

Р.М. СМОЛЯКОВА, В.И. ПРОХОРОВА, В.В. ЖАРКОВ, СВ. ЛАППО
ОЦЕНКА СВЯЗЫВАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ И ТРАНСПОРТНОЙ
ФУНКЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Беларусь

У больных раком легкого выявлены локальные нарушения структурно-динамического состояния и связывающей способности сывороточного альбумина, которые характеризуются повышением удельной емкости 1-го центра связывания и снижением емкости N-го центра, уменьшением внутримолекулярных объемов с увеличением полярности и микровязкости, падением конформационной подвижности и связывающей способности. Прогрессирование опухолевого процесса и развитие осложнений усугубляют степень конформационных нарушений структуры и функции сывороточного белка. Степень тяжести состояния больных раком легкого коррелирует со степенью нарушения связывающей способности и транспортной функции сывороточного альбумина.

Возникновение и рост злокачественной опухоли оказывает системное воздействие на организм-опухоленоситель, которое характеризуется деспециализацией органов и тканей, нарушениями липидного, белкового, углеводного обмена, что приводит к повышенному содержанию в организме продуктов незавершенного метаболизма, активированных ферментов, компонентов деградациии нормальных тканевых структур, обладающих антигенными свойствами. Комплекс метаболических нарушений и неспецифических клинических проявлений, которые сопровождают развитие злокачественного новообразования, можно характеризовать как синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) онкологических больных. В зависимости от локализации и степени распространенности опухолевого процесса, токсические проявления отмечаются у 70-80% онкологических больных [2, 3].

Токсемический синдром вызывает ухудшение общего состояния больных, затрудняет проведение в полном объеме специальных методов лечения и в значительной степени определяет прогноз заболевания. В связи с этим становится очевидным, что успех лечения пациентов со злокачественными новообразованиями зависит не только от эффективности проти^воопухолевой терапии, но и от своевременной коррекции возникающих осложнений. Поэтому в комплексном лечении онкологических больных важное место занимает оценка выраженности СЭИ и инфузионно-детоксикационная терапия, включающая в себя инфузионную терапию, методы неактивной (УФОК, энтеросорбция) и активной (гемодиализ, плазмасорбция, лечебный плазма- и цитаферез) экстракорпоральной детоксикации.

Основными системами связывания и транспорта веществ различной химической природы в организме являются плазменные белки, форменные элементы крови, иммунные антитела, буферные системы. Сывороточный альбумин (САЧ) является одной из основных внеклеточных транспортных систем организма, связывает с высоким сродством на своей поверхности высокотоксичные гидрофобные соединения и препятствует генерализации процесса интоксикации. Нарушение структурной организации и функциональной активности САЧ приводит к изменению объема транспорта различных метаболитов и, в первую очередь, жирных кислот, что является важным звеном перестройки энергетического метаболизма при росте злокачественной опухоли [5, 7, 13, 19]. Количественное определение связывающей способности и функциональной активности САЧ является эффективным показателем степени выраженности СЭИ и назначения корригирующей детоксикационной терапии. Целью исследования явилась оценка связывающей способности и транспортной функции сывороточного альбумина у больных раком легкого.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные о 88 больных с впервые установленным диагнозом рака легкого (РЛ) I-IV стадии. Диагноз РЛ был поставлен на основании клиникорентгенологических, эндоскопических методов исследования с обязательной морфологической верификацией. В группе больных РЛ у 22 пациентов выявлен мелкоклеточный рак (МРЛ), у 66 - немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). У пациентов с НМРЛ преобладающей морфологической формой опухоли был плоскоклеточный рак (71,2%).

Анализ распределения контингента больных РЛ показал, что к моменту лечения I ст. имели 18 (20,5%) пациентов, II ст. - 16 (18,52%), III "А" ст. - 25 (28,4%), III "В" ст. - 14 (15,9%), IV ст. - 15 (17%).

Средний возраст больных РЛ составил $58,4 \pm 0,6$ лет.

