-18} М) увеличивают синтез лимфоидными клетками цитокинов, что является в свою очередь причиной гибели опухолевых клеток [97].

Примечательно, что в литературе появляются данные о возможности использования в рентгенотерапии опухолей облучения в низких дозах. Так, в работе [98] мышей линий АКР облучали в дозах 15 сГр и 5 сГр соответственно 1 или 3 раза в неделю и добивались торможения развития спонтанного лейкоза у них и увеличения средней продолжительности жизни мышей.

Авторы полагают, что малые дозы облучения стимулируют иммунную систему опухоленосителя и это обуславливает их противоопухолевую активность.

Особое внимание следует обратить на закономерности действия пестицидов в сверхмалых дозах. Как уже указывалось выше, в работе Богатыренко и др. приведены данные для гербицидов из класса органических пероксидов, а также для лонтрела.

Во всех случаях наблюдается полимодальная зависимость эффекта от дозы. Равные эффекты получают для доз препаратов, различающихся на 5–8 порядков.

Большая и обстоятельная работа была проведена авторами [90, 91]. Ими были исследованы производные пиколиновой кислоты в концентрациях 10^{-4} – 10^{-14} М на скорость прорастания семян пшеницы и гороха.

Наряду с изучением физиологических свойств соединений, авторы провели и квантовохимические расчеты для молекул, ивиттерионов пиколиновой кислоты, ацепокса, тетрапина, 3,6 дихлорпиколиновой кислоты и др. Найдены некоторые отличия для соединений, проявляющих разные типы зависимостей доза – эффект, однако насколько они являются определяющими для наличия или отсутствия бимодальной зависимости – пока неясно [91].

Проведенные исследования показали с очевидностью, что, во-первых, возможны новые режимы применения пестицидов в неизмеримо меньших дозах, а во-вторых, наличие низких доз пестицидов в воде и почве (ниже ПДК) еще не гарантирует их безопасности для человека и других объектов окружающей среды.

Разработка новых подходов применения пестицидов в сельском хозяйстве является весьма важным в экологическом и экономическом плане.

В заключение следует отметить, что в настоящее время получены патенты на применение лекарственных препаратов в СМД не только в России, но и в других странах, в частности в США. На основании анализа

большого числа литературных источников [99–197] мы составили сводку последних данных об активности веществ в СМД (таблица 2).

Таким образом, уже на сегодняшней стадии изучения эффектов сверхмалых доз биологически активных веществ можно говорить о перспективности внедрения в практику в ближайшем будущем результатов этих исследований.

Таблица 2.
Систематизация литературных данных по перечню веществ, для которых был обнаружен эффект в СМД

| Вещество, М.в. | раств-ть | $C_{мин}(C)$ | Эффект | Ссылки |
|---|-------------------------------|--------------------------|---|--------------------|
| Эндотелин, 2.500 (<i>Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-</i> <i>Leu-Met-Asp-Lys-Glu-</i> <i>Gys-Val-Tyr-Phe-Cys-</i> <i>His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp</i>) | спирт, вода (ум.р.) | 10^{-15} | Коронарное действие (противоположное действие при 10^{-12} моль/л) | [99] |
| | | 10^{-12} | Коронаросуживающее действие, увеличение кровяного давления (крыса) | [100] |
| | | 10^{-12} | Действие на электроразвисимые Ca^{2+} -каналы бронхов | [101] |
| | | 10^{-10} | Бронхоконстрикция (морская свинка) | [102] |
| Вещество Р, 1.350 (<i>Arg-Pro-Lys-Pro-Glu-</i> <i>Glu-Phe-Phe-Gly-Leu-</i> <i>Met-NH₂</i>) | вода (ум.р.) спирт (х.р.) | 10^{-13} 10^{-15} | Стимуляция сокращений лимфатических сосудов | [103] |
| | | 10^{-14} | Стимуляция роста клеток спинного мозга (в культуре) | [104] |
| АКТГ $4-10$, 960 (<i>Met-Glu-His-Phe-</i> <i>Arg-Trp-Gly</i>) | вода (х.р.) | 10^{-12} | Рост нейритов спинальных нейронов | [105] |
| *Аналог АКТГ $4-10$, (НОЕ-427), ~ 1.000 | вода (х.р.), спирт (ум.р.) | 10^{-12} | Облегчение реакции пассивного избегания | [106] |
| Мет-и лей-энкефалины (<i>Tyr-Gly-Gly-Phe-Met</i> <u>[Leu]</u> 574 и 556; | вода (х.р.), спирт (ум.р.) | 10^{-17} | NK^a -активность, антителообразование (человек) | [107,108] |
| Мет-энкефалин | --- | 10^{-14} | Модуляция бласттрансформации спленоцитов (мышь) | [199] |
| | | 10^{-14} | Пролиферация лимфоцитов (лимфоузлы мышь) | [110] |
| Морфин, 303; Динорфин, 600; β -эндорфин, 3.464 | вода (ум.р.), спирт | 10^{-14} | Респираторный взрыв нейтрофилов | [111,112] |
| D-Ala-мет-энкефалинамид (<i>Tyr-d-Ala-Gly-Phe-Leu-NH₂</i>), ~570. | вода (ум.р.), спирт (м.р.) | 10^{-14} 10^{-15} | Угнетение дыхательного взрыва нейтрофилов (человек) Респираторный взрыв (макрофаги мышь) | [113,114] [115] |

