

БИОМИМЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Н.Б. Мельникова, О.Н. Соловьева, Е.Н. Кочетков

Нина Борисовна Мельникова *, Ольга Николаевна Соловьева, Евгений Николаевич Кочетков
Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии, Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005
E-mail: melnikovanb@gmail.com *, solovjeva.o.n.@yandex.ru, evgeni1001@yandex.ru

*Обзор посвящен оценке современного уровня использования биомиметических подходов к изучению свойств известных и разработке новых лекарственных препаратов. На примере миметиков Mn-содержащей супероксиддисмутазы (Mn-SOD), в биологические функции которой входят каталитический распад токсичного супероксид-аниона кислорода до молекулярного кислорода и защита от индуцированного апоптоза, продемонстрированы новые лекарственные средства. Основное внимание направлено на эквиваленты супероксиддисмутазы СОД с противоопухолевой и антиоксидантной активностью, содержащих комплексы марганца и производные ТЕМПО. Обсуждается связь свойств и активности СОД-миметиков с их строением - природой аниона и лигандов, координационным числом, геометрией, наличием сопряженных связей и другими параметрами молекул. Соединения, содержащие стабильные ТЕМПО радикалы, имеют более широкий спектр фармакологической активности, они способны не только выполнять функции СОД, реагируя с супероксид-анионом, выступать в качестве антиоксиданта по отношению к пероксинитрилу, а также использоваться в качестве спиновой метки. Предлагаемые Mn-SOD миметики успешно испытаны в *in vivo* и *in vitro* экспериментах и находятся на стадии клинических испытаний. Во второй части обзора обсуждаются биомиметические мембранные системы (монослои, планарные липидные бислои, липосомы и другие наноразмерные объекты) для исследования свойств в *in vitro* экспериментах, а также для создания новых лекарственных форм (например, липосомальных), способствующих векторной доставке сильнодействующих веществ. Для оценки взаимодействий лекарственного вещества с липидными слоями в липосомах, иммобилизации компонента в поверхностный слой биосенсора, проницаемости активного ингредиента в лецитиновую мембрану используются параметры изотерм сжатия $\pi = f(A)$ Ленгмюровских монослоев. Межмолекулярные взаимодействия характеризуются величиной модуля сжимаемости C_s^{-1} , поверхностным давлением коллапса π_{coll} и эффективной молекулярной площадью A_e . Сочетание биомиметического подхода и методов векторной доставки лекарств позволяет создавать новые перспективные лекарственные средства с более низкой токсичностью, отсутствием иммуногенности и снижением дозы сильнодействующих веществ.*

Ключевые слова: биомиметика, липидные мембраны, антиоксидантная активность, марганец и ТЕМПО-содержащие СОД миметики

BIOMIMETIC APPROACHES TO STUDY OF PROPERTIES OF MEDICINAL SUBSTANCES

N.B. Melnikova, O.N. Solovyova, E.N. Kochetkov

Nina B. Melnikova *, Olga N. Solovyova, Evgeni N. Kochetkov

Department of Pharmaceutical Chemistry, Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

E-mail: melnikovanb@gmail.com *, solovjeva.o.n.@yandex.ru, evgeni1001@yandex.ru

The review is devoted to an assessment of the current level of use of biomimetic approaches to the study of the properties of known drugs and the development of new drugs. In this review, we consider the main biological functions of superoxide dismutase, namely the catalytic decomposition of toxic superoxide anion of oxygen to the molecular form of oxygen and protection against induced apoptosis. The biomimetic enzymes-Mn- and TEMPO-containing equivalents of superoxide dismutase SOD with antitumor and antioxidant activity were discussed more detail. The relationship between the properties and activity of SOD mimetics with their structure among them the nature of the anion and ligands, the coordination number, the geometry of the presence of conjugated bonds, and other parameters of the molecules. The study of the properties of Mn-SOD mimetics makes it possible to develop a new class of drugs successfully tested by in vivo and in vitro experiments and which are at the stages of clinical trials. Stable TEMPO radicals containing compounds are able to perform SOD functions, exhibiting antioxidant activity in relation not only to superoxide-anion, but also to peroxy nitrile, and moreover to act as a spin label. The biomimetic membrane systems (monolayers, planar lipid bilayers, liposomes and other nano-sized objects) are discussed too for studying properties in in vitro experiments and for delivering potent and medicinal substances. The biomimetic approach combination allows to create the new promising drugs, including those based on SOD mimetics, and to develop the synthetic analogues of biologically active substances and methods of their delivery. The advantages of such dosage forms are lower toxicity of the preparations, lack of immunogenicity and a decrease in the dose of potent drugs.

Key words: biomimetic, lipid membranes, antioxidant activity, manganese and TEMPO—contain SOD mimetics

Для цитирования:

Мельникова Н.Б., Соловьева О.Н., Кочетков Е.Н. Биомиметические подходы к исследованию свойств лекарственных веществ. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 10. С. 4–29

For citation:

Melnikova N.B., Solovyova O.N., Kochetkov E.N. Biomimetic approaches to study of properties of medicinal substances. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 10. P. 4–29

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых лекарственных препаратов, имплантов, заменителей и эквивалентов кожи и костной ткани, а также эффективных биосенсоров антиоксидантной активности, уровня глюкозы и других важнейших маркеров биохимических процессов в организме человека, невозможны в настоящее время без биомиметических подходов [1-3].

Биомиметику рассматривают как междисциплинарную науку, направленную на разработку и синтез относительно простых органических и неорганических систем, имитирующих работу сложных природных соединений и процессов. Наиболее часто имитируют такие биологические объекты как липидные мембраны, металлопротеины, ферменты, кожу и костную ткань (схема 1).

Большинство биомиметических моделей являются синтетическими супрамолекулярными системами, причем принято называть моделями как искусственные небιологические молекулы, так и изучаемые с их помощью процессы.

Настоящий обзор посвящен оценке современного уровня исследований:

- биомиметических ферментов на примере Mn- и (2,2',6,6'-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (ТЕМПО)-содержащих эквивалентов супероксиддисмутазы (СОД) с противоопухолевой и антиоксидантной активностью;
- биомиметических подходов использования наноразмерных мембранных систем для исследования свойств в *in vitro* экспериментах и для доставки сильнодействующих лекарственных веществ (ЛВ).

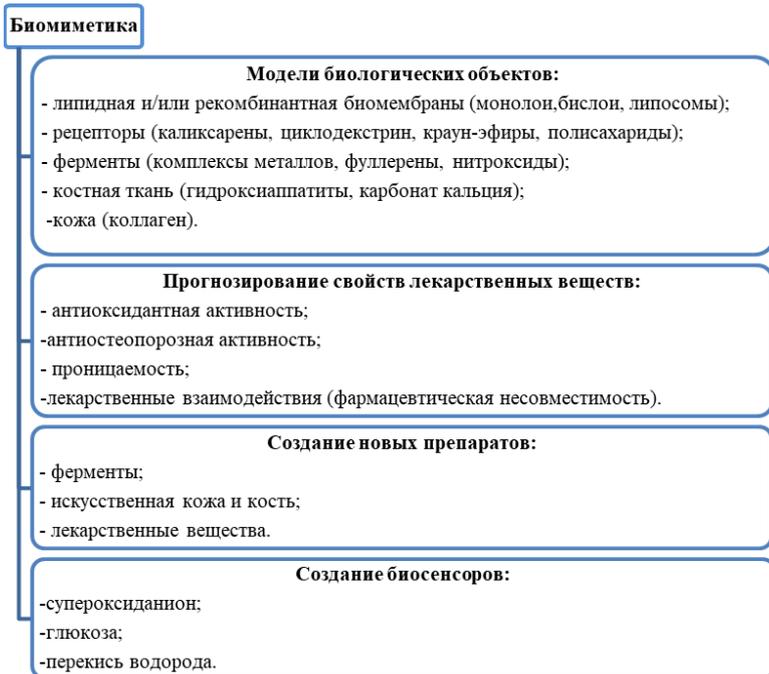


Схема 1
Scheme 1

I. Биомиметические ферменты – эквиваленты Mn-содержащей супероксиддисмутазы

СОД как редокс-фермент играет важную роль в патологии многих заболеваний, поскольку она участвует не только в окислительно-восстановительных реакциях, но и в других сопряженных биохимических процессах, а ее присутствие в клетках повсеместно. Из трех основных форм СОД – Cu(I/II)/Zn(II)(СОД₁, цитоплазматическая), Mn(III/II)(СОД₂, митохондриальная), Cu(I/II)/Zn(II)(СОД₃, экстрацеллюлярная), наибольшее значение имеет Mn-СОД. В связи с этим поиск лекарственных веществ (ЛВ), корректирующих активность природной СОД или являющихся ее эквивалентами, является актуальной задачей для медицины.

II.1. Свойства супероксиддисмутазы СОД

Окислительно-восстановительные реакции с участием металлоферментов и молекулярного кислорода занимают главное место в системе энергетического обеспечения клеток млекопитающих. Они сопряжены с образованием побочных продуктов – активных форм кислорода (АФК) и азота, а также органических перекисей, диеновых конъюгатов, альдегидов и кетонов. Супероксиддисмутаза СОД, катализирующая реакцию дисмутации супероксид-аниона $O_2^{\cdot-}$ с образованием перекиси водорода и молекулярного кислорода, является одним из ферментов, защищающих клетки от окислительного стресса (рис. 1) [4, 5].

Кроме основного антиоксидантного действия по обезвреживанию супероксид-аниона, Mn-СОД принимает участие в защите клеток от антимицин- и ротенон-индуцированного апоптоза путем ингибирования каспазы-3. Установлено, что на ранних стадиях развития рака Mn-СОД выступает в роли супрессора метастазирования, а на поздних стадиях – является биологическим маркером опухоли [5].

Благодаря широкому спектру действия СОД используется для лечения ряда патологических процессов, сопровождающихся окислительными реакциями. Так, было показано, что биферментный конъюгат СОД с каталазой, ковалентно сопряженных друг с другом через хондроитинсульфат, обладает вазопротекторной активностью [6]. В то время, как СОД в составе кальций-фосфатных

частиц способствует подавлению воспалительных процессов глаза [7].

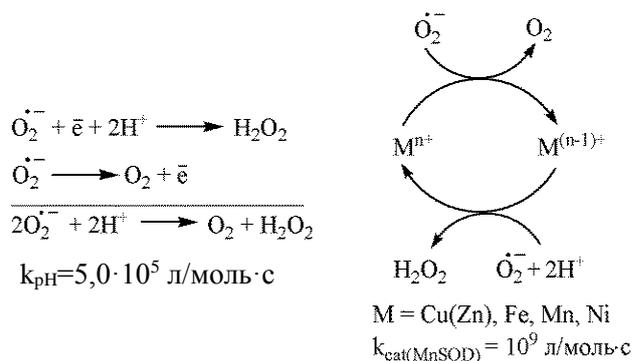


Рис. 1. Реакция дисмутации супероксид-аниона, катализируемая ионами металлов

Fig. 1. The reaction of the dismutation of superoxide anion, catalyzed by metal ions

Несмотря на изученность структуры, свойств и биологической активности ферментов семейства СОД, их использование в терапии достаточно ограничено. Это связано с высокой стоимостью производства, иммуногенностью и низкой биодоступностью из-за неспособности изоформ СОД проникать через клеточные мембраны. В связи с этим, в качестве биомиметических редокс-ферментов наиболее часто привлекают стабильные низкомолекулярные Mn-содержащие соединения – СОД-миметики, способные выступать в качестве моделей биологической активности в *in vitro* экспериментах, выполнять роль лекарственных препара-

тов и биосенсоров. Миметиками СОД могут выступать соединения, способные изменять степень окисления и участвовать в реакциях переноса протона и электрона, аналогично металлам, например, Fe(III)/Fe(II) в реакциях Фентона и Габера-Вейса или в реакциях изменения спинового состояния кислорода. В качестве миметиков СОД предлагается целый ряд соединений, имеющих разнообразную химическую природу, в том числе фуллеренов, комплексов металлов, производных (2,2',6,6'-тетраметилпиперидил-1-ил)оксил ТЕМПО [8, 9].

1.2. Миметики Mn-СОД

Марганец – один из важнейших переходных металлов в организме человека, входящий не только в состав СОД, но и аргиназы и оксалазы, которые принимают активное участие в метаболизме и антиоксидантной системе организма. Низкая токсичность в сочетании с низкими дозами марганца и его присутствие в активных центрах многих ферментов создает предпосылку для создания биомиметических Mn-содержащих комплексов с фармакологической активностью [10].

Особое внимание уделяется значению электрхимического потенциала $E_{1/2}^0$ для предполагае-

мого соединения-миметика. Известно, что окисление супероксида происходит при $-0,16$ В под воздействием Mn(III) – СОД, а восстановление – при $+0,89$ В за счет Mn(II) – СОД. Соответственно, $E_{1/2}^0$ для миметиков СОД должно располагаться в этом интервале [11].

Окислительные свойства марганца во многом зависят не только от валентного состояния ионов марганца, но и от природы лигандов. Результаты работы [12] доказывают, что Mn(II), способный окисляться до трехвалентного состояния в среде фосфатного буфера, обладает достаточным окислительным потенциалом. В работах Bondy также высказано предположение, что окислительные свойства Mn(II) повышаются при наличии в системе следовых количеств Mn(III) [13]. Переход Mn(II) к Mn(III) возможен не только за счет наличия в среде супероксид-аниона, но и при взаимодействии марганца с соединениями, способными образовывать с ним промежуточные комплексы, например, катехолатного типа. Возможный механизм окисления катехоламинов на примере допамина в присутствии ионов марганца предложен в работе [14] (рис. 2).

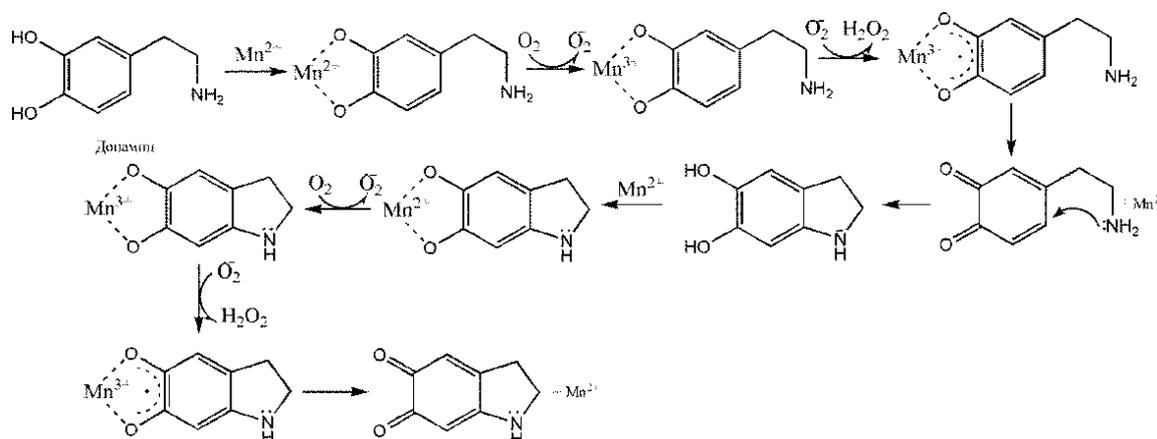


Рис. 2. Возможный механизм реакции окисления катехоламинов под влиянием ионов марганца
Fig. 2. The possible mechanism of oxidation reaction of catecholamines under the influence of manganese ions

Способность соединений марганца в различных степенях окисления (Mn^{2+} , Mn^{3+} , MnO_2) окислять катехоламины (L-допу, допамина, норадреналина и адреналина) или восстанавливать их окисленную форму в водном растворе доказана методами UV-vis- и рамановской спектроскопии с использованием тиосульфата натрия. Оксид MnO_2 восстанавливался катехоламинами $KA(OH)_2$ до Mn^{3+} в условиях топахимической реакции, образуя промежуточный комплекс Mn – семихинон, который в дальнейшем окислял катехоламины до аминохромов и меланина (рис. 3) [15].



где КА - катехоламин (допамин или L-ДОПА)

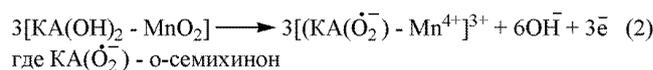


Рис. 3. Предполагаемая схема взаимодействия MnO_2 с катехоламинами. В квадратных скобках указан состав комплекса на межфазной границе раздела $MnO_{2(тв)}$ – раствор
Fig. 3. The supposed scheme of interaction of MnO_2 with catecholamines. The composition of the complex at the interface $MnO_{2(S)}$ – solution was shown in the square brackets

Авторы предполагают, что с марганцем взаимодействует *o*-семихиноновая форма (SQ) катехоламинов, образуя комплекс состава $[Mn(II)(SQ)]$ [15].