Из 44 радикально прооперированных больных РЛ у 13 (29,35%) произведена лобэктомия, у 31 (70,5%) - пульмонэктомия, пробная торакотомия выполнена 3 больным. Из обследованных 88 больных 27 (30,7%) пациентов с РЛ имели осложнения основного заболевания или специального лечения: плеврит - у 5 (18,5%), ателектаз с нагноением - у 6 (22,2%), пневмония - у 5 (18,5%), микросвищ культуры бронха - у 3 (11,1%), синдром сдавления верхней полой вены - у 1 (3,7%), тромбоэмболия легочной артерии - у 1 (3,7%), осумкованный гидропневмоторакс - у 1 (3,7%), эзофагит - у 1 (3,7%), почечно-печеночная недостаточность - у 1 (3,7%), сердечно-легочная недостаточность - у 1 (3,7%), паранеопластическая энцефалопатия I ст. - у 2 (7,5%).

Группу сравнения составили 50 клинически здоровых лиц.

Методом зондовой электронной пармагнитно-резонансной (ЭПР) спектроскопии исследованы отдельные физико-химические параметры конформационно-динамического состояния и транспортной функции САЧ: удельная емкость (C_1) 1-го и II-го (C_2) центров связывания, внутримолекулярные объемы (V_1) 1-го и II-го (V_2) центров, величина упорядоченности (S), конформационная подвижность (ширина центральной - ШЦД₁ высокополевой - ШВЛ₁ низкополевой - ШНЛ₁ спектральных линий) в 1-м и II-м (ШЦД₂, ШВЛ₂, ШНЛ₂) центрах, интегральный ЭПР- параметр альфа (ЭПР- α). Метод определения и расчета параметров спектров ЭПР нитроксильных зондов, иммобилизованных в центрах связывания САЧ представлен в работе [7]. В качестве спинового зонда использовалась 16-доксилстеариновая кислота (16-ДСК) фирмы "Sigma".

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантной защиты организма определяли спектрофлуориметрическими методами: малоновый д и альдегид (МДА) - по методу Т.Н. Федоровой [11]; ретинол и токоферол - по методу Р.Ч. Черняускене [12].

Исследуемые показатели изучали до начала лечения, на 3, 14-е сутки после операции.

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики с расчетом средней арифметической (\bar{X}), среднеквадратичного отклонения (σ), ошибки средней арифметической ($S_{\bar{X}}$) с помощью пакета прикладных программ "Statistica", а также пакета анализа Microsoft Excel на IBM "Pentium". Достоверность выявляемых различий вычисляли по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенными исследованиями (табл. 1) установлено повышение удельной емкости 1-го центра связывания ($0,542 \pm 0,001$ отн. ед.) молекулы сывороточного альбумина в группе

больных РЛ по сравнению с величиной ($0,487 \pm 0,003$ отн. ед.) у клинически здоровых лиц ($p < 0,05$). Удельная емкость II-го центра ($0,438 \pm 0,002$ отн. ед.) у больных РЛ ниже, чем в группе сравнения ($0,485 \pm 0,004$ отн. ед., $p < 0,05$). Результаты исследования показали, что у больных РЛ наблюдалось уменьшение внутримолекулярных объемов I-го и II-го центров связывания ($16,18 \pm 0,007$ и $14,34 \pm 0,009$ Э соответственно), по сравнению с таковыми у доноров ($16,52 \pm 0,003$ и $14,82 \pm 0,001$ Э соответственно, $p < 0,05$). САЧ представляет собой гибкую динамическую структуру, тип и степень внутренней подвижности и функциональной активности которой моделируется состоянием центров связывания.

Таблица 1.