3. Проблемы регуляции в живых и предбиологических системах

| | | | | |
|--|-------------------------------|---|--|--------------------|
| β-Эндорфин, 3.464 (<i>Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Gln</i>). | спирт (ум.р.) | 10 ⁻¹⁴ , 10 ⁻¹⁸ | Активация НК-лимфоцитов и антителообразования (клетки крови человека) | [116-118] |
| Простагландин E ₂ , 353 (PGE ₂) β-Эндорфин, 3.464 Мет-энкефалин, 574 | плав. в тетра- гидрофуране | 10 ⁻¹⁴ | Продукция хемотаксического фактора | [121] |
| α-Эндорфин, 1.800 (<i>Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr</i>); | спирт (ум.р.) | 10 ⁻¹⁷ | Антителообразование (человек) | [108] |
| β-Эндорфин, Мет-энкефалин Вазотоцин, 1.051 (<i>Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂</i>) | ----- вода (ум.р.) | ----- 10 ⁻¹⁴ | То же Снижение скорости фильтрации в почках | ----- [122] |
| Arg-Вазопресин, 1.084 (<i>Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂</i>) | вода (х.р.) | 10 ⁻¹³ , 10 ⁻¹³ , 10 ⁻¹⁹ | Увеличение концентрации мочи (собака) Модуляция K ⁺ -тока, блокирование Ca ²⁺ тока в мембране нейрона | [123] [124] |
| Соматолиберин | | 10 ⁻¹⁵ | Увеличение синтеза мРНК. Выделение гормона роста (крысы) | [125] |
| Ко-кальцигенин (CGRP) (<i>Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Thr-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂</i>), 3.780. | спирт (ум.р.) | 10 ⁻¹⁰ , 10 ⁻¹² | - Расширение артериол кожи | [126] |
| Брадикидин, 1.060 (<i>Arg-Pro-Pro-Gly-Ser-Pro-Phe-Arg</i>) | вода (х.р.) | 10 ⁻¹⁶ | Модуляция сосудистой проницаемости | [127] |
| Атрипептид, 5.038 (<i>Ser-Gln-Asp-Ser-Ala-Glu-Arg-Ile-Gln-Glu-Arg-Leu-Arg-Asn-Ser-Lys-Met-Ala-His-Ser-Ser-Ser-Cys-Phe-Gly-Gln-Lys-Ile-Asp-Arg-Ile-Gly-Ala-Val-Ser-Arg-Leu-Gly-Cys-Asp-Gly-Leu-Arg-Gln-Phe</i>) | спирт (ум.р.) | 10 ⁻¹² 10 ⁻¹³ | Увеличение Na ⁺ уреза (собака) Угнетение выхода ренина и юктагломерулярных клеток | [128] [129] |

Действие сверхмалых доз биологически активных веществ

| | | | | |
|---|--------------------|--------------------------|---|--------------------|
| Тимозин - α_1 , 3.108 (<i>Ac-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn</i>) | спирт (ум.р.) | 10^{-13} | Ингибирование Na^+/H^+ обмена в тучных клетках | [130,131] |
| Кардиоактивный пептид В моллюсков (полипептид) | вода (ум.р.) | 10^{-14} | Угнетение двигательного рефлекса (аплизия) | [132] |
| Вазоактивный интестинальный пептид, ~1.000 | | 10^{-14} | Стимуляция миграции лимфоцитов | [133] |
| Т-активин (полипептид); *Левамизол, 241 | вода (х.р.) | 10^{-15} | Стимуляция реакции розеткообразования лимфоцитов и фагоцитов нейтрофилов | [134] |
| Туморнекротический фактор - TNF (полипептид) +*Адриамицин, 580 +*Цисплатина, 200 +* 5-фторурацил,300 + Дифтерийный токсин | вода | 10^{-15} | Подавление опухолевых клеток (меланома, карцинома яичников, легких) | [135-142,] [96] |
| Интерлейкин-1 (полипептид) | вода (ум.р.) | 10^{-14} | Продукция интерлейкина-2 в Т-лимфоцитах | [143,144] |
| Фактор роста опухолей - TGF- β 1 (полипептид) | спирт (ум.р.) | 10^{-15} | Хемотаксис нейтрофилов | [145] |
| Гормон роста (полипептид) | спирт (ум.р.) | 10^{-15} | Флуоресценция в мембранах эритроцитов | [146] |
| Тиротропин - высвобождающий гормон, 284 | вода | 10^{-17} | Сократимость лимфатических сосудов (крыса) | [147] |
| Фактор высвобождения гормона роста – GHRF (полипептид), 5.108 | вода | 10^{-15} | Выделение гормона роста (крысы) | [148] |
| Полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза – PACAP27 (полипептид) | вода | 10^{-15} | Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} , секреция инсулина (островки Лангерганса) | [149] |
| Феромон (полипептид) | вода | 10^{-17} 10^{-18} | Половая дифференциация (водоросли) Изменение импульсной активности обонятельной клетки | [150] [151,152] |
| Ангиотензин (1), 1.297 Ангиотензин (2), 1.046 (<i>Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His</i>) – 2, +(<i>Leu</i>)- 1; | спирт, вода (х.р.) | 10^{-20} | Сократительная активность лимфатических сосудов брюжейки крысы | [147, 153, 154] |
| Амилин | вода | 10^{-13} | То же | --- |
| АКТГ $_{4-9}$, 1.068 (<i>M-Q-H-F-P-Q</i>) | вода | 10^{-14} | То же | --- |