Таким образом, способность соединений марганца Mn^{2+} и Mn^{3+} , а также MnO_2 эффективно катализировать процесс окисления катехоламинов, выступая в роли как окислителя, так и восстановителя, позволяет рассматривать их как Mn-СОД миметики [16].

Пионерскими работами Namrata Singhetal по оксиду марганца Mn_3O_4 в виде наночастиц как миметика антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, глутатион редуктазы) показана их низкая токсичность, высокая биосовместимость и перспективность использования оксида при лечении различных заболеваний, связанных с окислительным стрессом. Следует принимать во внимание тот факт, что ферментативная активность в высокодисперсных наночастицах Mn_3O_4 зависит от морфологической структуры и уменьшается в ряду: форма «цветы» >> хлопьевидная форма > гексагональные пластинки > многогранные пластинки > кубические пластинки [17, 18]. Наночастицы Mn_3O_4 также способны подавлять гликолиз в клетках глиобластомы [19].

1.2.1. Влияние природы аниона солей и лигандов комплексов марганца на активность СОД-миметика

В биогенных условиях фосфат-анионы играют важную роль в процессе взаимодействия марганца с супероксидом. Установлено, что соединения Mn, вступая в быструю реакцию взаимодействия с супероксидом, образуют коротко живущий MnO_2^{2+} , который затем диспропорционирует до $Mn_3(PO_4)_2$, H_2O_2 и кислорода за счет присутствия в среде фосфатов. Именно фосфат-анионы, в отличие от пиррофосфата ($P_2O_7^{4-}$), способны катализировать данный процесс за счет их более высокой концентрации в клетке [20].

Фосфат марганца $Mn_3(PO_4)_2$, способный катализировать дисмутацию супероксид-ионов, предлагается в качестве чувствительного электрохимического элемента биосенсора на супероксид-анион, с пределом обнаружения $0,0136 \mu M$ [21].

Свойства Mn-комплексов зависят от природы лигандов, координационного числа и геометрии координационной сферы. В связи с этим, СОД-подобная активность солевых комплексов Mn во многом зависит от типа лиганда, которые могут быть представлены в виде гексааква-, карбоксилато-, моногидроксо- или оксо-/гидроксо-/ацетато- и другими группами. Исследования показали, что производные лактата обладают наибольшей актив-

ностью, которая лишь в 65 раз ниже, чем активность СОД [5, 22].

СОД-активность увеличивается при увеличении заряда марганца в комплексе. Так, положительно заряженные порфириновые производные Mn увеличивают скорость реакции дисмутации на 2 порядка, в отличие от отрицательно заряженных [5]. Некоторые наиболее изученные порфириновые комплексы и их биологические свойства приведены в табл. 1.

Биодоступность марганцевых комплексов обеспечивается системой векторной доставки в орган-биомишень. Например, с целью точечной доставки Mn-содержащих комплексов в митохондрии в порфириновый цикл вводят митохондриальный сигнальный пептид [23].

Повышение эффективности Mn-содержащих порфириновых комплексов (MnP) достигается введением лекарственных веществ (ЛВ), способствующих запуску необходимых биохимических реакций. Комбинации порфириновых комплексов марганца с аскорбиновой кислотой показали себя перспективными при лечении новообразований. Механизм синергетического действия заключается в том, что данная система способна повысить концентрацию пероксида в клетке, который, в свою очередь, запускает каспазо-зависимый путь гибели раковой клетки и снижает риск развития пролиферации опухоли и метастазирования [32].

Порфириновые Mn-СОД миметики проявляют большую противоопухолевую активность, чем комплексы с другими описанными лигандами. При химио- и лучевой терапии препараты СОД – миметиков вводили мышам и крысам совместно с другими ЛВ во время процедуры, либо до проведения облучения (табл. 2).

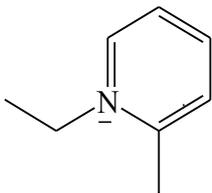
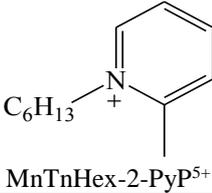
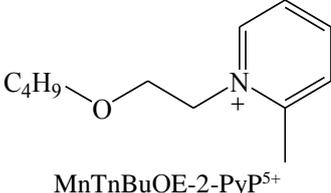
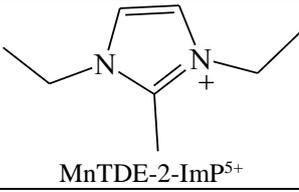
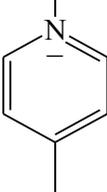
Другим фактором, определяющим эффективность лечения Mn – СОД миметиками, является гидрофильно-липофильное соотношение в марганцевых комплексах, которое в свою очередь влияет на их биодоступность. Подходами по улучшению биодоступности комплексов Mn стали: синтез производных циклодекстринов ($Mn^{III}[ABCDSA]$), функциональная перегруппировка порфиринов, присоединение к базовой структуре комплекса сульфо- ($Mn^{III}[2,6-Cl_2-3-SO_3-P]^{3-}$) и карбоксильных групп ($Mn^{III}TCCP^{3-}$) (рис. 4) [5].

Из других марганцевых СОД миметиков наиболее изученными являются комплексы, приведенные в табл. 3.

Биологическая активность, главным образом противоопухолевое и радиопротективное действие, комплексов с непорфириновыми лигандами представлена в табл. 4.

Таблица 1

Свойства некоторых порфириновых комплексов марганца с высоким положительным зарядом
 Table 1. Properties of some manganese porphyrin complexes with a high positive charge

№	Заместители	Свойства СОД-миметика
1	 MnTE-2-PyP ⁵⁺	Комплекс накапливается в митохондриях сердечной мышцы и предотвращает токсическое действие пероксинитрила (<i>in vitro</i>). Эффективен при раке кожи и лимфоме, болезни Альцгеймера, химиотерапии [24-27].
2	 MnTnHex-2-PyP ⁵⁺	Пероральная биодоступность составляет 2,9%, высокая каталитическая активность дисмутации O ₂ ⁻ (E _{1/2} = + 314 мВ, logk _{cat} = 7,48). Метаболизируется в печени, хорошо проникает в головной мозг. Эффективен при нарушениях мозгового кровообращения, химиотерапии [25-29].
3	 MnTnBuOE-2-PyP ⁵⁺	Пероральная биодоступность составляет 3,9%. Низкая токсичность; радиопротективные свойства; повышает активность транскрипционного фактора Nrf2 [29-31].
4	 MnTDE-2-ImP ⁵⁺	Низкая токсичность, радиопротективные свойства [5].
5	 MnTM-4-PyP ⁵⁺	Низкая СОД-активность (E _{1/2} = + 60 мВ, logk _{cat} =6,58) [5].

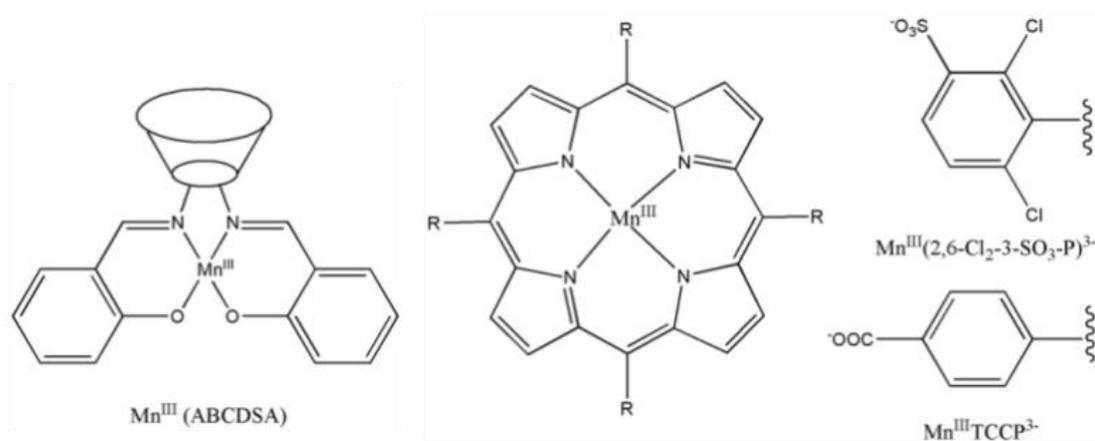


Рис. 4. Биомиметические Mn-комплексы с высокой биодоступностью
 Fig. 4. The biomimetic Mn-complexes with having bioavailability

Таблица 2

Терапевтический потенциал порфириновых Mn-содержащих СОД-миметиков
 Table 2. The therapeutic potential of porphyrin Mn - SOD mimetics

Модель	Комбинация, доза радиации	СОД-миметик	Доза	Ссылки
Кожа		MnTE-2-PyP ⁵⁺	5 нг/день	33
D245-МС глиома	Химиотерапия	MnTnHex-2-PyP ⁵⁺	2×1,6 мг/кг/день	34,35
Лимфома WEN17.2	Химиотерапия	MnTE-2-PyP ⁵⁺	50нМ	36
4Т1 опухоль молочной железы	Химиотерапия	MnTnHex-2-PyP ⁵⁺	2×1 мг/кг/день	37
Рак простаты	Лучевая терапия	MnTE-2-PyP ⁵⁺	6 мг/кг/день	38-40
		MnTDE-2-ImP ⁵⁺	6 мг/кг/день	
Гемопоэтические стволовые клетки	6,5 Гр	MnTE-2-PyP ⁵⁺	6 мг/кг/день	41
Легкие	15 Гр	MnTDE-2-ImP ⁵⁺	40 мг/кг/день	41,42
	28 Гр	MnTE-2-PyP ⁵⁺	1-6 мг/кг/день	
		MnTDE-2-ImP ⁵⁺	1-30 мг/кг/день	
Слюнные железы	9-15 Гр	MnTnBuOE-2-PyP ⁵⁺	2×1,5 мг/кг/день	43
Мозг	100 Гр	MnTDE-2-ImP ⁵⁺	3,4 мкг	44
клетки	2-20 Гр	EUK-451	10 мкМ	45,46
	5 Гр	MnTnHex-2-PyP ⁵⁺	1 мкМ	

Таблица 3

Биомиметические Mn - содержащие СОД-миметики
 Table 3. Biomimetic Mn - SOD mimetics

№	Тип комплекса	Свойства СОД-миметиков
1	Циклические полиамины	Радиопротективные и нейропротективные свойства; СОД, каталазо- и пероксидазо-подобная активность. Эффективны при болевых синдромах, восстановлении эрозий хрящей и костей, хронических воспалениях, ревматоидном артрите; проявляет защитное действие при ковалентном связывании с имплантированными медицинскими материалами [47-51].
	M40403, M40470	
2	Производные бис(салицилал)-этилендиамина	Стабильность, эффективность при ингибировании нейтрофильно-опосредованного уничтожения клеток эндометрия аорты у человека, воспалении, ишемии миокарда и реперфузионного повреждения коронарных сосудов [52-55].
	SC-52068	
	EUK-8, 134, 189, 207	Стабильность, проявление каталазо- и пероксидазной активности [56-59].

Таблица 4

Терапевтический потенциал Mn-содержащих СОД-миметиков непорфиринового ряда
 Table 4. The therapeutic potential of Mn - SOD mimetics of the non-porphyrin series

Модель	СОД-миметик	Доза	Ссылки
Клетки	EUK-189	мкМ раствор	60
Модель ишемического инсульта	M40401	170 нм липосомы, состоящие из фосфатидилхолина и ПЭГ-фосфатидилэтаноламина	61
Аллоксан-индуцированный диабет	D34	20 мкМ/кг	62
Все тело	EUK-189	70 мг/кг	63
Легкие		2 или 30 мг/кг/день	64
Легкие	EUK-207	8 мг/кг/день	65
Легкие		8 мг/кг/день	66
Все тело	M40403	10-40 мг/кг	67

Таким образом, для эффективного действия Mn-СОД-миметиков необходимо оптимальное гидрофильно-липофильного соотношения в молекуле,

большой положительный заряд комплексов с гетероциклическими лигандами, определенная морфологическая структура оксида марганца Mn₃O₄, при-

вивка фрагментов, способных обеспечить векторную доставку комплексов к биомишени, низкая токсичность.

1.3. Стабильные нитроксильные радикалы в качестве СОД-миметиков

В многочисленных работах доказана биомиметическая способность нитроксилов, производных трифенилфосфина и фуллеренов участвовать в редокс-реакциях взаимодействия с супероксид-анионом и другими АФК [68-71]. Из перечисленных соединений наиболее изученными являются соединения, содержащие стабильные нитроксильные радикалы NO^\bullet или нитроксиды, способные легко переходить в окисленную (оксоаммониевый катион) или восстановленную (гидроксиламин) форму. Наиболее подробно редокс-процессы изучены для триады «оксоаммониевый катион-нитроксильный радикал-гидроксиламин», в котором нитроксильным радикалом является 2,2',6,6'-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (ТЕМПО) и его производные (рис. 5).

Это свойство, наряду с его способностью легко проникать через клеточные мембраны, а также парамагнетизмом, определяет уникальность этих соединений [69].

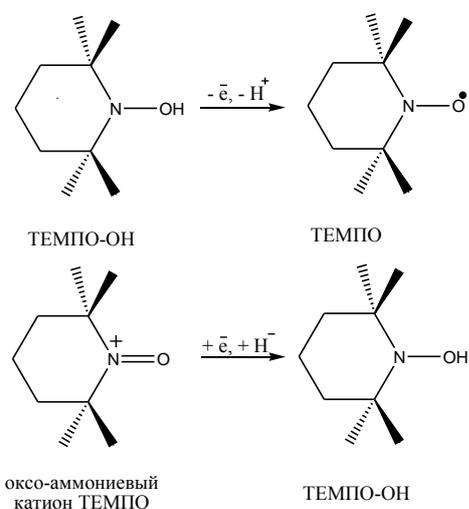


Рис. 5. Окислительно-восстановительные свойства ТЕМПО
Fig. 5. Oxidation-reduction properties of TEMPO

Нитроксильные радикалы являются органическими производными оксида азота, который играет важную роль во многих биохимических процессах в живых системах. Как антиоксиданты и миметики СОД они могут обеспечивать эффективную защиту клеток и тканей от окислительных повреждений. Нитроксиды ингибируют окисление липидов в мицеллах жирных кислот, липосомных мембранах, липопротеинах и микросомах малой плотности. Нитроксильные радикалы защищают

ДНК клетки от воздействия радикалов и токсичных продуктов биотрансформации препаратов, оказывают протективный эффект при использовании цитостатиков, ускоряя метаболизм противоопухолевых средств [72].

Противоопухолевый эффект ТЕМПО-ОН доказан на клеточных линиях U373 MG глиобластомы U87MG в химиотерапии темозоломидом [73]. Восстановленная форма ТЕМПО способна связывать радикальные и нерадикальные частицы (супероксид-анион, пероксинитрил), при этом переходя в парамагнитный нитроксильный радикал, детектируемый в ЭПР-анализе. Это свойство характерно и для замещенных производных ТЕМПО [74].

Заместители, способные протонироваться в кислой среде быстрее, чем нитроксильная группа – амино-, гидроксид-, карбокси-, простые эфирные группы, сложноэфирные, амидные и аминные, снижают основность нитроксильного фрагмента и реакционную способность к супероксид-аниону. Важным результатом работ по ТЕМПО-производным является заключение, что липофильность радикала $>\text{NO}^\bullet$ и гидроксиламина $>\text{N-OH}$ – это основной параметр, определяющий антиоксидантную активность этого класса соединений [75, 76].

Введение в молекулу фуллеренов фрагмента ТЕМПО не только усиливает липофильность соединения, но и расширяет спектр как редокс, так и про- и антиоксидантных свойств. Дискутируется вопрос участия фуллеренового «радикальной губки», во взаимодействии с АФК (рис. 6).

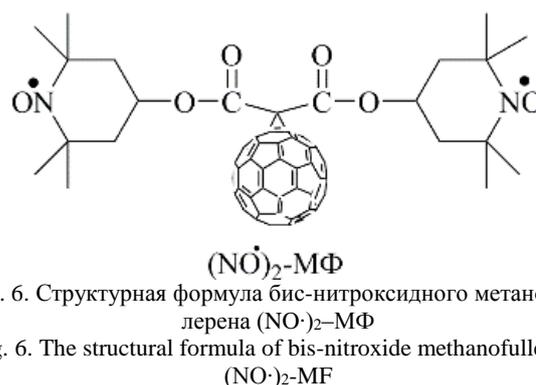


Рис. 6. Структурная формула бис-нитроксидного метанофуллерена $(\text{NO}^\bullet)_2\text{-MF}$

Fig. 6. The structural formula of bis-nitroxide methanofullerene $(\text{NO}^\bullet)_2\text{-MF}$

При фотовозбуждении фуллерен «генерирует» не только синглетный и триплетный кислород, но и супероксид- и гидроксильные радикалы. Доноры электронов, например, легкоокисляющиеся амины, способствуют образованию анион-радикалов, которые в свою очередь могут отдавать один электрон молекуле кислорода в воде, а кислород превращается в супероксид-анион [77].