Динамика физико-химических параметров спин-меченого САЧ и ПОЛ-АОС в крови клинически здоровых лиц и больных РЛ при мониторинге лечения ($X \pm Sx$)

Показатели	Доноры	Исходные данные	3-й сутки после операции	14-е сутки после операции	При развитии осложнений
C_1 отн. ед.	$0,487 \pm 0,003$	$0,542 \pm 0,001+$	$0,563 \pm 0,005^*$	$0,556 \pm 0,008$	$0,587 \pm 0,007^{**}$
C_2 , отн. ед.	$0,485 \pm 0,004$	$0,438 \pm 0,002+$	$0,396 \pm 0,012^*$	$0,420 \pm 0,018$	$0,360 \pm 0,022^*$
$V_{1,3}$	$16,52 \pm 0,003$	$16,18 \pm 0,007+$	$16,07 \pm 0,021$	$16,23 \pm 0,025$	$15,78 \pm 0,032^{**}$
$V_{2,3}$	$14,82 \pm 0,001$	$14,34 \pm 0,009+$	$14,18 \pm 0,042$	$14,42 \pm 0,052$	$13,96 \pm 0,043^{**}$
S , отн. ед.	$1,24 \pm 0,0013$	$1,36 \pm 0,0017$	$1,39 \pm 0,0015$	$1,33 \pm 0,0025$	$1,42 \pm 0,0021$
ШВЛ ₁ Э	$2,84 \pm 0,011$	$3,58 \pm 0,014+$	$3,77 \pm 0,023^*$	$3,42 \pm 0,028$	$3,95 \pm 0,019^{**}$
ШЦЛ ₁ , Э	$2,50 \pm 0,012$	$2,69 \pm 0,021+$	$2,84 \pm 0,032^*$	$2,55 \pm 0,028$	$2,78 \pm 0,017$
ШНЛ ₁ , Э	$2,18 \pm 0,011$	$2,55 \pm 0,021 +$	$2,78 \pm 0,035^*$	$2,48 \pm 0,053$	$2,68 \pm 0,034$
ШВЛ ₂ , Э	$7,32 \pm 0,019$	$7,82 \pm 0,015+$	$7,88 \pm 0,019$	$7,57 \pm 0,048$	$8,04 \pm 0,033^{**}$
ШЦЛ ₂ , Э	$3,03 \pm 0,001$	$3,35 \pm 0,025+$	$3,42 \pm 0,042$	$3,29 \pm 0,037$	$3,67 \pm 0,062^{**}$
ШНЛ ₂ , Э	$4,09 \pm 0,003$	$4,39 \pm 0,019+$	$4,42 \pm 0,028$	$4,21 \pm 0,032$	$4,62 \pm 0,027^{**}$
ЭПР-а, отн. ед.	$0,952 \pm 0,21$	$2,003 \pm 0,18+$	$2,459 \pm 0,14^*$	$2,289 \pm 0,10$	$6,685 \pm 0,38^{**}$
МДА, усл. ед./мл	$3,6 \pm 0,20$	$7,4 \pm 0,50+$	$6,9 \pm 0,60$	$7,8 \pm 0,42$	$9,85 \pm 0,23^{**}$
A, мкмоль/л	$2,1 \pm 0,10$	$1,2 \pm 0,09+$	$0,9 \pm 0,12$	$1,4 \pm 0,21$	$0,63 \pm 0,15^{**}$
E, мкмоль/л	$19,0 \pm 0,30$	$8,9 \pm 0,80+$	$10,3 \pm 0,93$	$12,2 \pm 1,0$	$6,5 \pm 1,3^{**}$

- Примечания: 1. + - достоверность различий между группой доноров и группой больных РЛ;
 2. * - достоверность различий между исходными данными и данными на 3-й сутки ($p < 0,05$);
 3. ** - достоверность различий между исходными данными и данными при осложнениях ($p < 0,05$).

При сопоставлении величины упорядоченности в центрах связывания биомолекулы альбумина наблюдалось возрастание полярности и микровязкости у больных РЛ ($1,36 \pm 0,0017$ отн. ед.) по отношению к значению параметра в группе доноров ($1,24 \pm 0,0013$ отн. ед.). Локальные изменения конформации САЧ сопряжены со снижением конформационной подвижности центров связывания в отдельности и белкового биополимера в целом. Среднестатистические значения высокополевой ($3,58 \pm 0,014$ Э),