3. Проблемы регуляции в живых и предбиологических системах

| | | | | |
|---|-------------|--------------------------|--|----------------|
| FMRF (амид), ~ 1.000 | вода | 10^{-19} | То же | --- |
| Производные, > 1.000: | | | То же | --- |
| NYGGFMRF (амид), | | 10^{-15} | | |
| NYGGFMRF (OH), | | 10^{-19} | | |
| NYGGFMRL (амид), | | 10^{-17} | | |
| YMRF (амид) | | 10^{-16} | | |
| RF 2HCl | | 10^{-15} | | |
| Эндотелин -1, 2,492 (<i>Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp</i>) | | 10^{-20} | То же | --- |
| Дефенсин | вода | 10^{-15} | То же | --- |
| Тафцин, 501 (<i>Thr-Lys-Pro-Arg</i>) | вода | 10^{-12} | То же | --- |
| МИФ (<i>P-L-G-NH₂</i>), ~300 | вода | 10^{-18} | То же | --- |
| Пентагастрин, 3.850; *Аналоги DHO, LR 261 | вода | 10^{-13} | То же | --- |
| Пролинсодержащие пептиды, 200 – 400: <i>G-P, P-G-P, P-G, P-Y, R-P-G-P(NH₂), G-P-G-G, W-P, G-P-R-P, P-M, P-F-P, A-P, P-G-P-Y(OH), P-W, G-P-R-P (NH₂), P-S-P, P-F, V-P, P-L, P-I, P-S</i> | вода | $10^{-15} - 10^{-20}$ | То же | --- |
| Тиролиберин, 363 | вода | 10^{-18} 10^{-16} | То же Изменение структуры микросомальных мембран | [155] [156] |
| Гликопротеин, (из сыворотки крови), 12.000. | вода | $>10^{-23}$ | Модификация вязкоупругих свойств и проницаемости мембран гепатоцитов (мышь); клеточную пролиферацию; рост культуры фибробластов млекопитающих <i>in vitro</i> ; ранозаживляющее, хондропротекторное и остеостимулирующее, гепатопротекторное действие. | [92, 157-162] |
| Органические пероксиды, ~ 200-300. | вода (х.р.) | 10^{-17} | Рост биомассы (табак) | [8] |
| *Нитрозометилмочевина, 103 | вода (х.р.) | 10^{-17} | Хромосомные aberrации (Опухоль Эрлиха) Модификация терапевтического действия | [93] |
| +*Бис-диазоацетилбутан | | 10^{-15} | (летальность опухолевых клеток и интенсивность размножения клеток после химиотерапии) | [163, 164] |
| *Нитрозодиметилмочевина, 120 | вода | $< 10^{-20}$ | Прорастание семян ели и томата; Резистентность клеток | [166, 167] |
| Фактор, активирующий тромбоциты (PAF), 700 | | 10^{-16} | Производство TNF в моноцитах человека | [168] |

Действие сверхмалых доз биологически активных веществ

| | | | | |
|---|------------------------|------------------------------------|---|-----------|
| *Адриамицин, 580 | вода (х.р.) | 10^{-19} | Активность АТФазы в синаптических мембранах | [169] |
| Параоксон, 400 | спирт (ум.р.) | 10^{-15} | Связывание рецептора (мускариновые) | [170] |
| Морфин, 379 | вода (ум.р.) | 10^{-15} | Электрическая активность нейронов (мышь) | [171] |
| Эторфин | вода | 10^{-15} | То же | [172] |
| Налоксон (NLX), 364; Эторфин; Налтрексон (NTX), 378 | | 10^{-15} 10^{-14} | Сильное антигонистическое действие на возбудительную активность опиоидных рецепторов увеличение морфиновой потенции и понижение толерантной зависимости (мышь) | [171,173] |
| Эндотоксин (полисахарид) | вода | 1 мкг/г | Увеличение кровяного давления, выделения белка с мочой у беременных крыс | [174] |
| *Аспирин (ацетил-салициловая к-та), 180 | вода | 10^{-30} мг/кг | Высокая тромболитическая активность; значительное уменьшение времени кровоточности | [175,176] |
| *Бутил-бензил-фталат | вода (в питьевой воде) | 1 ppm | Потеря эффектов развития в половой системе самцов (крысы) | [177] |
| *Фипронил (пиразольный инсектицид) | вода | 3мкг/мг | Пищевой токсикант для термитов <i>Solenopsis invicta</i> Buren | [178] |
| Эндосульфан (6,7,8,9,10,10-гексахлоро-1,5,5а,6,9а-гекса-гидро-6,9-метано-2,4,3-бензодиаокситапин-3-оксид) | вода (орально) | 0,5 нг/г | Ультраструктурные изменения в печени и кишечнике рыб <i>Surginus carpio</i> | [179] |
| Гепарин, 16.000 | вода | 10^{-15} | Стабилизирующий эффект на эпителий (крысы) | [180] |
| *Аналог хиноидного радиотоксина | вода | 10^{-14} | Увеличение резистентности организма к облучению Активация функций гомеостаза | [181] |
| Производные пиколовой кислоты (эфазол, лонидамид) | вода | 10^{-14} | Прорастание семян пшеницы и гороха, антиметастатическое действие | [91] |
| Антрациклины: Карминомицин, 2-Нитрофлуорен | вода | 10^{-17} 10^{-22} | Генетическая активность: изменение числа ревертантов-прототрофов | |
| Блеомицин, 1.420 | вода | 10^{-15} $10^{-19}, 10^{-21}$ | Увеличение числа мутантов Уменьшение числа мутантов над спонтанным фоном | [182] |
| *Бруфен | вода | 10^{-14} | Повышение активности простагландинсинтетазы при действии на клетки | [74] |
| *Пирацетам, 142 | | 10^{-16} | Влияние на поведенческую реакцию (крысы) | [12] |
| Ридин (рибосомактивирующий цитотоксин), 66.000 | вода | 10^{-15} | Иммунотенезирующее действие на мононуклеарные клетки; повышение цитотоксичности (секреция цитокинов) | [107] |
| Бифенол, 200 | вода | 10^{-12} | Ускорение сексуального развития самцов (крысы) | [183] |
| Форболовый эфир, 631 | спирт, | 10^{-15} | Модификация различных областей липидного бислоя | |