Следовательно, в присутствии кислорода в воде на свету производные фуллерена способны проявлять не только антиоксидантные свойства, но и свойства окислителя. Способность фуллерена (NO)₂-МФ выступать в роли как окислителя, так и восстановителя может быть продемонстрирована при его взаимодействии с биологически активными веществами, редокс-статус которых хорошо изучен: катехоламины, дигидрохверцетин, цитохром с, аскорбиновая кислота [78].

На первой стадии фуллерен (NO)₂-МФ восстанавливается 6-гидроксидоамином до гидроксилламина в кислой среде фитиновой кислоты (рН≈1), который, в свою очередь, окисляется до различных окисленных форм. Методом ЭПР-спектроскопии показано, что фуллерен в гидроксилламинной форме (N-OH)₂-МФ способен окисляться нециклическими хинонами 6-гидроксидоамина до нитроксильного радикала [79].

Свойства, проявляемые ядром фуллерена при облучении, используют для обеспечения радиопротективного эффекта как элемент противоопухолевой терапии. Радиопротективное действие фуллеренола и карбоксифуллерена продемонстрировано на мышах и на клеточных линиях, соответственно [80, 81].

Высокая липофильность фуллеренов с нитроксильными радикалами, возможность их детектирования с помощью ЭПР метода вызывает особый интерес при исследовании ЛВ. Так в *in vitro* эксперименте на модели лейкемии Р-388 было показано, что комбинированная терапия циклофосфамидом с бис-нитроксильным метанофуллереном приводила к увеличению выживаемости мышей на 70%, и выжившие животные не имели симптомов лейкемии в отличие от монотерапии циклофосфамидом (процент выживаемости – 20%) [72].

Таблица 6

Нитроксил производные соединения, проявляющие свойства СОД-миметиков
Table 6. Nitroxyl derivatives of the compound showing the properties of SOD mimetics

№	Соединения	Свойства	Ссылка
1	моно и бис-нитроксильный метанофуллерены	Способность: адресно накапливаться в митохондриях, проявлять противоопухолевые и антиоксидантные свойства; выступать в роли биосенсора	69,78
2	ТЕМПО-производные	Эффекты: антиоксидантный, нейропротективный, противодиабетический, противокардиомиопатический	82-87
	Н/ТЕМПО		
	ОН/ТЕМП-4-ол		
	С=О/ТЕМП-4-ОН		
3	Трифенилфосфин/мито-ТЕМПО		

Соединения ТЕМПО, конъюгированные с липофильными катионами – мито-ТЕМПО, являются митохондриально-направленными и представляют собой миметик СОД, обладающий гепатопротекторными свойствами. В экспериментах *in vivo* мито-ТЕМПО на модели острой почечной недостаточности (модель сепсиса) способствовал повышению выживаемости животных, улучшению функционирования митохондрий почек, а также улучшению микроциркуляции. В *in vitro* модели ишемии – реперфузии мито-ТЕМПО способствовал сохранению целостности мембраны митохондрий, а также уменьшению некроза и апоптоза [88].

Таким образом, соединения, содержащие стабильные нитроксильные радикалы, способны

выполнять функции СОД, проявляя антиоксидантную активность по отношению не только к супероксид - аниону, но и к пероксинитрилу, и могут быть использованы при лечении различных заболеваний, вызванных оксидативным стрессом, а также выступать в качестве спиновой метки. Введение фуллеренового фрагмента в структуру нитроксидов позволяет усилить каталитическую активность по отношению к ряду биологически активных веществ.

II. Биомиметические мембранные системы

II.1. Липидные компоненты искусственных мембран

Основным строительным материалом клеточной стенки и клеточных органелл являются от-

носителем простые амфифильные молекулы липидов, состоящие из трех основных блоков: полярной головки, гидрофобной карбоновой цепи и глицерольной части между ними [89].

Классическим примером липидов биомембраны являются лецитины. Полярная часть в составе липида обычно представлена остатками фосфорной кислоты и/или ее производными, что и определяет уникальные физико-химические свойства мембраны, в том числе ее текучесть и проницаемость ионов, биологически активных веществ (БАВ) и ЛВ в мембрану. Некоторые из «головок» отрицательно заряжены и участвуют в электростатическом отталкивании между молекулами липидов, тем самым увеличивая площадь, приходящуюся на одну молекулу липида (молекулярная площадь) и, соответственно, ее текучесть. Обратный эффект, т.е. уплотнение липидного слоя и рост вязкости, достигается при нейтрализации отрицательного заряда полярной головки одно- и поливалентными катионами (как органическими, так и неорганическими) или путем изменения рН окружающей среды. Концентрация противоионов и кислотность среды определяются индивидуально для каждого из липидов и связаны с константами ассоциации (pK_a) их фосфатных групп [2]. Гидрофобные карбоновые цепи липидов малочувствительны к компонентам полярной окружающей среды, к изменению ее кислотности и ионного состава.

Традиционно биологические процессы на молекулярном и клеточном уровнях изучаются на животных и клеточных культурах, параллельно с токсичностью компонентов. Однако сложное строение клеток и живых организмов не дает возможности выделить уникальную роль каждого компонента в мембране.

Упрощенными моделями биомембран являются липидные структуры, в которых минимум одно из пространственных измерений сопоставимо с толщиной клеточной мембраны. Примером таких объектов являются монослойные пленки на границе раздела фаз воздух/раствор, мицеллы, липосомы (однослойные или многослойные), плоские липидные бислои и ряд других объектов [89, 90].

Замена сложных биологических исследований на упрощенные биомиметические модели позволяет строго контролировать условия проведения

эксперимента (концентрация, температура, их градиенты), многократно сократить количество мешающих факторов в исследованиях [89].

Важно отметить, что упрощенная модель не всегда корректно отображает процессы, протекающие в естественных условиях, но некоторые биомиметические результаты могут быть ближе к живому объекту, чем в экспериментах на *in vitro* и *in vivo* моделях.

Важнейшей частью исследований имитации свойств биологической мембраны является поиск липидов, отвечающих за структуру мембраны, выявление факторов, определяющих текучесть и проницаемость мембраны (рН, состав среды) [91] и оценка характера взаимодействия БАВ с компонентами мембраны.

II.2. Приемы получения биомиметических липидных мембран

Основным параметром, влияющим на проницаемость клеточной мембраны, является толщина бислоя и плотность упаковки липида в нем. Соответственно, искусственные пленочные структуры должны иметь толщину одной (≈ 2 нм) или нескольких молекул липида.

Самым простым способом получения тонких пленок является поливочный метод. Суть метода состоит в том, что на быстро вращающуюся подложку наносят раствор изучаемого вещества. За счет адсорбционных и хемосорбционных сил на подложке формируется тонкая пленка, а избыток раствора удаляется с подложки центробежными силами. Пленки с толщиной от нескольких нанометров (монослойные пленки) до нескольких сотен нанометров осаждают, подбирая скорость вращения подложки, тип подложки, концентрацию растворенного вещества и растворитель [92-95]. Поливочные пленки часто используются для исследований процессов адсорбции компонентов клеток и других БАВ на твердое тело, что используется для получения всевозможных биосенсоров. К сожалению, пленки, полученные поливочным методом, плохо имитируют строение биомембраны, поскольку формируемая пленка имеет разную толщину вдоль радиуса подложки и имеет хаотичную ориентацию молекул (рис. 7, табл. 7).

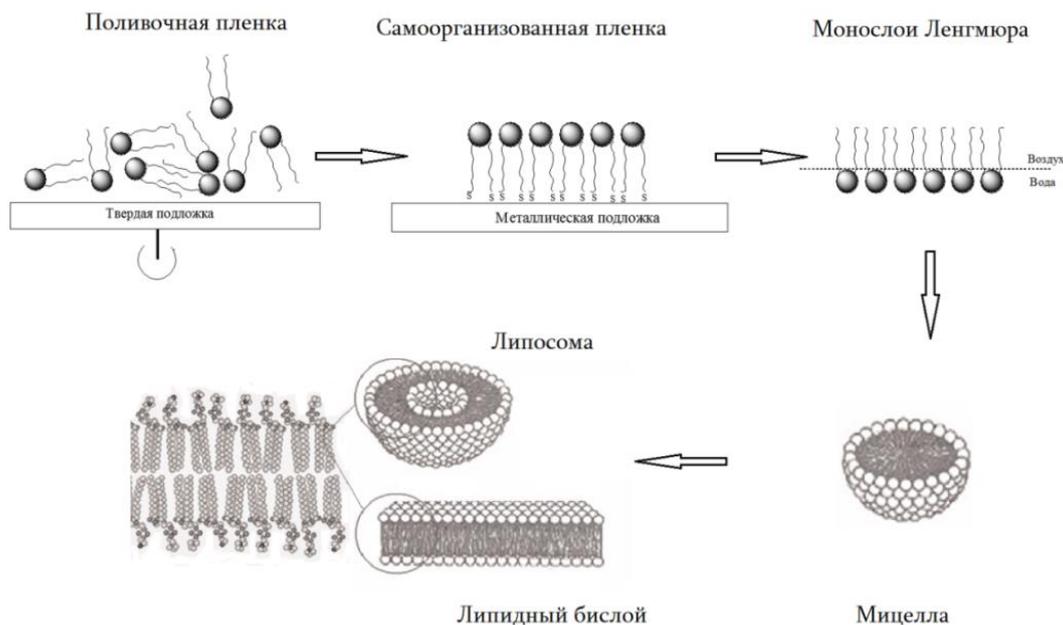


Рис. 7. Упрощенные схемы искусственных мембран
 Fig. 7. Simplified schemes of artificial membranes

Типы биомиметических мембранных систем
Table 7. Types of biomimetic membrane systems

Биомиметическая модель	Достоинства и недостатки модели
Поливочная пленка	«+» простота получения, «-» неравномерная толщина, отсутствие упорядоченной ориентации.
Самоорганизованные монослои (SAM's)	«+» мономолекулярная пленка, ориентированная структура, «-» мономолекулярная, сложно получить плотную упаковку.
Ленгмюровские монослои	«+» чаще мономолекулярная пленка, ориентированная структура, удобный контроль параметров пленки, наноконцентрация вещества для формирования пленки. «-» плоские структуры, односторонняя проницаемость.
Мицеллы	«+» способна к солюбилизации как полярных, так и неполярных соединений, «-» легко коагулируют
Липосома	«+» имеет внутреннюю полость и имитирует живую клетку «-» сложность получения

Указанные недостатки позволяют устранить метод самоорганизующихся (self-assembled monolayers SAM's) и ленгмюровских монослоев.

Таблица 7

Использование метода SAM's позволяет легко получать стабильные монослои с плотной упаковкой молекул на твердых поверхностях [96]. Классическими являются методики, в которых на поверхность металлов из раствора осаждают длинноцепочечные углеводороды с концевыми серосодержащими фрагментами (преимущественно тиолы) или их комбинацию с липидными компонентами. Процесс получения SAM's пленок протекает с уменьшением свободной энергии Гиббса системы и приводит к формированию прочных сульфидных (сорбционных/хемосорбционных) связей с атомами металла подложки. Дополнительный вклад в стабилизацию и направленность SAM's пленок вносят латеральные (гидрофобное связывание) взаимодействия алкильных цепей, а также взаимодействие граничных групп с растворителем.

Количество вещества на подложке регулируется временем осаждения. За короткое время формируются разреженные слои, а при протекании реакции в течение нескольких часов или суток оседает сплошная пленка. Количественные измерения показали, что площадь, занимаемая одной молекулой алкилтиола в сплошной SAM's пленке, близка к молекулярной площади в его конденсированных монослоях Ленгмюра на водной субфазе. Эти результаты указывают на плотную монослойную упаковку пленки SAM's. Прием формирования SAM's пленок часто используют для изучения механизма адсорбции биологических компонентов в пленку, что полезно для моделирования процессов

взаимодействия БАВ с клеточной мембраной, а также при производстве различных биосенсоров. Недостатком метода SAM's является использование благородных металлов, одноразовость подложки и использование относительно больших объемов изучаемого вещества [97-102].

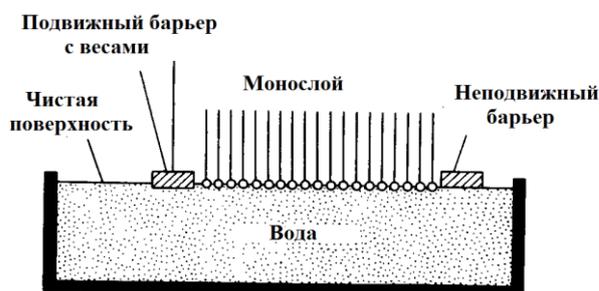
Метод получения ленгмюровских монослоев лишен этих недостатков и получил наибольшее распространение в биомиметике при изучении структурных свойств биомембран, их фазовых переходов и реологических свойств [2, 103].

Ленгмюровские монослои как двумерные системы на молекулярном уровне имеют преимущества перед другими моделями. Во-первых, возможно регулировать состояние монослоев, их упаковку в плотном слое за счет изменения состава субфазы (рН, ионная сила), температуры, природы БАВ липидного характера и учета липид – липидных взаимодействий на молекулярном уровне. Во-вторых, простота получения информации на основе изотерм сжатия $\pi = f(A)$, где π – поверхностное давление, а A – площадь, приходящаяся на одну молекулу.

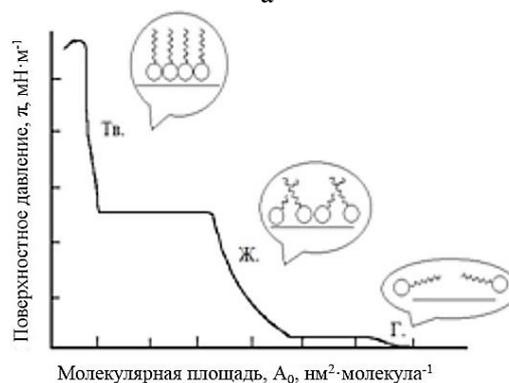
Для формирования монослоев по методу Ленгмюра на поверхность воды наносят сверхмалые количества вещества (порядка нескольких наномолей). Из-за теплового движения молекулы свободно растекаются по всей поверхности субфазы, при этом полярная группа постоянно погружена в воду. Сближение молекул происходит за счет давления подвижного барьера (рис. 8а). Процесс сжатия может быть описан как двумерные фазовые переходы.

В области низких поверхностных давлений карбоновые цепи жирных кислот и липидов ориентированы под случайным углом друг к другу и к поверхности воды. В таком состоянии монослой характеризуется большой площадью, приходящейся на одну молекулу, и высокой текучестью, характерной для жидкости. При дальнейшем уплотнении молекул монослой переходит в конденсированное состояние с высокой вязкостью и плотностью (рис. 8б,в). Изменяя величину приложенного давления π , можно контролировать среднее расстояние между молекулами в сжатом слое, и, следовательно, пленка становится удобной моделью для изучения проницаемости мембран и иммобилизации БАВ и ЛВ [104-107]. Теоретический расчет площади, занимаемой двумя плотно упакованными гидрофобными цепями лецитина (модель щетки с A_0 одной цепи, равной $0,205 \text{ нм}^2$), дает величину $A_0 = 0,41 \text{ нм}^2$. Однако в реальных условиях молекула лецитина в монослое содержит адсорбированную воду в своей полярной части, поэтому

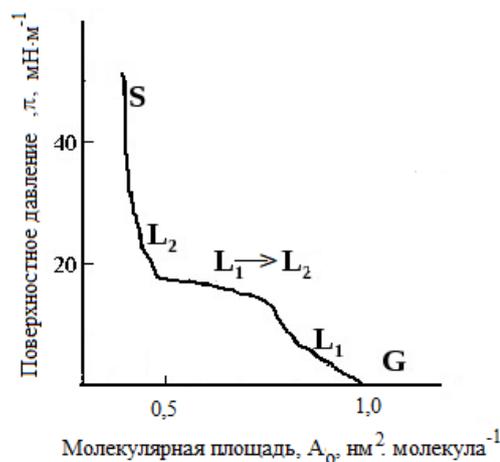
измеренное значение для плотноупакованного лецитинового монослоя составляет $A_0 = 0,52-0,56 \text{ нм}^2$ (рис. 8в) [91].



а



б



в

Рис. 8. Принципиальная схема установки по получению Ленгмюровских монослоев (а) и фазовых переходов при сжатии монослоя карбоновых кислот (б) и лецитина (в).