центральной ($2,69 \pm 0,021$ Э), низкополевой ($2,55 \pm 0,021$ Э) спектральных линий в 1-м центре связывания альбумина в группе больных РЛ превышали величины аналогичных показателей ($2,84 \pm 0,011$; $2,50 \pm 0,022$ и $2,18 \pm 0,011$ Э соответственно) в группе клинически здоровых лиц ($p < 0,05$). Во Н-м центре связывания молекулы сывороточного альбумина у пациентов с РЛ отмечено повышение значений параметров высокополевой ($7,82 \pm 0,015$ Э), центральной ($3,35 \pm 0,025$ Э), низкополевой ($4,39 \pm 0,019$ Э) спектральных линий, по сравнению с таковыми ($7,32 \pm 0,009$; $3,03 \pm 0,001$ и $4,09 \pm 0,003$ Э соответственно) у доноров ($p < 0,05$).

Исследования, проведенные в сравнительном аспекте, позволили установить наиболее значимые различия в значениях интегрального ЭПР-параметра a в изучаемых группах. Величина ЭПР-а в спин-меченой крови больных РЛ ($2,003 \pm 0,18$ отн. ед.) в 2,1 раза была выше, чем у клинически здоровых лиц ($0,952 \pm 0,21$ отн. ед., $p < 0,05$).

Легкое представляет собой полифункциональный мембранный комплекс, внешняя поверхность которого постоянно контактирует с инициаторами перекисного окисления липидов: кислородом, озоном, двуокисью азота. В норме свободнорадикальные процессы протекают на стационарно низком уровне. Содержание продуктов ПОЛ в норме компенсировано активностью антиоксидантной системы защиты организма. Нарушение баланса между интенсивностью действия проокислительных факторов и мощностью антиоксидантной системы клетки, приводящее к повышенной активации процессов ПОЛ - окислительному стрессу, является выраженным патогенетическим фактором при РЛ.

Согласно полученным данным, у больных РЛ наблюдалась интенсификация процессов липопероксидации с повышением уровня МДА ($7,4 \pm 0,50$ усл. ед./мл) в 2 раза, по сравнению со значением показателя ($3,6 \pm 0,2$ усл. ед./мл) в группе доноров ($p < 0,05$). Наряду с активацией процессов ПОЛ у исследуемых больных отмечено снижение активности системы антиоксидантной защиты организма. Концентрация ретинола у больных РЛ снижена на 57,1% по сравнению с таковой у здоровых лиц ($p < 0,05$). При РЛ уровень токоферола на 56,8% ниже, чем у доноров ($p < 0,05$).

Мониторинг ближайшего послеоперационного периода (3,14-е сутки) у больных РЛ при благоприятном течении заболевания выявил увеличение удельной емкости 1-го центра связывания при параллельном снижении значений показателя во Н-м ($p < 0,05$). Развитие осложнений различной этиологии у больных РЛ сопровождалось повышением на 108,3% удельной емкости 1-го центра связывания и уменьшением на 82,2% емкости II-го, по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Для посттерапевтического периода в изучаемой группе больных установлена тенденция к увеличению объемов внутримолекулярного распределения в I-м и II-м центрах связывания молекулы САЧ. У больных РЛ с усугублением тяжести состояния, обусловленного основным заболеванием и развившимися осложнениями, наблюдалось снижение внутримолекулярных объемов на 97% в 1-м и на 95% во II-м центрах связывания по отношению к таковым в исходном состоянии ($p < 0,05$).

Хирургическое лечение у больных РЛ в объеме лоб- и пульмонэктомии сопровождалось повышением показателя микровязкости на 3-й сутки и постепенным снижением значений параметра к 14-м суткам послеоперационного периода в центрах связывания САЧ. Повышенное образование и поступление в кровяное русло медиаторов воспаления, продуктов свободнорадикального окисления и протеолиза при развитии осложнений у больных РЛ приводило к повышению параметра полярности и микровязкости у 78,9% пациентов ($p < 0,05$). Радикальное хирургическое лечение пациентов с РЛ при благоприятном течении послеоперационного периода способствовало повышению конформационной подвижности и лабильности центров связывания молекул САЧ, что характеризовалось снижением значений высокополевых, центральных, низкополевых