3. Проблемы регуляции в живых и предбиологических системах

| | | | | |
|---|--------|--|---|----------------|
| (12-О-тетрадеcanoил-форбол-13-ацетат -ТФА) | ацетон | | и увеличение степени ингибирования пероксидного окисления (ПОЛ) клеточных мембран мозга и печени (мышь) | [15, 184] |
| ГАМК, 103 (γ-аминомасляная к-та) | вода | 10 ⁻¹³ | Стимуляция систем циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ); усиление Na ⁺ /Ca ²⁺ -обмена. | [187] |
| Ацетилхолин, 270 | вода | 10 ⁻¹³ 10 ⁻¹³ -10 ⁻¹⁷ | То же Изменение уровня ПОЛ и состава липидов мембран клеток головного мозга и р./м. ацетилхолинэстеразы | [73] [188] |
| *Фенозан калия, 280 | вода | 10 ⁻¹⁵ - 10 ⁻¹⁷ 10 ⁻¹⁷ | То же in vivo, in vitro Суперактивация протеинкиназы С (ПКС) в культуре нормальных (гладкомышечные клетки аорты) и опухолевых (остеосаркома, Saos-2) клеток человека | - [70, 189] |
| | | 10 ⁻¹² | Влияние на алкогольную интоксикацию | [190] |
| | | 10 ⁻¹⁴ | Модификация активности альдолазы и лактатдегидрогеназы, изменение вязкости липидов клеточных мембран (мышь) | [14] |
| | | 10 ⁻¹⁵ | Антиамнезирующее действие, изменение чувствительности к действию барбитуратов | [191] |
| *Феназепам, 334 | вода | 10 ⁻¹¹ | Анксиолитическое действие на поведение крыс | [192,193] |
| *Флонитразепам | вода | 10 ⁻¹⁰ | моль/кг моль/кг в условиях конфликтной ситуации (ЧНВВ) и лабиринта; Изменение биоэлектрической активности мозга | [23] |
| | | | Противосудорожное, седативное и амнизирующее действие (крысы) | [194] |
| *Оксипиридины, ~200 (6-метил-2-этил-3-оксипиридин хлоргидрат – эмоксипин; 4-окси-3,5-дитрет-бутил-α-метилбензиламин, хлоргидрат) | вода | 10 ⁻¹⁷ | Влияние на активность изолированного нейрона улитки | [1] |
| *Анфен, 250 *Эмоксипин | вода | 10 ⁻¹⁷ | Влияние на активность супероксиддисмутазы, степени насыщенности липидов различных областей мозга (мышь) | [195] |
| α-Токоферол, 431 | спирт | 10 ⁻¹⁵ | Ингибирование и изменение кинетических свойств ПКС in vitro | [78] |
| ФАВ, 1.000 *3-хинуклидилбензилат; *МАК-30 (производное *Хинуклидина; *К-изомер; *Тиохолинфосфонат; Фактор активации тромбоцитов | вода | 10 ⁻¹⁵ | Изменение вязкости (жесткости) мембран эритроцитов и тромбоцитов; Состава липидов мембран эритроцитов Изменение индуцированной агрегации тромбоцитов | [196] |

* – синтетические соединения

Литература

1. Бурлакова Е.Б., Греченко Т.Н., Соколов Е.Н., Терехова С.Ф. // Биофизика. 1986. Т.31. N 5. С. 921.
2. Бурлакова Е.Б., Хохлов А.П. // Биол. мембраны. 1985. Т. 2. С. 557.
3. Бурлакова Е.Б. // Вести РАН. 1994. Т. 64. N 5. С. 425.
4. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Лелеков Т.В. // Рос. хим. журнал. Т. XLIII. N 5. С. 21.
5. Зайцев С.В., Ефанов А.М., Сазанов Л.А. // Рос. хим. Журнал. Т. XLIII. N 5. С. 28.
6. Духович Ф.С., Горбатова Е.Н., Курочкин В.К., Петрунин В.А. // Рос. хим. журнал. Т. XLIII. N 5. С. 12.
7. Кузин А.М. // Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М. Наука. 1995. С. 158 .
8. Богатыренко Т.Н., Редкозубова Г.П., Конрадов А.А. и др. // Биофизика. 1989. Т. 34. N 26. С. 327.
9. Веселовский В.А., Веселова Т.В., Чернавский Д.С. // Рос. хим. журнал Т. XLIII. N 5. С. 21.
10. Davis J.M., Svendsgaard D.J.J. // Toxic and Env. Health. 1990. V. 30. P. 71.
11. Коновалова Н.П., Френки Ф., Дьячковская Р.Ф., Волкова Л.М. // Изв. АН. 1995. N 6. С. 750.
12. Тушмалова Н.А., Прагина Л.Л., Иноземцев А.Н., Гумаргалиева К.З., Соловьев А.Г., Бурлакова Е.Б. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1995. Т. 120. С. 60.
13. Гендель Л.Я., Яковлева Н.Е., Лелекова Т.В., Федин В.А., Яковлев Е.И. // Изв. АН. Сер. биол. 1997. N 1. С. 103.
14. Трещенкова Ю. А., Голошапов А. Н., Бурлакова Е. Б. // Тез. Международной конф. «Биоантиоксидант». Москва. 1998. С. 182.
15. Пальмина Н.П., Богданова Н.Г., Мальцева Е.Л., Пынзрь Е.И. // Биол. мембраны. 1992. Т. 9. С. 77.
16. Safrit J., Tsuchitani T., Zighuboim J., Bonavida B. // In: Ultra-Low Doses. Ed. C. Doutrempuich. Univ. Bordeaux. France. 1991. P. 27.
17. Крутова Т.В., Островская Л.А., Рыкова В.А., Корман Д.Б. // Изв. АН. Сер. биол.. 1994. N 5. С. 738.
18. Бурлакова Е.Б., Богатыренко Т.Н., Конрадов А.А. // Тез. X Международной конференции «Химия органических и элементоорганических пероксидов». Москва. 1998. С. 130.
19. Фесенко Е.Е., Гелетюк В.И., Казаченко В.Н., Чемерие А.К. // Тез. 1-го Международного конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». Санкт-Петербург. 1997. С. 52.