Fig. 8. The schematic diagram of an installation for Langmuir monolayers (а) and phase transitions upon compression of a monolayer of carboxylic acids (б) and lecithin (в)

В ходе сжатия нерастворимых в воде веществ монослоя могут изменяться уровень конформационной упорядоченности молекул и межмолекулярные взаимодействия на межфазной границе. Указанные свойства можно оценить количественно, используя параметр двумерной сжимаемости C_s

(compressibility), характеризующий способность пленки изменять занимаемую площадь под давлением подвижного барьера

$$C_S = -\frac{1}{A} \cdot \left(\frac{dA}{d\pi} \right)_{T,P,n} \quad (1)$$

Знак «минус» указывает на то, что площадь, занимаемая одной молекулой в составе монослоя, уменьшается при возрастании давления.

Для характеристики фазового состояния монослоев часто используют обратную величину C_S^{-1} (compressibility modulus), имеющую размерность поверхностного давления π . В соответствии с C_S^{-1} фазовые состояния монослоев липидов разделяют на жидкие, жидко-конденсированные и жесткие: жидкие пленки имеют $C_S^{-1} < 100$ мН·м⁻¹, жидко-конденсированные пленки с $100 < C_S^{-1} < 250$ мН·м⁻¹, а также жесткие пленки с $C_S^{-1} > 250$ мН·м⁻¹. Так, например, жидкие пленки образуют 1-пальмитоил (или 1-олеил)-sn-глицеро-3-фосфатидилхолины. Жидко-конденсированные пленки образуют 2-олеил-1-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолин, а также смешанные пленки с олеиновой кислотой, холестерином и 1-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолином. Жесткие пленки характерны для монослоев холестерина. Пленке с максимально сжатым слоем соответствует поверхностное давление, где параметр C_S^{-1} принимает максимальное значение. Фазовые переходы неразветвленных жирных кислот и липидов имеют связь с длиной углеводородной цепи и температурой монослоя. Варьируя состав и параметры плотноупакованной пленки, можно моделировать термодинамические параметры фазовых переходов в липидных биомембранах и их моделях, а также наблюдать за фазовыми переходами и кристаллизацией веществ, растворенных в пленке [108-112].

Следовательно, наиболее общим подходом к анализу взаимодействия ЛВ с липидными слоями в липосомах, иммобилизации компонента в поверхностный слой биосенсора, оценки лекарственных взаимодействий и проницаемости активного ингредиента в лецитиновую мембрану является характеристика параметра C_S^{-1} , поверхностного давления коллапса $\pi_{\text{колл}}$ и молекулярной площади A_0 [104, 113-119]. Увеличение величины A_0 липида с одновременным уменьшением C_S^{-1} обычно расценивают как иммобилизацию БАВ в монослой. Увеличение C_S^{-1} , как правило, характеризует образование плотной упаковки молекул БАВ в смешанной пленке. Авторы работы [113] подробно изучили бинарную систему кардиолипина и бетулиновой кислоты и получили важные результаты по морфологии и термодинамике пленки. Они показали, что смесь с 20% содержанием бетулиновой кислоты дает плотнейшую упаковку с перпендикулярной

ориентацией обоих компонентов на границе раздела фаз воздух/раствор, и, следовательно, хорошо противостоит повреждениям мембраны.

Анализ $\pi - A$ изотерм позволяет оценивать межмолекулярные взаимодействия в мембране, применяя уравнения для идеального монослоя:

$$A_{\text{ид}} = x_1 \cdot A_1 + (1-x_1) \cdot A_2,$$

где x_1 – доля молекул компонента 1 в идеальном монослое, A_1 , A_2 – молекулярные площади компонентов 1 и 2 в пленках индивидуальных веществ.

Любое отклонение от теоретически рассчитанного (идеального) может быть связано с конкретными взаимодействиями между двумя соединениями в монослое.

Другой часто используемой моделью для биомиметических исследований являются мицеллы. Низкая растворимость в воде жирных кислот и особенно липидов приводит к тому, что при достижении определенной критической концентрации (ККМ) липиды начнут самопроизвольно «выпадать» в осадок, формируя новую мицеллярную фазу с развитой поверхностью и размерами менее 100 нм. Чаще мицеллы липидов в водной среде имеют сферическую форму с поверхностью, сформированной полярными фрагментами, и сплошной центральной частью из карбоновых радикалов. Сочетание в малом объеме мицеллы двух разделенных частей с противоположными свойствами позволяет мицелле растворять в себе как полярные, так и неполярные компоненты, т.е. мицелла способна к солубилизации ЛВ и БАВ [120-122].

Мицеллы по своей природе являются коллоидными частицами и способны к коагуляции с образованием плоских бислоев (бимолекулярных слоев), при этом углеводородные цепи одного монослоя направлены к углеводородным цепям второго монослоя, а гидрофильные фрагменты липидов – в воду. Толщина бислоя близка к удвоенным линейным размерам липида, но немного варьируется из-за плотности упаковки молекул в пленке [107]. Бислои могут замыкаться сами на себя боковыми сторонами (гидрофобными сторонами бислоя), образуя липосомы (везикулы) с диаметром до 500 нм. Свойства липосом включают в себя взаимно исключаящие качества: высокая механическая прочность сочетается с высокой пластичностью и гибкостью. При изменении осмотического давления мембрана липосомы, толщиной ≈ 4 нм, сохраняет гибкость, размер и форму. Молекулы липида, формирующие стенку в липосоме, способны к диффузии в пределах бислоя, благодаря чему мембрана ведет себя как вязкая фаза и способна «самозалечивать» дефекты, возникающие в ее структуре.

Исследования показывают, что такие структуры по строению и некоторым физико-химическим свойствам сходны с мембранами живых клеток [90]. В частности, клетка, как и липосома, ограничена бислоем липидов. Стенки синтезированных везикул так же, как и их живые аналоги, обладают свойством полупроницаемости. Это было доказано в опытах по формированию мембранных оболочек в водных растворах электролитов и недиссоциирующих веществ. Замыкающийся бислой захватывает часть раствора во внутреннюю полость липосомы, изолируя раствор в липосоме от основного раствора. Объем изолированного раствора резко сокращается при уменьшении радиуса липосомы, так как толщина ее стенки остается постоянной величиной. При сохранении постоянных термодинамических условий (температуры, концентрации растворенных веществ и пр.) содержимое внутренней части везикулы может сохраняться в неизменных концентрациях неограниченно долгое время [2, 90]. Однако при изменении внешних условий происходит диффузия растворенных веществ и растворителя (воды) как в липосому, так и из нее. При этом стенки липосомы выполняют роль полупроницаемой мембраны, пропуская одни компоненты и препятствуя проникновению других.

Близкое строение и свойства биологических клеток и липосом позволяют устанавливать закономерности транспорта соединений через мембрану и процессы слияния липосом (мембран), изучать реологические характеристики мембран, такие как текучесть, вязкость. Кроме того, липосомы и мицеллы липидов широко используются как компоненты лекарственных форм [123-125].

Водорастворимые ЛВ включаются в водную фазу полости липосомы, а липофильные компоненты – в гидрофобную оболочку, что позволяет использовать липосомы и липидные слои в качестве универсального вектора доставки. При правильном качественном и количественном подборе компонентов (липидов и иммобилизованных ЛВ) биомембран их введение в организм не вызывает ответной реакции иммунной системы и аллергических реакций, так как искусственные мембраны химически и пространственно идентичны строению мембран клеток.

Таким образом, наиболее удобными моделями биомембраны являются ленгмюровские монослои и липосомы, проявляющие высокое сродство к клеточным структурам. Липосомальная техника получения новых препаратов является перспективным направлением получения новых лекарственных средств.

П.3. Биомиметическое исследование процессов иммобилизации и фармакологической активности биологически активных веществ

В табл. 8 приведены примеры биомиметических исследований по иммобилизации, проницаемости в мембрану БАВ и минерализации фосфатов кальция, используя ленгмюровские липидные монослои.

Таблица 8

Биомиметические процессы с использованием ленгмюровских липидных монослоев

Table 8. Biomimetic processes using Langmuir lipid monolayers

Компонент мембраны	Среда/субфаза	Моделируемый процесс/назначение	Ссылка
DPPS, DPPE, DPPC*	Фосфатный буфер (рН 7,4) и цитохром <i>c</i>	1. иммобилизация цитохрома <i>c</i> в липидную мембрану; 2. агрегация цитохрома <i>c</i> в присутствии липидной мембраны; 3. создание нового ЛПП цитохрома <i>c</i> .	114
Кардиолипин (CL) + бетулиновая кислота (ВА), лулеол, α - и β -амаран.	Вода	1. биосовместимость ВА к CL, сродство к мембране митохондрии; 2. взаимодействие ВА с липидами мембраны; 3. оценка новых липофильных препаратов с ВА.	113,115
Лецитин + изофлавоноиды**	Фосфатный буфер (рН = 7,4)	1. оценка антиоксидантной активности <i>in vitro</i> ; 2. иммобилизация фитоэстрогенов в липидные бислои.	107
Холестерил гемисукцинат	Кальций фосфат	1. минерализация гидроксиапатита; 2. влияние факторов роста, имеющего липидную природу, на минерализацию.	108
Фосфатидилхолин + каликсарен	цитохром <i>c</i>	1. детекция цитохрома <i>c</i> ; 2. создание электрохимического биосенсора 3. оценка природы рецептора для детекции цитохрома <i>c</i> .	126

*- 1,2-дипальмитоил – sn-глицеро-3-фосфотидилхолин (DPPC); 1,2-дипальмитоил–sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DPPE); 1,2-дипальмитоил – sn-глицеро-3-фосфо –L-серин (DPPS);

** - 1,2 - dipalmitoyl - sn-glycero-3-phosphotidylcholine (DPPC); 1,2 - dipalmitoyl - sn-glycero-3-phosphoethanolamine (DPPE); 1,2 - dipalmitoyl - sn-glycero-3-phospho-L-serine (DPPS);

** - в качестве модели биомембраны использованы бислои лецитина

** - lecithin bilayers were used as a biomembrane model

При создании новой лекарственной формы цитохрома *c* была изучена его иммобилизация в липидную мембрану на основе различных лецитинов [114]. Показано, что агрегативная устойчивость липосомы зависит от заряда полярной группы липида в ряду DPPS > DPPE > DPPC. Ленгмюровские монослои, включающие молекулы каликсарена и лецитина, явились удобной моделью для разработки биосенсора на основе цитохрома *c* для оценки общей антиоксидантной активности [126].

Изучение особенности поведения смешанных монослойных пленок митохондриального липида – кардиолипина, с БАВ природного происхождения (бетулиновой кислотой, лупеола, β -амарана, изофлаваноидами), позволяет предложить новые лекарственные препараты [107, 113, 115].

Исследования с использованием ленгмюровских монослоев лецитина и карбоновых кислот крайне важны при изучении биомиметической минерализации фосфатов кальция, в том числе природного гидроксиапатита, необходимых при создании эквивалентов костной ткани (биомиметическая кость). Именно в результате этих исследований четко сформулированы требования к росту зародышей костной ткани в скаффолдах, выявлены биологически активные вещества (факторы роста, аминокислоты, белки, полисахариды и др.), которые определяют структуру будущего костного матрикса. Липиды, белки, полисахариды и макромолекулы играют определяющую роль в кристаллизации биоминералов, поскольку они обладают склонностью к самоорганизации, совместимости, образованию темплатов [109-112]. Указанные свойства также способствуют синтезу новых материалов с контролируруемыми свойствами наноструктур.

С целью регулирования структуры биомиметической костной ткани было изучено изменение поверхностного давления при переносе липидных монослоев с субфазы растворов гидрокарбоната и фосфатов кальция в присутствии различных

БАВ. В целом этот цикл работ демонстрирует четкую зависимость поверхностного давления при сжатии от структуры полиморфов гидроксиапатита или карбоната кальция. На примере карбоната кальция было показано, что аморфные частицы на межфазной границе раздела «монослой лецитина-раствор гидрокарбоната» трансформировались в более стабильную кристаллическую фазу кальцита через метастабильные кристаллы ватерита. Исследования кристаллизации CaCO_3 на отрицательно заряженных монослоях стеариновой кислоты на границе раздела «воздух – вода» выявили, что конечные кристаллы кальцита непосредственно формируются из частиц аморфного карбоната кальция как предшественника с размерами менее 100 нм [127]. Влияние факторов роста на зародышеобразование гидроксиапатита в скаффолде было изучено, используя монослои геныкозановой кислоты на водной субфазе фосфата кальция. Минерализация фосфатов кальция из его насыщенного растворов протекала во время эксперимента, при этом зародышеобразование гидроксиапатита наблюдалось непосредственно под карбоксильной группой кислоты [109]. Увеличение интенсивности сигнала от микрокристаллов при росте температуры и концентрации раствора указывает на диффузионный контроль процесса.

Полученные закономерности являются важными при рассмотрении биоминерализации в живых организмах и прогнозировании желаемой полиморфной формы неорганического компонента при помощи соответствующих ПАВ.

Примеры использования монослоев и пленок Ленгмюра – Блоджетт и Ленгмюра – Шеффера карбоновых кислот для исследования характера межмолекулярных взаимодействий карбоновых кислот с биогенными азотсодержащими соединениями, природными полисахаридами приведены в табл. 9.

Таблица 9

Монослои и пленки Ленгмюра - Блоджетт и Ленгмюра- Шеффера карбоновых кислот как искусственная мембрана

Table 9. Monolayers and films of Langmuir-Blodgett and Langmuir-Schaefer carboxylic acids as an artificial membrane

Компонент мембраны	Среда/субфаза	Моделируемый процесс / назначение	Ссылка
Геныкозановая кислота	Фосфат кальция	1. Минерализация гидроксиапатита; 2. Влияние факторов роста на структуру костной ткани.	109
Стеариновая кислота	Раствор хитозана	1. Иммобилизация полисахаридов в полярный фрагмент мембраны; 2. Создание новых лекарственных препаратов и биосенсоров.	117
Стеариновая кислота + имидазол	вода	1. Взаимодействие полярных фрагментов мембраны с БАВ; 2. Оценка межмолекулярного взаимодействия карбоновых кислот с биогенными азотсодержащими соединениями.	118

При росте поверхностного давления молекулы хитозана переходят из метастабильного состояния в устойчивое, адсорбируясь на полярной поверхности карбоксильных групп стеариновой кислоты в монослой. Процесс сопровождается ослаблением или полным исчезновением сил гидрофобного связывания между карбоновой цепью и хитозаном [117]. В том случае, если силы гидрофобного связывания между компонентами монослоя преобладают над электростатическими силами, процесс иммобилизации в монослой стеари-

новой кислоты завершается образованием доменных структур [118].

В результате исследований свойств моно- и полисоев могут быть предложены новые материалы для биосенсоров и системы для векторной доставки лекарственных веществ.

Удобным приемом прогнозирования взаимодействия лекарственных веществ с биомембранами и компонентами лекарственных форм являются липосомы. В табл. 10 приведены некоторые примеры использования липосом как моделей мембран и лекарственных форм.

Таблица 10

Липосомы и мицеллы как модель искусственных мембран
Table 10. Liposomes and micelles as a model of artificial membranes

Компонент мембраны	Среда/субфаза	Моделируемый процесс	Мембрана
Олеиновая, линолевая, линоленовая, таурохолиновая кислоты	Изофлавоноиды	1. Создание системы векторной доставки липофильных веществ; 2. Взаимодействие компонентов липидной мембраны и БАВ.	Мицеллы, клеточные липидные капли [121].
Фотопорфирин с длинной алкильной цепью	Вода (водорастворимые мицеллы и липосомы)	1. Функция рецептора, селективно связывающего мембраны вирусов и клеточных мембран. 2. Создание новых ЛС для фотодинамической терапии.	Мицеллы, липосомы [120].
Липиды: DOPG, DPPG, DMPG, DLPG, DOPC.*	Цитохром <i>c</i> в буфере (pH = 7,4)	1. Взаимодействие липидных компонентов митохондриальной мембраны с цитохромом <i>c</i> ; 2. Проницаемость цитохрома <i>c</i> в митохондриальную мембрану.	Липосома из 50% липида [123].

*- 1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфо-(1'-рац-глицерол) [DOPG]; 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфо-(1'-рац-глицерол) [DPPG]; 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфо-(1'-рац-глицерол) [DMPG]; 1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфо-(1'-рац-глицерол); 1,2-диолеил-sn-глицеро-3- [DOPC]

*- 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phospho- (1'-raz-glycerol) [DOPG]; 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho- (1'-raz-glycerol) [DPPG]; 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phospho- (1'-raz-glycerol) [DMPG]; 1,2-dilauroyl-sn-glycero-3-phospho- (1'-raz-glycerol); 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3- [DOPC]

Пероральная система доставки липофильного изофлавоноида на основе мицелл и липосом жирных кислот наиболее эффективна в случае использования липидов, содержащих ненасыщенную олеиновую кислоту в цепи [121]. Полученные результаты будут полезны в терапевтических целях и/или для диагностики. Близкая технология была применена для доставки фотоактивных компонентов на основе порфиринов к мембранам вирусов и клеток [120]. Проницаемость липосом изучалась в зависимости от длины алкильной цепи гидрофобной части липида. С увеличением длины цепи уменьшалась цитотоксичность порфирина, а также увеличивалась селективность связывания с мембраной аппарата Гольджи клетки. Анализ факторов, влияющих на качество модельной мембраны, таких как адсорбция и десорбция цитохрома *c* из липосом, природа различных липидов, показал, что важным является связывание цитохрома *c* и липидных доменов за счет обратимого электростатического, либо необратимого гидрофобного связывания.