спектральных линий. Напротив, возникновение осложнений и развитие СЭИ у больных РЛ вызывало уменьшение конформационной подвижности в центрах связывания белкового биополимера с увеличением показателей высокополевой линии на 110%, центральной на 103%, низкополевой на 105% в 1-м центре связывания при тождественном изменении аналогичных параметров во П-м. Величина интегрального спектроскопического показателя ЭПР-а возросла ($3,358 \pm 0,16$ отн. ед.) в 2 раза на 3-й сутки с последующим ее снижением ($2,519 \pm 0,010$ отн. ед.) к 14-м суткам после операции по отношению к таковой в исходном периоде ($p < 0,05$). У пациентов с РЛ, имеющим осложнения, уровень ЭПР-а увеличился ($6,685 \pm 0,38$ отн. ед.) в 3,3 раза, по сравнению с наблюдаемым значением ($2,003 \pm 0,18$ отн. ед.) до лечения ($p < 0,05$). Хирургическое лечение больных РЛ сопряжено с незначительной тенденцией к снижению содержания МДА ($6,8 \pm 0,4$ усл. ед./мл) на 3-й сутки и последующим увеличением значений показателя ($7,9 \pm 0,4$ усл. ед./мл) к 14-м суткам послеоперационного периода. Показатели неферментативного звена антиоксидантной системы имели тенденцию к повышению в ближайшие сроки до значений, наблюдаемых в исходном периоде ($p < 0,05$).

Возникновение осложнений у больных РЛ сопровождалось повышением концентрации МДА на 133% и падением уровней ретинола ($0,63 \pm 0,015$ мкмоль/л) в 1,9 раза и токоферола ($6,5 \pm 1,3$ мкмоль/л) в 1,4 раза по отношению к таковым в исходном состоянии.

В целом, представленные данные свидетельствуют о том, что у больных РЛ имеет место нарушение структурно-динамического состояния и транспортной функции белка плазмы крови альбумина. Согласно современным представлениям, в механизмах развития злокачественных новообразований важная роль отводится изменению количества и химической структуры белков плазмы крови [8, 10, 16, 17]. В последние десятилетия, благодаря использованию современных физико-химических и молекулярно-генетических методов исследования, удалось выявить не химический вид патологических изменений в молекулах белков, а именно физико-химическую природу их нарушений. Рядом авторов [3, 5, 7, 14, 15] высказывается предположение, что при многих патофизиологических состояниях организма первичная, генетически заданная структура белковых молекул не изменена, последующая химическая модификация их в организме находится в пределах нормы, однако нарушена вторичная и/или третичная структура (конформация) белка. Концептуальными являются положения, выдвинутые Г.Е. Дорцовым и Ю.А. Грызуновым [3, 5], в которых указывается, что развитие острых критических состояний организма вызывает быстрое изменение молекул альбумина (в течение 2-3 дней, иногда часов) и в подобных ситуациях существенной химической модификации связывающих центров не происходит. Действительно, синтез САЧ "de novo" осуществляется в течение 15-20 дней и изменение полипептидной цепи белка вряд ли возможно. Неоднозначным, по нашему мнению, является решение вопроса о природе физико-химических нарушений конформационного состояния и связывающей способности САЧ у пациентов с длительно текущими хроническими заболеваниями различной этиологии и у больных со злокачественными новообразованиями. Доказано, что рост злокачественной опухоли сопроламинов, стимулирующих катаболизм тканевых белков и индуцирующих глюконеогенез.

В связи с изложенным следует отметить, что САЧ обладает высокими пластическими свойствами, т.к. содержит почти все аминокислоты. В процессе метаболических превращений на фоне дефицита воздается мобилизацией липидов в опухолевую ткань, интенсификацией свободно-радикальных реакций, усилением процессов ПОЛ с повышенным выходом в кровяное русло токсичных липопероксидов. Развитие злокачественной опухоли индуцирует резкое увеличение катаболических реакций вследствие азотистого "голодания" тканей из-за конкуренции опухоли за источники азота в организме "хозяина". Отмечено увеличение продукции катехоазота аминокислоты альбумина быстро

включаются в состав белков плазмы. Кроме того, САЧ обладает антикатаболическим действием. Молекулы сывороточного альбумина способны образовывать с эндогенными токсинами комплексные ассоциаты, в виде которых происходит их элиминация к органам детоксикации. Связывающая способность альбумина распространяется на токсические вещества, находящиеся в межклеточных пространствах.