20. Трещенкова Ю.А., Бурлакова Е.Б. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37. вып. 1. С. 3.
21. Вартамян Л.С., Гуревич С.М., Козаченко А.И., Лозовская Е.Л., Бурлакова Е.Б. // Биохимия. 2000, Т.65, вып.4, С.522.
22. Молодавкин Г.М., Бурлакова Е.Б., Чернявская Л.И., Воронина Т.А., Хорсева Н.И., Середенин С.Б. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1986. Т. 121. N 2. С. 164.
23. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Чернявская Л.И., Середенин С.Б., Бурлакова Е.Б. // Там же. 1997. Т. 124. N 9. С. 308.
24. Патент РФ № 2102986.
25. Бурлакова Е.Б., Голощачов А.Н., Горбунова Н.В. и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. вып. 4. С. 610.
26. Смотряева М.А., Круглякова К.Е., Шишкина Л.Н. и др. // Там же. 1996. Т. 36. вып. 1. С. 21.
27. Молочкина Е.М., Джаман О.М., Озерова И.Б. и др. // Там же. 1995. Т. 35. вып. 6. С. 860.
28. Burlakova E.B., Goloshchapov A.N., Gorbunova N.V. et al. // Research Reactor Institute. Ed. T. Imanaka. Kyoto University. Japan. 1998. P. 223.
29. Жижина Г.П., Скалацкая С.И., Бурлакова Е.Б. // Докл. РАН. 1994. Т. 34. N 6. С. 759.
30. Rozhdestvensky L.M., Fomicheva E.I. // Radiat. Prot. Dosim. 1995. V. 62. P. 49.
31. Григорьев Ю.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37. N 4. С. 690.
32. Григорьев Ю.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. N 5. С. 659.
33. Электромагнитные поля. Биологическое действие и гигиеническое нормирование. Под. ред. М.Х. Репачоли, Н.В. Рубцова, А.М. Муц. 1999. С. 541.
34. Григорьев Ю.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2000. Т. 40. N 2. С. 217.
35. Новоселова Е.Г., Фесенко Е.Е. // Биофизика. 1998. Т. 43. N 6. С. 1132.
36. Швецов Ю.П., Новиков В.В., Фесенко Е.Е., Чернов А.П., Иванов В.А. // Биофизика. 1998. Т. 43. N 6. С. 977.
37. Фесенко Е.Е., Новиков В.В., Кувичкин В.В., Яблокова Е.В. // Биофизика. 2000. Т. 45. N 2. С. 226.
38. Емец Б.Г. // Биофизика. 1999. Т.44. N 3. С. 555.
39. Новиков В.В., Кувичкин В.В., Фесенко Е.Е. // Биофизика. 1999. Т. 44. N 2. С. 224.
40. Новиков В.В. // Биофизика. 1998. Т. 43. N 4. С. 588.
41. Темуриянц Н.А., Шехоткин А.В., Насилевич В.А. // Биофизика. 1998. Т. 43. N 4. С. 594.
42. Казаченко В.Н., Фесенко Е.Е., Кочетков К.В., Чемерис Н.К. // Биофизика. 1998. Т. 6. С. 981.

43. Лобышев В.И., Рыжиков Б.Д., Шихлинская Р.Э. // Биофизика. 1998. Т. 43. N 4. С. 710.
44. Владимирский Б.М. // Влияние солнечной активности на биосферу-ноосферу. Гелиобиология от Чижевского до наших дней. М.: изд-во МНЭПУ. 2000. С. 374.
45. Билобров В.М., Хиженков П.К., Чугай А.В. и др.// Влияние магнитных полей на биологические процессы. Донецк: Препринт. Дон. ФТИ-93-2. 1993. С. 43.
46. Макеев В.Б., Темурьянц Н.А. // Проблемы космической биологии. 1982. Т.43. С.116.
47. Волынский А.М. // Проблемы космической биологии. 1982. Т.43. С. 98.
48. Плеханов Г.Ф., Ведюшкина В.В. // Журн. высшей нервной деятельности. 1966. Т.16. С. 34.
49. Чижевский А.Л. // Аэроионизация в народном хозяйстве. М. 1960.
50. Kosenko E.A., Kaminsky Y.J., Stavrovskaya I.J., Sirota T.V., Kondrashova M.N. // FEBS Letters 410. 1997. P. 309.
51. Burlakov A.V. // Biophotonics and Coherent Systems. Proc. of the 2-d Alexander Gurwitsch Conference and Additional Contributions, Moscow University Press. 2000. P. 289.
52. Фролов Ю.П. // Неконтактное действие бензоидных соединений на биологические системы. Самара. Изд-во "Самарский университет". 2000. С. 84.
53. Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шафиркин А.В. // Соматические эффекты хронического гамма-облучения. М. Энергоатомиздат 1986. С. 200.
54. Календо Г.С. // Ранние реакции клеток на ионизирующее излучение и их роль в защите и сенсбилизации. М. Энергоатомиздат. 1982. С. 97.
55. Little J.B. // Health Phys. 1990. V. 59 (1). P. 49.
56. Combined Effects of Radiation and other Agents. U.N.V. 1996. 96-81969. P.132.
57. Han A., Elkind M.M. // Cancer Res. 1982. V. 42 (2). P. 477.
58. Агаджанян Н.А., Власова И.Г. // Биофизика. 1992. Т. 37. N 4. С. 681.
59. Копылов А.Н., Троицкий М.А. // Радиобиология. 1982. Т. 22. N 5. С. 687.
60. Голденков В.А., Дикий В.В., Лизунова Г.В. // в печати.
61. Fiedler N, Kipeh H. // Envir. Health Perspectives. March 1997. 105. Supplement 2 P. 409.
62. Weiss B. // Neurotoxicology. 1998. N 2. P. 259.
63. Голденков В.А., Дикий В.В., Лошадкин Н.А. // в тез. докладов 1-го съезда токсикологов России. 17-20 ноября 1998. Москва. С. 40.