Из представленного в обзоре материала следует вывод, что модельные липидные мембранные системы (поливочные пленки, самоорганизованные монослои, лентгмюровские монослои, мицеллы и липосомы) являются удобными приемами исследования как свойств лекарственных веществ, так и самой биомембраны. Биомиметическое моделирование – проницаемости, проникания, биосовместимости, биодоступности, стабильности ЛВ, минерализации и др., позволяет сократить время и финансы полномасштабных биологических испытаний.

Другим направлением биомиметики липидов является получение наноразмерных структур типа липосом и мицелл, позволяющих создать новые перспективные лекарственные средства на основе как известных, так и новых ЛВ. Преимуществами таких лекарственных форм является более низкая токсичность препаратов, отсутствие иммуногенности и снижение дозы сильнодействующих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Vunjak-Novakovic G.** Biomimetics and Stem Cells. New York: Humana Press. 2014. P. 121.
2. **George A.** Advances in Biomimetics. Croatia: In Tech. 2011. P. 13, 251. DOI: 10.5772/574.
3. **Bianco-Peled H.** Bioadhesion and Biomimetics. New York: CRC Press. 2015. P. 203.
4. **Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А.** Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Изд-во «Слово». 2006. С. 203.
5. **Batinić-Haberle I., Rebouças J.S., Spasojević I.** Oxidative stress in applied basic research and clinical practice. Switzerland: Humana Press. 2016. P. 11.
6. **Максименко А.В., Ваваев А.В., Бурячковская Л.И., Мох В.П., Учитель И.А., Лакомкин В.Л., Капелько В.И., Тищенко Е.Г.** Биофармакология ферментных конъюгатов вазопротекторная активность супрамолекулярного производного супероксиддисмутазы-хондроитинсульфат-катализа. *Acta Naturae*. 2010. Вып. 4. С. 90-103.
7. **Никольская И.И., Безнос О.В., Галицкий В.А., Чеснокова Н.Б., Кост О.А.** Кальций-фосфатные частицы, содержащие супероксиддисмутазу – перспективный препарат для лечения заболеваний глаз, сопровождающихся окислительным стрессом. *Вестн. МГУ. Сер. хим.* 2016. Вып. 3. С. 138-144.
8. **Ališ S., Hardt J.I., Quick K.L., Kim-Han J.S., Erlanger B.F., Huang T.T., Epstein C.J., Dugan L.L.** Abiologically effective fullerene (C60) derivate with superoxide dismutase mimetic properties. *Free Radic. Biol. Med.* 2004. V. 37(8). P. 1191-1202. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.07.002.
9. **Muscoli C., Cuzzocrea S., Riley D.P., Zweier J.L., Thiemermann C., Wang Z., Salvemini D.** On the selectivity of superoxide dismutase mimetics and its importance in pharmacological studies. *Br. J. Pharmacol.* 2003. V. 140. P. 445-460. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705430.
10. **Волыхина В.Е., Шафрановская Е.В.** Супероксиддисмутазы: структура и свойства. *Вестн. ВГМУ.* 2009. Вып. 8(4). С. 1-18.
11. **Miriyala S., Spasojevic I., Tovmasyan A., Salvemini D., Vujaskovic Z., Clair D.St., Batinić-Haberle I.** Manganese superoxidizedismutase, MnSOD and its mimics. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1822. P. 794-814. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.12.002.
12. **Jaramillo M.C., Briehl M.M., Crapo J.D., Batinić-Haberle I., Tome M.E.** Manganese porphyrin, MnTE-2-PyP5+. Acts as a pro-oxidant to potentiate glucocorticoid-induced apoptosis in Lymphoma. *Cells. Free Radic. Biol. & Med.* 2012. V. 52. P. 1272-1284. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.001.
13. **Hamai D., Bondy S.C.** Oxidative basis of manganese neurotoxicity. *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. V. 1012. P. 129 - 141. DOI: 10.1196/annals.1306.010.
14. **Sistrunk S.C., Ross M.K., Filipov N.M.** Direct effects of manganese compounds on dopamine and its metabolite Dopac: An in vitro study. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007. V. 3. P. 286 - 296. DOI: 10.1016/j.etap.2006.11.004.
15. **Barreto W.J., Barreto S.R.G., Santos M.A., Schmidt R., Paschoal F.M.M., Mangrich A.S., de Oliveira L.F.C.** Interruption of the MnO₂ oxidative process on dopamine and l-dopa by the action of S₂O₃²⁻. *J. Inorg. Biochem.* 2001. V. 84. P. 89-96. DOI: 10.1016/S0162-0134(00)00207-5.

REFERENCES

1. **Vunjak-Novakovic G.** Biomimetics and Stem Cells. New York: Humana Press. 2014. P. 121.
2. **George A.** Advances in Biomimetics. Croatia: In Tech. 2011. P. 13, 251. DOI: 10.5772/574.
3. **Bianco-Peled H.** Bioadhesion and Biomimetics. New York: CRC Press. 2015. P. 203.
4. **Menshchikova E. B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A.** Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. M.: Mir. 2006. P. 203 (in Russian).
5. **Batinić-Haberle I., Rebouças J.S., Spasojević I.** Oxidative stress in applied basic research and clinical practice. Switzerland: Humana Press. 2016. P. 11.
6. **Maksimenco A.V., Vavaev A.V., Bouryachkovskaya L.I., Mokh V.P., Uchitel I.A., Lakomkin V.L., Kapelko V.I., Tischenko E.G.** Biopharmacology of enzyme conjugates: vasoprotective activity of supramolecular superoxide dismutase-chondroitinsulfate-catalase derivative. *Acta Naturae*. 2010. V. 2. N 4. P. 82-94 (in Russian).
7. **Nikolskaya I.I., Beznos O.V., Galitsky V.A., Chesnokova N.B., Kost O.A.** Calcium-phosphate particles containing superoxide dismutase - a promising drug for the treatment of eye diseases accompanied by oxidative stress. *Vestn. Moskov. Gos. Un-ta. Ser. khim.* 2016. N 3. P. 138-144 (in Russian).
8. **Ališ S., Hardt J.I., Quick K.L., Kim-Han J.S., Erlanger B.F., Huang T.T., Epstein C.J., Dugan L.L.** Abiologically effective fullerene (C60) derivate with superoxide dismutase mimetic properties. *Free Radic. Biol. Med.* 2004. V. 37(8). P. 1191-1202. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.07.002.
9. **Muscoli C., Cuzzocrea S., Riley D.P., Zweier J.L., Thiemermann C., Wang Z., Salvemini D.** On the selectivity of superoxide dismutase mimetics and its importance in pharmacological studies. *Br. J. Pharmacol.* 2003. V. 140. P. 445-460. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705430.
10. **Volykhina V.E., Shafranovskaya E.V.** Superoxide dismutase: structure and properties. *Vest. VSMU.* 2009. N 8 (4). P.1-18 (in Russian).
11. **Miriyala S., Spasojevic I., Tovmasyan A., Salvemini D., Vujaskovic Z., Clair D.St., Batinić-Haberle I.** Manganese superoxidizedismutase, MnSOD and its mimics. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1822. P. 794-814. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.12.002.
12. **Jaramillo M.C., Briehl M.M., Crapo J.D., Batinić-Haberle I., Tome M.E.** Manganese porphyrin, MnTE-2-PyP5+. Acts as a pro-oxidant to potentiate glucocorticoid-induced apoptosis in Lymphoma. *Cells. Free Radic. Biol. & Med.* 2012. V. 52. P. 1272-1284. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.001.
13. **Hamai D., Bondy S.C.** Oxidative basis of manganese neurotoxicity. *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. V. 1012. P. 129 - 141. DOI: 10.1196/annals.1306.010.
14. **Sistrunk S.C., Ross M.K., Filipov N.M.** Direct effects of manganese compounds on dopamine and its metabolite Dopac: An in vitro study. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007. V. 3. P. 286 - 296. DOI: 10.1016/j.etap.2006.11.004.
15. **Barreto W.J., Barreto S.R.G., Santos M.A., Schmidt R., Paschoal F.M.M., Mangrich A.S., de Oliveira L.F.C.** Interruption of the MnO₂ oxidative process on dopamine and l-dopa by the action of S₂O₃²⁻. *J. Inorg. Biochem.* 2001. V. 84. P. 89-96. DOI: 10.1016/S0162-0134(00)00207-5.
16. **Archibald F.S., Tyree C.** Manganese poisoning and the attack of trivalent manganese upon catecholamines. *Arch. Biochem. Biophys.* 1987. V. 256(2). P. 638-650. DOI: 10.1016/0003-9861(87)90621-7.

16. Archibald F.S., Tyree C. Manganese poisoning and the attack of trivalent manganese upon catecholamines. *Arch. Biochem. Biophys.* 1987. V. 256 (2). P. 638-650. DOI: 10.1016/0003-9861(87)90621-7.
17. Singh N., Motika M., Eswarappa S.M., Mugesh G. Manganese-based nanozymes: multienzyme redox activity and effect on the nitric oxide produced by endothelial nitric oxide synthase. *Chem. A Eur. J.* 2018. 24(33). P. 8393-8403. DOI: 10.1002/chem.201800770.
18. Singh N., Savanur M.A., Srivastava S., D'Silva P., Mugesh G. A redox modulatory Mn₃O₄ nanozyme with multi-enzyme activity provides efficient cytoprotection to human cells in a Parkinson's disease model. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2017. V. 56 (45). P. 14267-14271. Doi.org/10.1002/anie.201708573.
19. Дорофеева Ю.Б., Илларионова Н.Б., Петровский Д.В., Мошкин М.П. В кн: Успехи молекулярной онкологии. Материалы III Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. Вып. 4(4). Москва. 2017. С. 82.
20. Barnese K., Gralla E.B., Valentine J.S., Cabelli D.E. Biologically relevant mechanism for catalytic superoxide removal by simple manganese compounds. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012. V. 109. P. 6892-6897. DOI: 10.1073/pnas.1203051109.
21. Zhang Z., Zhang Y., Song R., Wang M., Yan F., He L., Feng X., Fanga S., Zhao J., Zhang H. Manganese(II) phosphate nanoflowers as electrochemical biosensors for the high-sensitivity detection of ractopamine. *Sens. Actuators B. Chem.* 2015. V. 211. P. 310-317. DOI: 10.1016/j.snb.2015.01.106.
22. Batinić-Haberle I., Rebouças J.S., Spasojević I. Superoxide dismutase mimics: chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Antioxid. Redox Signal.* 2010. V. 13. P. 877-918. DOI: 10.1089/ars.2009.2876.
23. Graves D.B. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2012. V. 45. P. 42. DOI: 10.1088/0022-3727/45/26/263001.
24. Keir S.T., Dewhirst M.W., Kirkpatrick J.P., Bigner D.D., Batinić-Haberle I. Cellular redox modulator, ortho Mn(III) meso-tetrakis(N-n-hexylpyridinium-2-yl)porphyrin, MnTnHex-2-PyP5+ in the treatment of Brain Tumors. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2011. V. 11. P. 202-212. DOI: 10.2174/187152011795255957.
25. Weitner T., Kos I., Sheng H., Tovmasyan A., Rebouças J.S., Fan P., Warner D.S., Vujaskovic Z., Batinić-Haberle I., Spasojevic I. Comprehensive pharmacokinetic studies and oral bioavailability of two Mn porphyrin-based SOD mimics, MnTE-2-PyP5+ and MnTnHex-2-PyP5+. *Free Radic. Biol. Med.* 2013. V. 58. P. 73-80.
26. Aitken J.B., Shearer E.L., Giles N.M., Lai B., Vogt S., Rebouças J.S., Batinić-Haberle I., Lay P.A., Giles G.I. Intracellular targeting and pharmacological activity of the superoxide dismutase mimics MnTE-2-PyP5+ and MnTnHex-2-PyP5+ regulated by their porphyrin ring substituents. *Inorg. Chem.* 2013. V. 52. P. 4121-4123. DOI: 10.1021/ic300700g.
27. Spasojevic I., Weitner T., Tovmasyan A., Sheng H., Miriyala S., Leu D., Rajic Z., Warner D.S., St. Clair D., Huang T.-T., Batinić-Haberle I. Pharmacokinetics, brain hippocampus and cortex, and mitochondrial accumulation of a new generation of lipophilic redox-active therapeutic, Mn(III) meso-tetrakis(N-n-butoxyethylpyridinium-2-yl)porphyrin, Mn(III) meso-tetrakis(N-n-hexylpyridinium-2-yl)porphyrin, MnTnHex-2-PyP5+ and MnTnHex-2-PyP5+. *Free Radic. Biol. Med.* 2013. V. 65. P. 132. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.727.
28. Fernandes A.S., Flórido A., Cipriano M., Batinić-Haberle I., Miranda J., Saraiva N., Guerreiro P.S., Castro M., Oliveira N.G. Combined effect of the SOD mimic MnTnHex-2-PyP5+ and doxorubicin on the migration and invasiveness of breast cancer
17. Singh N., Motika M., Eswarappa S.M., Mugesh G. Manganese-based nanozymes: multienzyme redox activity and effect on the nitric oxide produced by endothelial nitric oxide synthase. *Chem. A Eur. J.* 2018. 24(33). P. 8393-8403. DOI: 10.1002/chem.201800770.
18. Singh N., Savanur M.A., Srivastava S., D'Silva P., Mugesh G. A redox modulatory Mn₃O₄ nanozyme with multi-enzyme activity provides efficient cytoprotection to human cells in a Parkinson's disease model. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2017. V. 56(45). P. 14267-14271. Doi.org/10.1002/anie.201708573.
19. Dorofeeva Yu.B., Illarionova N.B., Petrovsky D.V., Moshkin M.P. In the successes of molecular oncology. Materials of the III All-Russian Conference on Molecular Oncology. N 4 (4). Moscow. 2017. P. 82 (in Russian).
20. Barnese K., Gralla E.B., Valentine J.S., Cabelli D.E. Biologically relevant mechanism for catalytic superoxide removal by simple manganese compounds. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012. V. 109. P. 6892-6897. DOI: 10.1073/pnas.1203051109.
21. Zhang Z., Zhang Y., Song R., Wang M., Yan F., He L., Feng X., Fanga S., Zhao J., Zhang H. Manganese(II) phosphate nanoflowers as electrochemical biosensors for the high-sensitivity detection of ractopamine. *Sens. Actuators B. Chem.* 2015. V. 211. P. 310-317. DOI: 10.1016/j.snb.2015.01.106.
22. Batinić-Haberle I., Rebouças J.S., Spasojević I. Superoxide dismutase mimics: chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Antioxid. Redox Signal.* 2010. V. 13. P. 877-918. DOI: 10.1089/ars.2009.2876.
23. Graves D.B. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2012. V. 45. P. 42. DOI: 10.1088/0022-3727/45/26/263001.
24. Keir S.T., Dewhirst M.W., Kirkpatrick J.P., Bigner D.D., Batinić-Haberle I. Cellular redox modulator, ortho Mn(III) meso-tetrakis(N-n-hexylpyridinium-2-yl)porphyrin, MnTnHex-2-PyP5+ in the treatment of Brain Tumors. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2011. V. 11. P. 202-212. DOI: 10.2174/187152011795255957.
25. Weitner T., Kos I., Sheng H., Tovmasyan A., Rebouças J.S., Fan P., Warner D.S., Vujaskovic Z., Batinić-Haberle I., Spasojevic I. Comprehensive pharmacokinetic studies and oral bioavailability of two Mn porphyrin-based SOD mimics, MnTE-2-PyP5+ and MnTnHex-2-PyP5+. *Free Radic. Biol. Med.* 2013. V. 58. P. 73-80.
26. Aitken J.B., Shearer E.L., Giles N.M., Lai B., Vogt S., Rebouças J.S., Batinić-Haberle I., Lay P.A., Giles G.I. Intracellular targeting and pharmacological activity of the superoxide dismutase mimics MnTE-2-PyP5+ and MnTnHex-2-PyP5+ regulated by their porphyrin ring substituents. *Inorg. Chem.* 2013. V. 52. P. 4121-4123. DOI: 10.1021/ic300700g.
27. Spasojevic I., Weitner T., Tovmasyan A., Sheng H., Miriyala S., Leu D., Rajic Z., Warner D.S., St. Clair D., Huang T.-T., Batinić-Haberle I. Pharmacokinetics, brain hippocampus and cortex, and mitochondrial accumulation of a new generation of lipophilic redox-active therapeutic, Mn(III) meso-tetrakis(N-n-butoxyethylpyridinium-2-yl)porphyrin, Mn(III) meso-tetrakis(N-n-hexylpyridinium-2-yl)porphyrin, MnTnHex-2-PyP5+ and MnTnHex-2-PyP5+. *Free Radic. Biol. Med.* 2013. V. 65. P. 132. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.727.
28. Fernandes A.S., Flórido A., Cipriano M., Batinić-Haberle I., Miranda J., Saraiva N., Guerreiro P.S., Castro M., Oliveira N.G. Combined effect of the SOD mimic MnTnHex-2-PyP5+ and doxorubicin on the migration and invasiveness of breast cancer