64. Лошадкин Н.А., Дружинин А.А., Банников А.И., Рембовский В.Р. // В тез. докладов 1-го съезда токсикологов России. 17-20 ноября 1998. Москва. С. 75.
65. Blumenfeld L.A., Grosberg A. Ju., Tichonov A.N. // J. Chem. Phys. 1991. V. 95. N 10. P. 7541.
66. Блюменфельд А.Л. // Биофизика. 1993. N 1. С. 129.
67. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Худяков И.В. // Изв. АН. Сер. биол. 1990. N 2. С. 184.
68. Chatelain E., Boscoboinik D.O., Bartoli J.M., Kagan V.E., Yey F., Packer L., Azzi A. // BBA. 1993. V. 1176. P. 83.
69. Пальмина Н.П., Мальцева Е.Л., Курнакова Н.В., Бурлакова Е.Б. // Биохимия. 1994. Т. 59. С. 193.
70. Мальцева Е.Л., Пальмина Н.П., Бурлакова Е.Б. // Биол. мембраны. 1998. Т. 15. N 2. С. 199.
71. Хохлов А.П., Ярыгин К.Н. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1988. Т. 105. С. 545.
72. Молочкина Е.М., Озерова И.Б., Бурлакова Е.Б. // Тез. докл. 2-го Международного симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз». Москва. 1995. С. 101.
73. Molochkina E.M., Ozerova I.B., Burlakova E.B. // In: Progress in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Eds. A. Fisher, I. Hanin, M. Yoshida. Plenum Press. 1998. N 4. P. 183.
74. Озерова И.Б., Молочкина Е.М. // Тр. 2-ой Российской конференции «Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии». Ред. С. И. Гаврилова. Москва. 18—20 октября 1999.
75. Sergeeva M.Y., Gonchar M.V., Chistyakov V.V., Mevkh A.T. // Appl. Biochemistry and Biotechnology. 1996. V. 61. P. 167.
76. Харриш Г., Диттмаш И. // Биол. медицина. 1998. N 3. С. 11.
77. Аксенов С. И., Бульчев А.А., Грушина Т.Ю. и др. // Тез. 2-ого съезда биофизиков России. Москва. 1999. С. 750.
78. Arad D., Moss K., Elias Y., Anbar J. // World Scientific. Eds. C. Faddei-Ferretti, P. Marotta. Singapore. New-Jersey. London. Hong-Kong. P. 313.
79. Бульченков Н.А. // Тез. 2-ого съезда биофизиков России. Москва. 1999. С. 761.
80. Bulienkov N.A. // J. Patera (Ed). Providence R.I. 1998. V. 10. P. 67.
81. Зенин С.В., Тяглов Б.В. // Физ. Химия. 1994. Т. 68. N 4. С. 636.
82. Зенин С.В. // Автореф. докт. дисс. «Структурированное состояние воды как основа управления поведением и безопасностью живых систем». Москва. 1999.
83. Lobyshev V.I., Shikhlin'skaya R.E., Ryzhikov B.D. // J. Mol. Liquids. 1999. V. 82. P. 73.

84. Лобышев В.И. // II Международный конгресс "Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине". Тезисы. С-Пб. 3-7.07. 2000. С. 99.
85. Лященко А.К., Лихолат Т.В. // Тез. 2-го съезда биофизиков России. Москва. 23-27 августа 1999. Т. 3. С. 815.
86. Чумаевский Н.А., Родникова М.Н. // II Международный конгресс "Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине". Тезисы. С-Пб. 3-7.07. 2000. С. 127.
87. Воейков В.Л. // II Международный конгресс "Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине". Труды. С-Пб. 3-7.07. 2000. С.1.
88. Anagnostatos Y.S., Pissis P., Viras K. // In: Atomic and Nuclear Clusters. Eds.: Ys. Anagnostatos, W. Von Oertzen. Springer-Verlag, Heidelberg. 1995. P. 215.
89. Вакс В.И., Домрачев Г.А., Родыгин Ю.И. и др. // Изв. высш. учеб. заведений. Радиофизика. 1994. N 1. С. 149.
90. Коновалихин С.В., Бойков П.Я., Бурлакова К.Б. // Изв. АН. Сер. биол. 2000. N 2. С. 153.
91. Бурлакова Е.Б., Бойков П.Я., Панина Р.И., Карцев В.Г. // Изв. АН. Сер. биол. 1996. N 1. С. 39.
92. Ямсков И.А., Ямская В.П., Даниленко А.Н., Клеменкова З.С., Антипов Б.Г., Черников Ф.Р., Гусынина М.М., Рыбакова Е.Ю. // Рос. хим. журнал. Т. XLIII. N 5. С. 34.
93. Фомина Н.Н., Островская Л.А., Корман Д.Б., Бурлакова К.Б. // Изв. АН. Сер. Биол. 1995. N 4. С. 430.
94. Островская Л.А., Корман Д.Б., Фомина Н.Н. и др. // Там же, 1999 (в печати).
95. Коновалова Н.П., Волкова Л.М., Татьянаенко Л.В. и др. // Вопр. Онкологии. 1997. Т. 43. N 3. С. 369.
96. Бонавида Б. // Рос. хим. журнал. Т. XLIII. N 5. С. 100.
97. Новожилова Т.И., Малекин С.И., Курочкин В.К., Бугхлала С., Киселевский М.В. // Рос. хим. журнал. Т. XLIII. N 5. С. 96.
98. Ishii K., Yoshio H., Yamada S., Ono T., Sakamoto K. // Rad. Research. 1996, vol. 146, no. 5, pp. 582-585.
99. Medvedeva N.A., Shaffer R.A., Medvedev O.S., Lewis S.J. // Bul. Exp.Biol.Med. (Engl.) 1992. V.114. N 9. P. 1263
100. Le Monnier de Gouville A.C., Lippton H.L., Cavero I. E.e.a. // Life.Sci. 1989. V.45. N 17, P. 1499.
101. Payne A.N., Whittle B. // Eur.J. Pharmacol. 1988. V.13. P.201.
102. Advenier C., Sarrria B., Naline E. e.a. // Br.J. Pharmacol. 1990. V.170. N 1-2. P. 69.

103. Fortes Z.B., Scivoletto R., Garcia-Leme J. // Eur. J. Pharmacol. 1989. V.170. N 1-2. P.69.
104. Козлова М.В., Ильинский О.Б., Каленчук В.У., Кондрикова Е.С. // Нейрофизиология. 1986. Т.18. N5. С.610.
105. Van Der Neut R., Bar P.R., Sodaar P., Gispen W.H. // Peptides. 1988. V.9. P.1015.
106. Wolterink G., Van Ree J.M., De Wied D. // Life Sci. 1991. V.48. N 2. P.155.
107. Faith R.E., Liang H.J., Murgo A.G., Plotnicoff N.P. // Clin. Immunol.and Immunopathol. 1984. V.31. P.412.
108. Munn N.A., Lum L.G. // Ibid. 1989. V.52. N3. P. 376.
109. Zaitsev S.V., Khegai L.A., Kim B.B. e.a. // Immunol. Letters. 1992. V.32. P.27.
110. Dubinin K.V., Zakharova L.A., Khegai L.A., Zaitsev S.V. // Immunopharmacol. Immunotoxicol., 1994. V.16. P. 463.
111. Сазанов Л.А., Зайцев С.В. // Биохимия. 1992. Т. 57. N 10. С. 1443.
112. Sharp B.M., Keane W.F., Suh H.J. e.a. // Endocrinology. 1985. V.117. P.793.
113. Zaitsev S.V., Sazanov L.A., Koshkin A.A. e.a. // FEBS Lett. 1991 V. 291. P.84.
114. Efanov A.M., Koshkin A.A., Sazanov L.A. e.a. // Immunol. Letters. 1992. V.32. P.114.
115. Efanov A.M., Koshkin A.A., Sazanov L.A. e.a. // FEBS Lett. 1994. V.335. P.114.
116. Mathews P.M., Froelich C.J., Sibbit W.L., Bankhurst A.D. // J. Immunology. 1983. V. 130. P.1658.
117. Williamson S.A., Knight R.A., Lightman S.L., Hobbs J.R. // Brain Beh. Immun. 1985. V.1. P.329.
118. Williamson S.A., Knight R.A., Lighman S.L., Hobbs J.R. // Immunology. 1989. V.65. N 1. P. 47.
119. Захарова Л.А., Белевская Р.Г., Михайлова А.А. // Бюл. Экспер. Биологии и Медицины. 1988. Т.105. N1. С.50.
120. Zakharova L.A., Belevskaya R.G., Yanovskii O.G. // Biomed. Sci. 1990. V.1. N2. P.139.
121. Brown S.L., van Epps D.E. // J. Immunol. 1995. V.134. P.3384.
122. Gray D.A., Erasmus T. // Am. J. Physiol. 1988. V.120. P.231.
123. Waerwolff M., Bie P. // Ibid. 1988. V.255. N 6. Pt. 2. P. R 940.
124. Артемьев И.Ю., Даринский Ю.А., Сологуб М.И., Ложкина Т.К. // Бюл. Экспер. Биологии и Медицины. 1991. Т.111. N 2. С. 115.
125. Gick G.G., Zeytin F.N., Brazean P., e.a. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984. V.81. N 5. P.1553.

126. Brain S.D., Williams T.J., Trippins J.R. e.a. // Nature. 1985. V.313. N 3. P.54.
127. Игнатьева И.Р., Чернух А.М., Гомазков О.А., Горизонтова М.П. // Патол. Физиол. и Экспер. Терапия. 1982. Т.2. С. 91.
128. Cernases P., Mathier E., Crawhall J.C., Levy M. // Am. J. Physiol. 1988. V.255. P. R929.
129. Kurz A., Bruna R.D., Pfeilschifter J. e.a. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1986. V.83. P. 4769.
130. Струкова С.М., Киреева Е.Г., Спирина С.М. и др. // Биохимия. 1989. Т.3
131. Dugina T.N., Strukova S.M., Khalgatyan C.V., Ashmarin I.P. // Byull. Eksperim. Biologii i Med. 1992. V.114. N9. P.260.
132. Sawtrops D., Higgins A., Lukowiak K. // Can. J. Physiol. and Pharmacol. 1989. V.67. N 5. P. 89.
133. Bondesson L., Norolind K., Liden S. e.a. // Acta Physiol. Scand. 1991. P. 477.
134. Гладышева Т.Б., Конрадов А.А., Лебедев К.А. // Биофизика. 1989. Т.34. N 5. С. 833.
135. Tsuchiani T., Zigelboim J., Berek J., Bonavida B. // J. Cell. Pharmacol. 1991. V.2. P.32.
136. Safit J.T., Bonavida B. // Cancer Res. 1992. V.52. P. 6630.
137. Safit J.T., Berek J.S., Bonavida B. // Gynecol. Oncol. 1992. V.48. P.214.
138. Safit J.T., Beldegrun A., Bonavida B. // Urology. 1993. V.149. P. 1202.
139. Morimoto H., Safit J.T., Bonavida B. // J. Immunol. 1991. V.147. P.2609.
140. Morimoto H., Bonavida B. // Ibid. 1992. V.149. P.2089.
141. Morimoto H., Bonavida B. // Cell. Pharmacol. 1995. V.2. P. 147.
142. Frost P., Ng C.P., Beldegrun A., Bonavida B. // Cell. Immunol. 1997. V.180. P. 70.
143. Dower S.K., Kronheim S.R., March C.J. // J. Exp. Med. 1985. V.165. P. 1366.
144. Klarner J.P., Kern D.E., Dower S.K. e.a. // J. Immunol. 1989. V.142. N 7. P.2187.
145. Reibman J., Meixler S., Lee T.C. e.a. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1991. V.88. N 15. P. 6805.
146. Sonenberg M. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1971. V. 68. P. 1051.
147. Lelekova T.V., Sanzhieva L.Ts., Ashmarin I.P. // Biomedical Science. 1990. V.I. P.99.
148. Gick G.C., Zeytin F.N., Brazey P. e.a. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1984. V.81. P. 1553.
149. Yada T., Sakurada M., Ihida K. e.a. // J. Biol. Chem. 1994. V.269. P. 1290.
150. Gilles R., Gilles C., Jaemicke L.Z. // Naturforsch. 1984. V.39. P. 584.