- MnTnBuOE-2-PyP5+, in comparison with its ethyl and N-hexyl analogs, MnTE-2-PyP5+ and MnTnHex-2-PyP5+. *Free Radic. Biol. Med.* 2013. V. 65. P. 132. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.727.
28. **Fernandes A.S., Flório A., Cipriano M., Batinic-Haberle I., Miranda J., Saraiva N., Guerreiro P.S., Castro M., Oliveira N.G.** Combined effect of the SOD mimic MnTnHex-2-PyP5+ and doxorubicin on the migration and invasiveness of breast cancer cells. *Toxicol. Lett.* 2013.V. 221. P. 570-571. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.05.052.
 29. **Celic T., Španjol J., Bobinac M., Tovmasyan A., Vukelic I., Reboucas J.S., Batinic-Haberle I., Bobinac D.** Mn porphyrin-based SOD mimic, MnTnHex-2-PyP5+, and non-SOD mimic, MnTBAP3-, suppressed rat spinal cord ischemia/reperfusion injury via NF-κB pathways. *Free Radic. Res.* 2014. V. 48. P. 1426-1442. DOI: 10.3109/10715762.2014.960865.
 30. **Weitzel D.H., Tovmasyan A., Ashcraft K.A., Rajic Z., Weitner T., Liu C., Li W., Buckley A.F., Prasad M.R., Young K.H., Rodriguiz R.M., Wetsel W.C., Peters K.B., Spasojevic I., Herndon J.E., Batinic-Haberle I., Dewhirst M.W.** Radioprotection of the brain white matter by Mn(III) N-butoxyethylpyridylporphyrin-based superoxide dismutase mimic MnTnBuOE-2-PyP5+. *Mol. Cancer Ther.* 2015. V. 14. P. 70-79. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0343.
 31. **Gad S.C., Sullivan D.W., Spasojevic I., Mujer C.V., Spainhour C.B., Crapo J.D.** Nonclinical Safety and Toxicokinetics of MnTnBuOE-2-PyP5+ (BMX-001). *Int. J. Toxicol.* 2016. V. 35. P. 438-453. DOI: 10.1177/1091581816642766.
 32. **Evans M.K., Tovmasyan A., Batinic-Haberle I., Devi G.R.** Mn porphyrin in combination with ascorbate acts as a pro-oxidant and mediates caspase-independent cancer cell death. *Free Radic. Biol. Med.* 2014. V. 68. P. 302-314. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.031.
 33. **Armstrong D., Bharali J.D.** In: *Oxidative Stress and Nanotechnology*. USA: Humana Press. 2013. P. 37.
 34. **Batinic-Haberle I., Keir S.T., Rajic Z., Tovmasyan A., Bigner D.D.** Lipophilic Mn porphyrins in the treatment of brain tumors. *Free Radic. Biol. Med.* 2011. V. 51. P. 119-120. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.309.
 35. **Batinic-Haberle I., Keir S.T., Rajić Z., Tovmasyan A., Spasojević I., Dewhirst M.W., Bigner D.D.** In: *Mid-Winter SPORE Meeting. Glioma growth suppression via modulation of cellular redox status by a lipophilic Mn porphyrin*. 2011. P. 31.
 36. **Weitzel D.H., Tovmasyan A., Ashcraft K.A., Rajic Z., Weitner T., Liu C., Li W., Buckley A.F., Prasad M.R., Young K.H., Rodriguiz R.M., Wetsel W.C., Peters K.B., Spasojevic I., Herndon J.E., Batinic-Haberle I., Dewhirst M.W.** Radioprotection of the brain white matter by Mn(III) N-butoxyethylpyridylporphyrin-based superoxide dismutase mimic MnTnBuOE-2-PyP5+. *Mol. Cancer. Ther.* 2015. V. 14. P. 70-79. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0343.
 37. **Yallapu M.M., Jaggi M., Chauhan S.C.** Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Discov. Today.* 2012. V. 17. P. 71-80. DOI: 10.1016/j.drudis.2011.09.009.
 38. **Mehrotra S., Pecaut M.J., Freeman T.L., Crapo J.D., Rizvi A., Luo-Owen X., Slater J.M., Gridley D.S.** Analysis of a Metalloporphyrin Antioxidant Mimetic (MnTE-2-PyP) as a Radiomitigator: Prostate Tumor and Immune Status. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2012. V. 11. P. 447-457. DOI: 10.7785/tcrt.2012.500260.
 39. **Delmastro-Greenwood M.M., Tse H.M., Piganelli J.D.** Effects of Metalloporphyrins on Reducing Inflammation and Autoimmunity. *Antioxid. Redox Signal.* 2013. V. 00. P. 1-13. DOI: 10.1089/ars.2013.5257.
 40. **Ashcraft K.A., Boss M.K., Tovmasyan A., Choudhury K.R., Fontanella A.N., Young K.H., Palmer G.M., Birer S.R., Landon C.D., Park W., Das S.K., Weitner T., Sheng H., Warner D.S., Brizel D.M., Spasojevic I., Batinic-Haberle I., Dewhirst M.W.** Novel manganese-porphyrin superoxide dismutase-mimetic widens the therapeutic margin cells. *Toxicol. Lett.* 2013.V. 221. P. 570-571. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.05.052.

39. **Delmastro-Greenwood M.M., Tse H.M., Piganelli J.D.** Effects of Metalloporphyrins on Reducing Inflammation and Autoimmunity. *Antioxid. Redox Signal.* 2013. V. 00. P. 1-13. DOI: 10.1089/ars.2013.5257.
40. **Ashcraft K.A., Boss M.K., Tovmasyan A., Choudhury K.R., Fontanella A.N., Young K.H., Palmer G.M., Birer S.R., Landon C.D., Park W., Das S.K., Weitner T., Sheng H., Warner D.S., Brizel D.M., Spasojevic I., Batinic-Haberle I., Dewhirst M.W.** Novel manganese-porphyrin superoxide dismutase-mimetic widens the therapeutic margin in a preclinical head and neck cancer model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. V. 93. P. 892-900. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2283.
41. **Li H., Wang Y., Pazhanisamy S.K., Shao L., Batinic-Haberle I., Meng A., Zhou D.** Mn(III) meso-tetrakis-(N-ethylpyridinium-2-yl) porphyrin mitigates total body irradiation-induced long-term bone marrow suppression. *Free Radic. Biol. Med.* 2011. V. 51. P. 30-37. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.016.
42. **Jackson I.L., Zhang X., Hadley C., Rabbani Z.N., Zhang Y., Marks S., Vujaskovic Z.** Temporal expression of hypoxia-regulated genes is associated with early changes in redox status in irradiated lung. *Free Radic. Biol. Med.* 2012. V. 53. P. 337-346. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.04.014.
43. **Archambeau J.O., Tovmasyanb A., Pearlsteinc R.D., Crapod J.D., Batinic-Haberle I.** Superoxide dismutase mimic, MnTE-2-PyP5+ ameliorates acute and chronic proctitis following focal proton irradiation of the rat rectum. *Redox Biol.* 2013. V. 1. P. 599-607. DOI: 10.1016/j.redox.2013.10.002.
44. **Tovmasyan A., Carballal S., Ghazaryal R., Melikya L., Weitner T., Maia C.G.C., Reboucas J.S., Radi R., Spasojevic I., Benov L., Batinic-Haberle I.** Rational Design of Superoxide Dismutase (SOD) Mimics: The Evaluation of the Therapeutic Potential of New Cationic Mn Porphyrins with Linear and Cyclic Substituents. *Inorg. Chem.* 2014. V. 53. P. 11467-1483. DOI: 11467-83.10.1021/ic501329p.
45. **Mahmood J., Jelveh S., Zaidi A., Doctrow S., Hill R.P.** Mitigation of Radiation-Induced Lung Injury with EUK-207 and Genistein: Effects in Adolescent Rats. *Radiat. Res.* 2013. V. 179. P. 125-134. DOI: 10.1667/RR2954.1.
46. **Verrax J., Beck R., Dejeans N., Glorieux C., Sid B., Pedrosa R.C., Benites J., Vásquez D., Valderrama J.A., Calderon P.B.** Redox-active quinones and ascorbate: an innovative cancer therapy that exploits the vulnerability of cancer cells to oxidative stress. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2011. V. 11. P. 213-221. DOI: 10.2174/187152011795255902.
47. **Filograna R., Godena V.K., Sanchez-Martinez A., Ferrari E., Casella L., Beltramini M., Bubacco L., Whitworth A.J., Bisaglia M.** Superoxide Dismutase (SOD)-mimetic M40403 is Protective in Cell and Fly Models of Paraquat Toxicity implications for parkinson disease. *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. P. 9257-9267. DOI: 10.1074/jbc.M115.708057.
48. **Li C., Zhou H.-M.** The Role of Manganese Superoxide Dismutase in Inflammation Defense. *Enzyme Res.* 2011. V. 2011. P. 6. DOI: 10.4061/2011/387176.
49. **Clares M.P., Blasco S., Inclán M., Agudo L.C., Verdejo B., Soriano C., Doménech A., Latorrea J., García-España E.** Manganese (II) complexes of scorpion-like azamacrocycles as MnSOD mimics. *Chem. Commun.* 2011. V. 47. P. 5988-5990. DOI: 10.1039/c1cc10526d.
50. **Grau M., Rigodanza F., White A.J.P., Sorarù A., Carraro M., Bonchio M., Britovsek G.J.P.** Ligand tuning of single-site manganese-based catalytic antioxidants with dual superoxide dismutase and catalase activity. *Chem. Commun.* 2014. V. 50. P. 4607-4609. DOI: 10.1039/c4cc00758a.
51. **Hamal S., D'huys T., Rowley W.F., Vermeire K., Aquaro S., Frost B.J., Schols D., Bell T.W.** Metal complexes of pyridine-fused macrocyclic polyamines targeting the chemokine receptor CXCR4. *Org. Biomol. Chem.* 2015. V. 13. P. 10517-10526. DOI: 10.1039/c5ob01557j.
52. **Zampakou M., Rizeq N., Tangoulis V., Papadopoulos A.N., Perdih F., Turel I., Psomas G.** Manganese (II) Complexes with the Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug Tolfenamic Acid: Structure and Biological Perspectives. *Inorg. Chem.* 2014. V. 53. P. 2040-2052. DOI: 10.1021/ic4025487.
- in a preclinical head and neck cancer model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. V. 93. P. 892-900. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2283.

- site manganese-based catalytic antioxidants with dual superoxide dismutase and catalase activity. *Chem. Commun.* 2014. V. 50. P. 4607-4609. DOI: 10.1039/c4cc00758a.
51. **Hamal S., D'huys T., Rowley W.F., Vermeire K., Aquaro S., Frost B.J., Schols D., Bell T.W.** Metal complexes of pyridine-fused macrocyclic polyamines targeting the chemokine receptor CXCR4. *Org. Biomol. Chem.* 2015. V. 13. P. 10517-10526. DOI: 10.1039/c5ob01557j.
 52. **Zampakou M., Rizeq N., Tangoulis V., Papadopoulos A.N., Perdih F., Turel I., Psomas G.** Manganese (II) Complexes with the Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug Tolfenamic Acid: Structure and Biological Perspectives. *Inorg. Chem.* 2014. V. 53. P. 2040-2052. DOI: 10.1021/ic4025487.
 53. **Tsiliki P., Perdih F., Turel I., Psomas G.** Structure, DNA- and albumin-binding of the manganese (II) complex with the non-steroidal antiinflammatory drug niflumic acid. *Polyhedron.* 2013. V. 53. P. 215-222. DOI: 10.1016/j.poly.2013.01.049.
 54. **Zampakou M., Balala S., Perdih F., Kalogiannis S., Turel I., Psomas G.** Structure, antimicrobial activity, albumin- and DNA-binding of manganese (II)-sparfloxacinato complexes. *RSC Adv.* 2015. V. 5. P. 11861-11872. DOI: 10.1039/c4ra11682h.
 55. **Barmpa A., Frousiou O., Kalogiannis S., Perdih F., Turel I., Psomas G.** Manganese (II) complexes of the quinolone family member flumequine: Structure, antimicrobial activity and affinity for albumins and calf-thymus DNA. *Polyhedron.* 2018. V. 145. 166-175. DOI: 10.1016/j.poly.2018.02.006.
 56. **Koyama H., Nojiri H., Kawakami S., Sunagawa T., Shirasawa T., Shimizu T.** Antioxidants Improve the Phenotypes of Dilated Cardiomyopathy and Muscle Fatigue in Mitochondrial Superoxide Dismutase-Deficient Mice. *Molecules.* 2013. V. 18. P. 1383-1393. DOI: 10.3390/molecules18021383.
 57. **Hosakote Y.M., Komaravelli N., Mautemps N., Liu T., Garofalo R.P., Casola A.** Antioxidant mimetics modulate oxidative stress and cellular signaling in airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Am. J. Physiol. Lung. CellMol. Physiol.* 2012. V. 303. P. 991-1000. DOI: 10.1152/ajplung.00192.2012.
 58. **Makino N., Maeda T., Oyama J., Sasaki M., Higuchi Y., Mimori K., Shimizu T.** Antioxidant therapy attenuates myocardial telomerase activity reduction in superoxide dismutase-deficient mice. *J Mol. Cell. Cardiol.* 2011. V. 50. P. 670 -677. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.12.014.
 59. **Harato M., Huang L., Kondo F., Tsunekawa K., Feng G.G., Fan J.H., Ishikawa N., Fujiwara Y, Okada S.** Bupivacaine-induced apoptosis independently of WDR35 expression in mouse neuroblastoma Neuro2a cells. *BMCNeurosci.* 2012. V. 13. P. 149-158. DOI: 10.1186/1471-2202-13-149.
 60. **Mahato M., Dey D., Pal S., Saha S., Ghosh A., Harmsd K., Nayek H.P.** Syntheses, structures, optical properties and biological activities of bimetallic complexes. *RSCAdv.* 2014. V. 4. P. 64725-64730. DOI: 10.1039/c4ra11991f.
 61. **Shazeeba M.S., Feula G., Bogdanov A.** Liposome-encapsulated superoxide dismutase mimetic: theranostic potential of an MR detectable and neuroprotective agent. *Jr. Contrast. Media Mol. Imaging.* 2014. V. 9. P. 221-228. DOI: 10.1002/cmimi.1559.
 62. **Wang C., Li S., Shang D.J., Wang X.L., You Z.L., Li H.B.** Antihyperglycemic and neuroprotective effects of one novel Cu-Zn SOD mimetic. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. P. 4320-4324. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.05.051.
 63. **Spasojevic I., Miriyala S., Tovmasyan A., Salvemini D., Fan P., Vujaskovic Z., Batinic-Haberle I., St.Clair D.K.** Lipophilicity of Mn(III) N-alkylpyridylporphyrins dominates their accumulation within mitochondria and therefore in vivo efficacy. A mouse study. *Free Radic. Biol. Med.* 2011. V. 51. P. 98-99. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.473.
 64. **Gao F., Fish B.L., Szabo A., Doctrow S.R., Kma L., Molthen R.C., Moulder J.E., Jacobs E.R., Medhora M.** Short-Term Treatment with a SOD/Catalase Mimetic, EUK-207, Mitigates Pneumonitis and Fibrosis after Single-Dose Total-Body or Whole-Thoracic Irradiation. *Radiat. Res.* 2012. V. 178. P. 468-480. DOI: 10.1667/RR2953.1.
 65. **Mahmood J., Jelveh S., Zaidi A., Doctrow S.R., Hill R.P.** Mitigation of radiation-induced lung injury by genistein and EUK-207. *Int. J. Radiat. Biol.* 2011. V. 87. P. 889-901. DOI: 10.3109/09553002.2011.583315.

- ity of Mn(III) N-alkylpyridylporphyrins dominates their accumulation within mitochondria and therefore in vivo efficacy. A mouse study. *Free Radic. Biol. Med.* 2011. V. 51. P. 98-99. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.473.
64. **Gao F., Fish B.L., Szabo A., Doctrow S.R., Kma L., Molthen R.C., Moulder J.E., Jacobs E.R., Medhora M.** Short-Term Treatment with a SOD/Catalase Mimetic, EUK-207, Mitigates Pneumonitis and Fibrosis after Single-Dose Total-Body or Whole-Thoracic Irradiation. *Radiat. Res.* 2012. V. 178. P. 468-480. DOI: 10.1667/RR2953.1.
 65. **Mahmood J., Jelveh S., Zaidi A., Doctrow S.R., Hill R.P.** Mitigation of radiation-induced lung injury by genistein and EUK-207. *Int. J. Radiat. Biol.* 2011. V. 87. P. 889-901. DOI: 10.3109/09553002.2011.583315.
 66. **Phill R., Zaidi A., Mahmood J., Jelveh S.** Investigations into the role of inflammation in normal tissue response to irradiation. *Radiother. Oncol.* 2011. V. 101. P. 73-79. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.017.
 67. **Thomas R., Sharifi N.** SOD mimetics: a novel class of androgen receptor inhibitors that suppresses castration-resistant growth of prostate cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2012. V. 11. P. 87-97. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-11-0540.
 68. **Little J.W., Cuzzocrea S., Bryant L., Esposito E., Doyle T., Rausaria S., Neumann W.L., Salvemini D.** Spinal mitochondrial-derived peroxynitrite enhances neuroimmune activation during morphine hyperalgesia and antinociceptive tolerance. *Pain.* 2013. V. 154. P. 978-986. DOI: 10.1016/j.pain.2013.02.018.
 69. **Плисс Е., Сень В., Тихонов И.** Нитроксильные радикалы в химических и биохимических процессах. Москва: Изд-во LAPLAMBERT Academic Publishing. 2013. С. 55.
 70. **Нуретдинов И.А., Губская В.П., Сняшин О.Г.** Новые производные фуллеренов, синтез, свойства и применение. *Журн. Казан. технол. ун-та.* 2012. Вып. 15(23). С. 52-54.
 71. **Орлова М.А., Трофимова Т.П., Орлов А.П., Шаталов О.А., Наполов Ю.К., Свистунов А.А., Чехонин В.П.** Противоопухолевая активность производных фуллерена и возможности их использования для адресной доставки лекарств. *Онкогематология.* 2013. Вып. 2. С. 83-89. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-2-83-92.
 72. **Gubskaya V.P., Berezhnaya L.Sh., Gubaidullin A.T., Faingold I.I., Kotelnikova R.A., Konvalova N.P., Morozov V.I., Litvinov I.A., Nuretdinov I.A.** Synthesis, structure and biological activity of nitroxide malonate methanofullerenes. *Org. Biomol. Chem.* 2007. V. 5. P. 976-981. DOI: 10.1039/B617892H.
 73. **Low I.C., Loh T., Huang Y., Virshup D.M., Pervaiz S.** Ser70 phosphorylation of Bcl-2 by selective tyrosine nitration of PP2A-B56 δ stabilizes its antiapoptotic activity. *Blood.* 2014. V. 124. P. 2223-2234. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563296.
 74. **Abbas K., Babic N., Peyrot F.** Use of spin traps to detect superoxide production in living cells by electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy. *Methods.* 2016. V. 109. P. 31-43. DOI: 10.1016/j.ymeth.2016.05.001.
 75. **Tikhonov I.V., Sen' V.D., Borodin L.I., Pliss E.M., Golubev V.A., Rusakov A.I.** Effect of the structure of nitroxyl radicals on the kinetics of their acid-catalyzed disproportionation. *J. Phys. Org. Chem.* 2014. V. 27(2). P. 114-120. DOI: 10.1002/poc.3247.
 76. **Sen' V.D., Tikhonov I.V., Borodin L.I., Pliss E.M., Golubev V.A., Syroeshkin M.A., Rusakov A.I.** Kinetics and thermodynamics of reversible disproportionation – comproportionation in redox triad oxoammonium cations – nitroxyl radicals – hydroxylamines. *J. Phys. Org. Chem.* 2015. V. 28(1). P. 17-24. DOI: 10.1002/poc.3392.
 66. **Phill R., Zaidi A., Mahmood J., Jelveh S.** Investigations into the role of inflammation in normal tissue response to irradiation. *Radiother. Oncol.* 2011. V. 101. P. 73-79. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.017.
 67. **Thomas R., Sharifi N.** SOD mimetics: a novel class of androgen receptor inhibitors that suppresses castration-resistant growth of prostate cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2012. V. 11. P. 87-97. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-11-0540.
 68. **Little J.W., Cuzzocrea S., Bryant L., Esposito E., Doyle T., Rausaria S., Neumann W.L., Salvemini D.** Spinal mitochondrial-derived peroxynitrite enhances neuroimmune activation during morphine hyperalgesia and antinociceptive tolerance. *Pain.* 2013. V. 154. P. 978-986. DOI: 10.1016/j.pain.2013.02.018.
 69. **Плисс Е., Сень В., Тихонов И.** In the book. Nitroxide radicals in chemical and biochemical processes. M.: Publishing house LAPLAMBERT Academic Publishing. 2013. P. 55 (in Russian).
 70. **Nuretdinov I.A., Gubskaya V.P., Sinyashin O.G.** New derivatives of fullerenes, synthesis, properties and applications. *Zhurn. Kazan. Tekhnol. Un-ta.* 2012. V. 15 (23). P. 52-54 (in Russian).
 71. **Orlova M.A., Trofimova T.P., Orlov A.P., Shatalov O.A., Napolov Yu.K., Svistunov A.A., Chekhonin V.P.** Antitumor activity of fullerene derivatives and the possibility of their use for targeted drug delivery. *Onkogematolog.* 2013. V. 2. P. 83-89 (in Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-2-83-92.
 72. **Gubskaya V.P., Berezhnaya L.Sh., Gubaidullin A.T., Faingold I.I., Kotelnikova R.A., Konvalova N.P., Morozov V.I., Litvinov I.A., Nuretdinov I.A.** Synthesis, structure and biological activity of nitroxide malonate methanofullerenes. *Org. Biomol. Chem.* 2007. V. 5. P. 976-981. DOI: 10.1039/B617892H.
 73. **Low I.C., Loh T., Huang Y., Virshup D.M., Pervaiz S.** Ser70 phosphorylation of Bcl-2 by selective tyrosine nitration of PP2A-B56 δ stabilizes its antiapoptotic activity. *Blood.* 2014. V. 124. P. 2223-2234. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563296.
 74. **Abbas K., Babic N., Peyrot F.** Use of spin traps to detect superoxide production in living cells by electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy. *Methods.* 2016. V. 109. P. 31-43. DOI: 10.1016/j.ymeth.2016.05.001.
 75. **Tikhonov I.V., Sen' V.D., Borodin L.I., Pliss E.M., Golubev V.A., Rusakov A.I.** Effect of the structure of nitroxyl radicals on the kinetics of their acid-catalyzed disproportionation. *J. Phys. Org. Chem.* 2014. V. 27(2). P. 114-120. DOI: 10.1002/poc.3247.
 76. **Sen' V.D., Tikhonov I.V., Borodin L.I., Pliss E.M., Golubev V.A., Syroeshkin M.A., Rusakov A.I.** Kinetics and thermodynamics of reversible disproportionation – comproportionation in redox triad oxoammonium cations – nitroxyl radicals – hydroxylamines. *J. Phys. Org. Chem.* 2015. V. 28(1). P. 17-24. DOI: 10.1002/poc.3392.
 77. **Piotrovsky L.B., Kiselev O.I.** Fullerenes in biology. SPb.: Publishing house Rostock. 2006. P. 49 (in Russian).
 78. **Melnikova N.B., Korobko V.M., Gulenova M.V., Fazleeva G.M., Kochetkov E.N., Poddelsky A.L., Nuretdinov I.A.** Nitroxide malonate methanofullerene as biomimetic model of interaction of nitroxide species with antioxidants. *Colloids&Surf. B Biointerfaces.* 2015. V. 136. P. 314-322. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.09.026.

77. **Пиотровский Л.Б., Киселев О.И.** Фуллерены в биологии. СПб.: Изд-во Росток. 2006. С. 49.
78. **Melnikova N.B., Korobko V.M., Gulenova M.V., Fazleeva G.M., Kochetkov E.N., Poddelsky A.I., Nuretdinov I.A.** Nitroxide malonate methanofullerene as biomimetic model of interaction of nitroxide species with antioxidants. *Colloids&Surf. B Biointerfaces*. 2015. V. 136. P. 314-322. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.09.026.
79. **Dryhurst G., Kadish K.M., Scheller F., Renneberg R.** In Biological electrochemistry. New York: Academic Press. 1982. P. 122.
80. **Tovmasyan A.G., Rajic Z., Spasojevic I., Reboucas J.S., Chen X., Salvemini D., Sheng H., Warner D.S., Benov L., Batinic-Haberle I.** Methoxy-derivatization of alkyl chains increases the in vivo efficacy of cationic Mn porphyrins. Synthesis, characterization, SOD-like activity, and SOD-deficient E. coli study of meta Mn(III) N-methoxyalkylpyridylporphyrins. *Dalton Trans.* 2011. V. 40. P. 4111-4121. DOI: 10.1039/c0dt01321h.
81. **Bal R., Türk G., Tuzcu M., Yilmaz O., Ozercan I., Kuloglu T., Gür S., Nedzvetsky V.S., Tykhomyrov A.A., Andrievsky G.V., Baydas G.M.** Protective effects of nanostructures of hydrated C60 fullerene on reproductive function in streptozotocin-diabetic male rats. *Toxicology*. 2011. V. 282. P. 69-81. DOI: 10.1016/j.tox.2010.12.003.
82. **Safaei E., Hajikhanmirzaei L., Karimi B., Wojtczak A., Cotič P., Lee Y.** TEMPO-mediated Aerobic Oxidation of Alcohols using Copper(II) Complex of Bis(phenol) di-amine Ligand as Biomimetic model for Galactose oxidase Enzyme. *Polyhedron*. 2015. V. 106. P. 153-162. DOI: 10.1016/j.poly.2015.11.003.
83. **Stanley J.L., Andersson I.J., Hirt C.J., Moore L., Dilworth M.R., Chade A.R., Sibley C.P., Davidge S.T., Baker P.N.** Effect of the Anti-Oxidant Tempol on Fetal Growth in a Mouse Model of Fetal Growth Restriction. *Biol. Reprod.* 2012. V. 87. P. 1-8. DOI: 10.1095/biolreprod.111.096198.
84. **Brilhante Wolle C.F., de Aguiar Zollmann L., Etges A., Vitalis G.S., Leite C.E., Campos M.M.** Effects of the Antioxidant Agent Tempol on Periapical Lesions in Rats with Doxorubicin-induced Cardiomyopathy. *J. Endod.* 2012. V. 38. P. 191-195. DOI: 10.1016/j.joen.2011.11.007.
85. **Fujisaki K., Tsuruya K., Yamato M., Toyonaga J., Noguchi H., Nakano T., Taniguchi M., Tokumoto M., Hirakata H., Kitazono T.** Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice: neuroprotective effect of Tempol. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. V. 29. P. 529-538. DOI: 10.1093/ndt/gft327.
86. **Harris N.R., Yadav A.S.** Effect of Tempol on Diabetes-Induced Decreases in Retinal Blood Flow in the Mouse. *Curr. Eye Res.* 2011. V. 36. P. 456-461. DOI: 10.3109/02713683.2011.556300.
87. **Omar Mohafez M.M., Taye A., Abouziad M.M.** Tempol ameliorates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats: role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2013. V. 386. P. 1071 - 1080. DOI: 10.1007/s00210-013-0904-x.
88. **Du K., Farhood A., Jaeschke H.** Mitochondria-targeted antioxidant Mito-Tempo protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Arch. Toxicol.* 2017. V. 91(2). P. 761-773. DOI: 10.1007/s00204-016-1692-0.
89. **Геннис Р.** Биомембраны. Молекулярная структура и функции. Москва: Мир. 1997. С. 624.
90. **Ердакова В.П.** Теоретические и практические основы конструирования современных космецевтических средств, обладающих трансдермальной активностью. Бийск: Изд-во АГТУ им. И.И. Ползунова. 2008. С. 326.
79. **Dryhurst G., Kadish K.M., Scheller F., Renneberg R.** In Biological electrochemistry. New York: Academic Press. 1982. P. 122.
80. **Tovmasyan A.G., Rajic Z., Spasojevic I., Reboucas J.S., Chen X., Salvemini D., Sheng H., Warner D.S., Benov L., Batinic-Haberle I.** Methoxy-derivatization of alkyl chains increases the in vivo efficacy of cationic Mn porphyrins. Synthesis, characterization, SOD-like activity, and SOD-deficient E. coli study of meta Mn(III) N-methoxyalkylpyridylporphyrins. *Dalton Trans.* 2011. V. 40. P. 4111-4121. DOI: 10.1039/c0dt01321h.
81. **Bal R., Türk G., Tuzcu M., Yilmaz O., Ozercan I., Kuloglu T., Gür S., Nedzvetsky V.S., Tykhomyrov A.A., Andrievsky G.V., Baydas G.M.** Protective effects of nanostructures of hydrated C60 fullerene on reproductive function in streptozotocin-diabetic male rats. *Toxicology*. 2011. V. 282. P. 69-81. DOI: 10.1016/j.tox.2010.12.003.
82. **Safaei E., Hajikhanmirzaei L., Karimi B., Wojtczak A., Cotič P., Lee Y.** TEMPO-mediated Aerobic Oxidation of Alcohols using Copper(II) Complex of Bis(phenol) di-amine Ligand as Biomimetic model for Galactose oxidase Enzyme. *Polyhedron*. 2015. V. 106. P. 153-162. DOI: 10.1016/j.poly.2015.11.003.
83. **Stanley J.L., Andersson I.J., Hirt C.J., Moore L., Dilworth M.R., Chade A.R., Sibley C.P., Davidge S.T., Baker P.N.** Effect of the Anti-Oxidant Tempol on Fetal Growth in a Mouse Model of Fetal Growth Restriction. *Biol. Reprod.* 2012. V. 87. P. 1-8. DOI: 10.1095/biolreprod.111.096198.
84. **Brilhante Wolle C.F., de Aguiar Zollmann L., Etges A., Vitalis G.S., Leite C.E., Campos M.M.** Effects of the Antioxidant Agent Tempol on Periapical Lesions in Rats with Doxorubicin-induced Cardiomyopathy. *J. Endod.* 2012. V. 38. P. 191-195. DOI: 10.1016/j.joen.2011.11.007.
85. **Fujisaki K., Tsuruya K., Yamato M., Toyonaga J., Noguchi H., Nakano T., Taniguchi M., Tokumoto M., Hirakata H., Kitazono T.** Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice: neuroprotective effect of Tempol. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. V. 29. P. 529-538. DOI: 10.1093/ndt/gft327.
86. **Harris N.R., Yadav A.S.** Effect of Tempol on Diabetes-Induced Decreases in Retinal Blood Flow in the Mouse. *Curr. Eye Res.* 2011. V. 36. P. 456-461. DOI: 10.3109/02713683.2011.556300.
87. **Omar Mohafez M.M., Taye A., Abouziad M.M.** Tempol ameliorates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats: role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2013. V. 386. P. 1071 - 1080. DOI: 10.1007/s00210-013-0904-x.
88. **Du K., Farhood A., Jaeschke H.** Mitochondria-targeted antioxidant Mito-Tempo protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Arch. Toxicol.* 2017. V. 91(2). P. 761-773. DOI: 10.1007/s00204-016-1692-0.
89. **Gennes R.** Biomembranes. Molecular structure and functions. M.: Mir. 1997. P. 624 (in Russian).
90. **Erdakova V.P.** Theoretical and practical principles of designing modern cosmeceuticals with transdermal activity. Bysk: Publishing house ASTU. I.I. Polzunova. 2008. P. 326 (in Russian).
91. **Shchipunov Y.A.** Self-organising structures of lecithin. *Russ. Chem. Rev.* 1997. N 66(4). P. 301-322. DOI: 10.1070/RC1997v066n04ABEH000253.
92. **Perhirin A., Kraffe E., Marty Y., Quentel F., Elies P., Gloaguen F.** Electrochemistry of cytochrome c immobilized on cardiolipin-modified electrodes: A probe for protein-lipid interactions. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1830. P. 2798-2803. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.12.009.
93. **Krapf L., Dezi M., Reichstein W., Köhler J., Oellerich S.** AFM characterization of spin-coated multilayered dry lipid