151. Kaissling K.E., Priesner E. // *Naturwissenschaften*. 1970. V.57. P.23.
152. Елизаров Ю. А. Хеморецепция насекомых. М.: МГУ. 1978. С. 46, 81.
153. Лелекова Т.В., Романовский П.Я., Александров П.Н., Ашмарин И.П., // Бюл. Экспер. Биологии и Медицины. 1989. Т.108. N7. С. 8.
154. Lelekova T.V. Paraopioid peptide FMRFa modulates in ultra low concentrations the lymphatic vessels (LV) contractility. // *Abstr.of 2nd International Congress on Ultra Low Doses*. Bordeaux. 1993. P.35.
155. Hasegawa J., Hirai S., Kotake H. e.a. // *Endocrinology*. 1988. V.123. P. 2805.
156. Богданова Н.Г., Лелекова Т.В., Пальмина Н.П. // Бюл. Эксперим. Биологии и Медицины. 2000. Т. 129. N1. С. 38.
157. Ямскова В.П., Резникова М.М.// *Журнал общей биологии*. 1984. Т.45. N3. С. 373.
158. Ямскова В.П., Резникова М.М.//*Журнал общей биологии*. 1991. Т. 52. N2. С. 181.
159. Буеверова Э.И., Брагина Е.В., Резникова М.М. и др. // *Докл. АН СССР*. 1985. Т.281. С.158.
160. Ямскова В.П., Нечаева Н.В., Туманова Н.Б. и др. // *Изв. АН. Сер. Биол*. 1994. N 2. С. 190.
161. Туманова Н.Б., Попова Н.В., Ямскова В.П. // *Изв. АН. Сер. Биол*. 1996. N 6. С.653.
162. Гундорова Р.А., Хорошилова-Маслова И.П., Ченцов Е.В. и др. // *Вопросы офтальмологии*. 1997. Т. 113. N2. С. 12.
163. Крутова Т.В. // *Биофизика*. 1989. Т.34. N3. С.1063.
164. Крутова Т.В., Конрадов А.А. // *Хим. Физ.*. 1995. Т. 14. N 11. С. 84.
165. Абакумова Д.А., Фхматуллина Н.Б., Абдукаримова К.А. Модификация УФ-мутагенеза ортомикровирусов малыми дозами НММ и ДАБ. // *Тр. Ин-та микробиол. и вирусол. АН Каз. ССР*. 1991. N 37. С. 17.
166. Шангин-Березовский Г.Н., Молоскин С.А., Рыхлецкая О.С. Химический мутагенез в создании сортов с новыми свойствами. (Под ред. Рапопорта И.А.) М.: Наука. 1986. С.243.
167. Рыхлецкая О.С., Шангин-Березовский Г.Н. Там же. С. 210.
168. Rola-Pleszczynski M.J.// *Lipid Mod.*. 1990. V.2. P. 577.
169. Deliconstantinos G., Kopeikina-Tslboukidou L., Villotou V. // *Biochem. Pharm.* 1987. V.36. P. 1153.
170. Katz L.S., Marquis J.K. // *Toxicol. Appl. Pharm.* 1989. V.101. P.114.
171. Crain S.M., Shen K.-F. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1995. V.92. P.10540.
172. Crain S.M., Shen K.-F. // *Brain. Res.* 1996. V.741. P.275.
173. Shen K.F., Crain S.M. // *Brain Res.* 1997. V.757. P. 176.

174. Faas M.M., Schuiling G.A., Baller J.F e.a. // Am. J. Obstet Gynecol. 1994. V.171. P. 158.
175. Belougne-Malfatti E., Aguejouf O., Doutremepuich F. e.a. // Tromb. Res. 1998. V.90. P.215.
176. Doutremepuich C., Aguejouf O., Pintingy D. e.a. // Tromb. Res. 1994. V.76. P.225.
177. Nair R.S., Jekat F.W., Waalkens-Berendsen D.H. e.a. // Toxicologist. 1999. V.48. P.46.
178. Collins H.L., Callcott A.M. // Florida Entomologist. 1998. V. 81. N3. P. 407.
179. Braunbeck T., Appelbaum S. // Dis. Aquat. Organ. 1999. V.36. N 3. P. 183.
180. Hladovec J.// Tromb. Res. 1984. V.35. N3. P.347.
181. Kopilov V.A., Kuzin A.M., Revin A.F., Baranova I.A. // Radiats. Biol. Radioecol. 1996. V.36.N3. P.349.
182. Махова Е.В., Васильева С.В. // Изв. РАН. Сер. Биол.. 1996. N 6. С.676.
183. Sagen S.Z., Waecheter J.M. Jr., Dimond S.S. // Toxicol. Sci. 1999. V.50. N1. P. 36.
184. Мальцева Е. Л., Пальмина Н.П. // Биологические мембраны. 1992. Т.9. С. 1023.
185. Пынзарь Е.И., Богданова Н.Г., Пальмина Н.П. // Биологические мембраны. 1995. Т.12. С.279.
186. Пальмина Н.П., Пынзарь Е.И., Курнакова Н.В., Бурлакова Е.Б. // Биологические мембраны. 1997. Т. 14, С. 376.
187. Айропетян С.Н., Карпентер Д.О., Азатян К.В. и др. // Клеточная сигнализация. 1992. С. 89.
188. Молочкина Е.М., Озерова И.Б., Бурлакова Е.Б. // Росс. Хим. Журнал. 1999. Т.18. N 5. С.63.
189. Пальмина Н.П., Мальцева Е.Л., Пынзарь Е.И., Бурлакова Е.Б. // Росс. Хим. Журнал. 1999. Т.18. N5. С. 55.
190. Золотая Р.Д., Миненкова У.А., Евсеенко Л.С. // Изв. АН СССР. Сер. Биол. 1990. Т.2. С.302.
191. Горбатова Е.Н., Духович Ф.С., Курочкин В.К. // Росс. Хим. Журнал. 1999. Т. 18. N 5. С. 80.
192. Бурлакова Е.Б., Чернявская Л.И., Воронина Т.А. и др. // Бюл. Эксперим. Биол. и Мед. 1996. Т. 121. N2. С.63.
193. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М. // Бюл. Эксперим. Биол. и Мед. 1996. Т. 121. N1. С.63.
194. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М. // Росс. Хим. Журнал. 1999. Т. 18. N 5. С. 89.

3. Проблемы регуляции в живых и предбиологических системах

195. Штолько В.Н., Бурлакова Е.Б. Влияние супермалых доз антиоксидантов на мозг и печень экспериментальных мышей. // Тез. Междунар. Симп. «Мед. и Охрана Здоровья. Медтехн.и Аптека». Тюмень. 1997. С.103.
196. Полезина А.С., Аникиенко К.А., Курочкин В.К. // Росс. Хим. Журнал. 1999, Т. 18. N 5. С. 72.