91. **Щипунов Ю.А.** Самоорганизующиеся структуры лецитина. *Усп. химии*. 1997. Вып. 66(4). С. 328-352. DOI: 10.1070/RC1997v066n04ABEH000253.
92. **Perhirin A., Kraffe E., Marty Y., Quentel F., Elies P., Gloaguen F.** Electrochemistry of cytochrome c immobilized on cardiolipin-modified electrodes: A probe for protein–lipid interactions. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1830. P. 2798-2803. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.12.009.
93. **Krapf L., Dezi M., Reichstein W., Köhler J., Oellerich S.** AFM characterization of spin-coated multilayered dry lipid films prepared from aqueous vesicle suspensions. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2011. V. 82. P. 25-32. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2010.08.006.
94. **Dols-Perez A., Fumagalli L., Gomila G.** Structural and nanomechanical effects of cholesterol in binary and ternary spin-coated single lipid bilayers in dry conditions. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2014. V. 116. P. 295-302. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.12.049.
95. **Lee M.-T., Lee I.-C., Tsai S.-W., Chen C.-H., Wu M.-H., Juang Y.-J.** Spin coating of polymer solution on polydimethylsiloxane mold for fabrication of microneedle patch. *J. Taiwan Inst Chem. Eng.* 2017. V. 70. P. 42-48. DOI: 10.1016/j.jtice.2016.10.032.
96. **Лисичкин Г.В.** Химия привитых поверхностных соединений. М.: Изд-во «Физматлит». 2003. С. 592.
97. **Slekiene N., Ramanauskaite L., Snitka V.** Surface enhanced Raman spectroscopy of self-assembled layers of lipid molecules on nanostructured Au and Ag substrates. *Chem. Phys. Lipids*. 2017. V. 203. P. 12-18. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2017.01.001.
98. **Sarkar S., Chakraborty S., Roy S.** Phase diagram of self-assembled sophorolipid morphologies from mesoscale simulations. *J. Mol. Liq.* 2018. V. 254. P. 198-207. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.01.092.
99. **Zhou L., Cheng M., Fang J., Peng J.** Self-assembling morphologies in a 1D model of two-inclusion-containing lipid membranes. *Physica A*. 2016. V. 456. P. 31-37. DOI: 10.1016/j.physa.2016.03.005.
100. **Hakamada M., Kato N., Mabuchi M.** Electrical resistivity of nanoporous gold modified with thiol self-assembled monolayers. *Appl. Surf. Sci.* 2016. V. 387. P. 1088-1092. DOI: 10.1016/j.apsusc.2016.07.059.
101. **Uddin M.J., Hossain M.K., Qarony W., Hossain M.I., Mia M.N.H., Hossen S.** Time and pressure dependent deformation of microcontact printed channels fabricated using self-assembled monolayers of alkanethiol on gold. *JSAMD*. 2017. V. 3. P. 385-391. DOI: 10.1016/j.jsamd.2017.07.008.
102. **Kolodziej A., Fernandez-Trillo F., Rodriguez P.** Determining the parameters governing the electrochemical stability of thiols and disulfides self-assembled monolayer on gold electrodes in physiological medium. *J. Electroanal. Chem.* 2018. V. 189. P. 51-57. DOI: 10.1016/j.jelechem.2017.07.039.
103. **Petty M.C.** Langmuir – Blodgett Film. Cambridge: Cambridge University Press. 1996. P. 234.
104. **Morita S., Mine D., Ishida Y.** Effect of saturation in phospholipid/fatty acid monolayers on interaction with amyloid β peptide. *J. Biosci. Bioeng.* 2018. V. 125. P. 457-463. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2017.10.018.
105. **Das K., Kundu S.** Subphase pH induced monolayer to multilayer collapse of fatty acid Salt Langmuir monolayer at lower surface pressure. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2016. V. 492. P. 54-61. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2015.12.016.
106. **Fidalgo Rodríguez J.L., Dynarowicz-Latka P., Miñones Conden J.** Structure of unsaturated fatty acids in 2D system. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2017. V. 158. P. 634-642. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.016.
107. **Voicescu M., Hellwig P., Meghea A.** Antioxidant activity of phytoestrogen type isoflavones in biomimetic environments. *New J. Chem.* 2016. V. 40. P. 606-612. DOI: 10.1039/c5nj01568e.
108. **Hentrich D., Brezesinski G., Kübel C., Bruns M., Taubert A.** Cholesteryl hemisuccinate monolayers efficiently control calcium phosphate nucleation and growth. *Cryst. Growth Des.* 2017. V. 17(11). P. 5764-5774. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00753.
94. **Dols-Perez A., Fumagalli L., Gomila G.** Structural and nanomechanical effects of cholesterol in binary and ternary spin-coated single lipid bilayers in dry conditions. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2014. V. 116. P. 295-302. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.12.049.
95. **Lee M.-T., Lee I.-C., Tsai S.-W., Chen C.-H., Wu M.-H., Juang Y.-J.** Spin coating of polymer solution on polydimethylsiloxane mold for fabrication of microneedle patch. *J. Taiwan Inst Chem. Eng.* 2017. V. 70. P. 42-48. DOI: 10.1016/j.jtice.2016.10.032.
96. **Lisichkin G.V.** Chemistry of grafted surface compounds. M.: Publishing house "Fizmatlit". 2003. P. 592 (in Russian).
97. **Slekiene N., Ramanauskaite L., Snitka V.** Surface enhanced Raman spectroscopy of self-assembled layers of lipid molecules on nanostructured Au and Ag substrates. *Chem. Phys. Lipids*. 2017. V. 203. P. 12-18. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2017.01.001.
98. **Sarkar S., Chakraborty S., Roy S.** Phase diagram of self-assembled sophorolipid morphologies from mesoscale simulations. *J. Mol. Liq.* 2018. V. 254. P. 198-207. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.01.092.
99. **Zhou L., Cheng M., Fang J., Peng J.** Self-assembling morphologies in a 1D model of two-inclusion-containing lipid membranes. *Physica A*. 2016. V. 456. P. 31-37. DOI: 10.1016/j.physa.2016.03.005.
100. **Hakamada M., Kato N., Mabuchi M.** Electrical resistivity of nanoporous gold modified with thiol self-assembled monolayers. *Appl. Surf. Sci.* 2016. V. 387. P. 1088-1092. DOI: 10.1016/j.apsusc.2016.07.059.
101. **Uddin M.J., Hossain M.K., Qarony W., Hossain M.I., Mia M.N.H., Hossen S.** Time and pressure dependent deformation of microcontact printed channels fabricated using self-assembled monolayers of alkanethiol on gold. *JSAMD*. 2017. V. 3. P. 385-391. DOI: 10.1016/j.jsamd.2017.07.008.
102. **Kolodziej A., Fernandez-Trillo F., Rodriguez P.** Determining the parameters governing the electrochemical stability of thiols and disulfides self-assembled monolayer on gold electrodes in physiological medium. *J. Electroanal. Chem.* 2018. V. 189. P. 51-57. DOI: 10.1016/j.jelechem.2017.07.039.
103. **Petty M.C.** Langmuir – Blodgett Film. Cambridge: Cambridge University Press. 1996. P. 234.
104. **Morita S., Mine D., Ishida Y.** Effect of saturation in phospholipid/fatty acid monolayers on interaction with amyloid β peptide. *J. Biosci. Bioeng.* 2018. V. 125. P. 457-463. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2017.10.018.
105. **Das K., Kundu S.** Subphase pH induced monolayer to multilayer collapse of fatty acid Salt Langmuir monolayer at lower surface pressure. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2016. V. 492. P. 54-61. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2015.12.016.
106. **Fidalgo Rodríguez J.L., Dynarowicz-Latka P., Miñones Conden J.** Structure of unsaturated fatty acids in 2D system. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2017. V. 158. P. 634-642. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.016.
107. **Voicescu M., Hellwig P., Meghea A.** Antioxidant activity of phytoestrogen type isoflavones in biomimetic environments. *New J. Chem.* 2016. V. 40. P. 606-612. DOI: 10.1039/c5nj01568e.
108. **Hentrich D., Brezesinski G., Kübel C., Bruns M., Taubert A.** Cholesteryl hemisuccinate monolayers efficiently control calcium phosphate nucleation and growth. *Cryst. Growth Des.* 2017. V. 17(11). P. 5764-5774. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00753.

- Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2017. V. 158. P. 634-642. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.016.
107. **Voicescu M., Hellwig P., Meghea A.** Antioxidant activity of phytoestrogen type isoflavones in biomimetic environments. *New J. Chem.* 2016. V. 40. P. 606-612. DOI: 10.1039/c5nj01568e.
 108. **Hentrich D., Brezesinski G., Kübel C., Bruns M., Taubert A.** Cholesteryl hemisuccinate monolayers efficiently control calcium phosphate nucleation and growth. *Cryst. Growth Des.* 2017. V. 17(11). P. 5764-5774. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00753.
 109. **Uysal A., Stripe B., Lin B., Meron M., Dutta P.** Assembly of Amorphous Clusters under Floating Monolayers: A Comparison of in Situ and ex Situ Techniques. *Langmuir*. 2013. V. 29(47). P. 14361-14368. DOI: 10.1021/la402682r.
 110. **Xue Z., Hu B., Dai S., Jiang X., Wu S., Du Z.** Crystallization and self-assembly of calcium carbonate under albumin Langmuir monolayers. *Mater. Chem. Phys.* 2011. V. 129(1). P. 315-321. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2011.04.009.
 111. **Mahato M.** Biom mineralized Nanocrystal of Calcium Carbonate in Protein Langmuir Blodgett Monolayer. *Mater Today Chem.* 2017. V. 4(4). P. 5682-5686. DOI: 10.1016/j.matpr.2017.06.030.
 112. **Stefaniu C., Brezesinski G., Möhwald H.** Langmuir monolayers as models to study processes at membrane surfaces. *Adv. & Colloid Interface Sci.* 2014. V. 208. P. 197-213. Doi: 10.1016/j.cis.2014.02.013.
 113. **Chen Y., Sun R., Wang B.** Monolayer behavior of binary systems of betulinic acid and cardiolipin: Thermodynamic analyses of Langmuir monolayers and AFM study of Langmuir-Blodgett monolayers. *J. Colloid. Interface Sci.* 2011. V. 353. P. 294-300. Doi: 10.1016/j.jcis.2010.09.019.
 114. **Li J., Sun R., Hao C., He G., Zhang L., Wang J.** The behavior of the adsorption of cytochrome C on lipid monolayers: A study by the Langmuir-Blodgett technique and theoretical analysis. *Biophys. Chem.* 2015. V. 205. P. 33-40. DOI: 10.1016/j.bpc.2015.05.008.
 115. **Broniatowski M., Flainski M., Zieba K., Miskowiec P.** Langmuir monolayers studies of the interaction of monoamphiphilic pentacyclic triterpenes with anionic mitochondrial and bacterial membrane phospholipids. Searching for the most active terpene. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1838. P. 2460-2472. DOI: 10.1016/j.bbamem.2014.05.009.
 116. **Broniatowski M., Flainski M., Wydro P.** Type pentacyclic triterpenes in Langmuir monolayers: a synchrotron radiation scattering study. *Langmuir*. 2012. V. 28. P. 5201-5210. DOI: 10.1021/la300024f.
 117. **Ahmed I., Dildar L., Haque A., Patra P., Mukhopadhyaya M.** Chitosan-fatty acid interaction mediated growth of Langmuir monolayer and Langmuir-Blodgett films. *J. Colloid Interface Sci.* 2018. V. 514. P. 433-442. DOI: 10.1016/j.jcis.2017.12.037.
 118. **Dey B., Debnath P., Bhattacharjee D., Majumdar S., Hussain S.A.** Study of an imidazole derivative mixed with fatty acid at air-water interface and in ultrathin films. *Mater. Today Chem.* 2018. V. 5. P. 2287-2294. DOI: 10.1016/j.matpr.2017.09.231.
 119. **Lykakis I.N., Ferreri C., Chatgililoglu C.** Biomimetic chemistry on the protection of cis phospholipid from the thyl radical isomerization by common antioxidants. *Arkivoc.* 2015. V. 3. P. 140-153. DOI: 10.3998/ark.5550190.p008.984.
 120. **Tachikawa S., El-Zaria M.E., Inomata R., Sato S., Nakamura H.** Synthesis of protoporphyrin-lipids and biological evaluation of micelles and liposomes. *Bioorg. Med. Chem.* 2014. V. 22(17). P. 4745-4751. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.07.003.
 121. **Desmarchelier C., Rosilio V., Chapron D., Makky A., Prévéraud D.P., Devillard E., Legrand-Defretin V., Borel P.** Molecular interactions governing the incorporation of cholecalciferol and retinyl-palmitate in mixed taurocholate-lipid micelles. *Food Chemistry.* 2018. V. 250. P. 221-229. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.01.063.
 122. **Yao M., McClements D.J., Zhao F., Craig R. W., Xiao H.** Controlling the gastrointestinal fate of nutraceutical and pharmaceutical-enriched lipid nanoparticles: From mixed

- P. Molecular interactions governing the incorporation of cholecalciferol and retinyl-palmitate in mixed taurocholate-lipid micelles. *Food Chemistry*. 2018. V. 250. P. 221-229. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.01.063.
122. Yao M., McClements D.J., Zhao F., Craig R. W., Xiao H. Controlling the gastrointestinal fate of nutraceutical and pharmaceutical-enriched lipid nanoparticles: From mixed micelles to chylomicrons. *NanoImpact*. 2017. V. 5. P. 13-21. DOI: 10.1016/j.impact.2016.12.001.
123. Abbott B.M., Lee J., Mohn Mary E.S., Kenneth M.B., Overly R., Breen J.J. Probing the extended lipid anchorage with cytochrome c and liposomes containing diacylphosphatidylglycerol lipids. *Biochim. Biophys. Acta*. 2018. V. 1860(5). P. 1187-1192. DOI: 10.1016/j.bbamem.2018.02.011.
124. Hatahet T., Morille M., Hommoss A., Devoisselle J.M., Müller R.H., Bégu S. Liposomes, lipid nanocapsules and smart Crystals: A comparative study for an effective quercetin delivery to the skin. *Int. J. Pharm.* 2018. V. 542(1). P. 176-185. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.03.019.
125. Sen S., Paul B.K., Guchhait N. Differential interaction behaviors of an alkaloid drug with DMPG liposome membrane as a function of the phase state of the lipid: Nonionic surfactant-induced solubilization of the lipid. *J. Mol. Liq.* 2018. V. 252. P. 416-427. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.12.152.
126. Mohsin M.A., Banica F.-G., Oshi T., Hianik T. Electrochemical Impedance Spectroscopy for Assessing the Recognition of Cytochrome c by Immobilized Calixarenes. *Electroanalysis*. 2011. V. 23. P. 1229-1335. DOI: 10.1002/elan.201000686.
127. Chen Y., Xiao J.W., Wang Z.N., Yang S.H. Observation of an amorphous calcium carbonate precursor on a stearic acid monolayer formed during the Biomimetic Mineralization of CaCO₃. *Langmuir*. 2009. V. 25. P. 1054-1059. DOI: 10.1021/la8029424.
- micelles to chylomicrons. *NanoImpact*. 2017. V. 5. P. 13-21. DOI: 10.1016/j.impact.2016.12.001.
123. Abbott B.M., Lee J., Mohn Mary E.S., Kenneth M.B., Overly R., Breen J.J. Probing the extended lipid anchorage with cytochrome c and liposomes containing diacylphosphatidylglycerol lipids. *Biochim. Biophys. Acta*. 2018. V. 1860(5). P. 1187-1192. DOI: 10.1016/j.bbamem.2018.02.011.
124. Hatahet T., Morille M., Hommoss A., Devoisselle J.M., Müller R.H., Bégu S. Liposomes, lipid nanocapsules and smart Crystals: A comparative study for an effective quercetin delivery to the skin. *Int. J. Pharm.* 2018. V. 542(1). P. 176-185. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.03.019.
125. Sen S., Paul B.K., Guchhait N. Differential interaction behaviors of an alkaloid drug with DMPG liposome membrane as a function of the phase state of the lipid: Nonionic surfactant-induced solubilization of the lipid. *J. Mol. Liq.* 2018. V. 252. P. 416-427. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.12.152.
126. Mohsin M.A., Banica F.-G., Oshi T., Hianik T. Electrochemical Impedance Spectroscopy for Assessing the Recognition of Cytochrome c by Immobilized Calixarenes. *Electroanalysis*. 2011. V. 23. P. 1229-1335. DOI: 10.1002/elan.201000686.
127. Chen Y., Xiao J.W., Wang Z.N., Yang S.H. Observation of an amorphous calcium carbonate precursor on a stearic acid monolayer formed during the Biomimetic Mineralization of CaCO₃. *Langmuir*. 2009. V. 25. P. 1054-1059. DOI: 10.1021/la8029424.

Поступила в редакцию 18.10.2018
Принята к опубликованию 15.07.2019

Received 18.10.2018
Accepted 15.07.2019