Дезинтоксикационный эффект САЧ обусловлен его способностью вызывать гемодилуцию и улучшать процессы микроциркуляции. Вместе с тем, результаты проведенных исследований и данные литературы [1, 4, 6, 9, 18, 20] свидетельствуют о том, что при значительном образовании и поступлении в кровяное русло эндогенных гидрофобных и амфифильных токсинов, продуктов метаболизма самой опухоли происходит увеличение пула несвязанных эндотоксинов наряду со снижением транспортных "емкостей" и связывающей способности молекул САЧ. Углубленный анализ физико-химических параметров центров связывания молекул сывороточного альбумина показал, что повышенное содержание в крови эндотоксинов у больных РЛ приводит к модификации центров связывания, что проявляется повышением удельной емкости 1-го центра при сопряженном снижении емкости II-го. Локальные изменения конформации белкового биополимера характеризуются уменьшением объемов внутримолекулярного распределения в центрах связывания с возрастанием в них полярности и микровязкости. Состояние белковой транспортной системы зависит от лабильности сывороточного альбумина, которая определяется молекулярной подвижностью отдельных фрагментов молекулы. При РЛ установлено снижение конформационной подвижности в центрах связывания САЧ, что обусловлено аллостерическими изменениями центров связывания при повышенном содержании несвязанных эндогенных продуктов метаболизма. О нарушении связывающей способности и функциональной активности САЧ у больных РЛ, особенно при развитии осложнений, указывают данные по возрастанию интегрального ЭПР-параметра a и увеличению концентрации высокотоксичного МДА, в частности.

ВЫВОДЫ

1. У больных РЛ выявлены локальные нарушения конформационного состояния и функциональной активности

САЧ, которые характеризуются уменьшением внутримолекулярных объемов центров связывания, ростом полярности и микровязкости, снижением конформационной подвижности, падением связывающей способности, повышением концентрации МДА и падением уровня ретинола и токоферола.

2. При радикальном хирургическом лечении у больных РЛ в ближайшем послеоперационном периоде отмечена положительная тенденция к восстановлению физико-химических свойств и транспортной функции САЧ, нормализации баланса ПОЛ-АОС.

3. Развитие осложнений основного заболевания или специального лечения у пациентов, страдающих РЛ, сопряжено с выраженными глубокими нарушениями конформационного состояния и функциональной активности сывороточного альбумина, повышением содержания в плазме крови МДА и снижением концентрации ферментативных антиоксидантов ретинола и токоферола. Эффективная комплексная детоксикационная терапия способствует восстановлению связывающей способности сывороточного альбумина и баланса ПОЛ-АОС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айтаков З.Н., Михайловский А.А. // Рос. онколог, журн. - 1999. - № 3. - С. 14-17.
2. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. и др. // Клин. лаб. диагностика. -1999.-№2.- С. 13-17.
3. Грызунов Ю.А., Иванов А.И., Белова Е.С. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. - М., 1994. - С. 93-96.
4. Демидчик Ю.А., Жарков В.В., Курчин В.П. // Клиническая онкология: Сб. науч. работ. - Минск, 1999. - С. 93-102.
5. Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. - М., 1994. - С. 28-32.
6. Жарков В.В., Курчин В.П., Моисеев П.И. // Клиническая онкология: Сб. науч. работ. - Минск, 1999. - С. 102-108.

©Новости хирургии

7. Машевский А.А., Муравский В.А. // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: Сб. науч. работ. - Минск, 1993.-С. 31-33.
8. Никифорова Н.В., Ходырева Л.А., Кирпатовский В.Н., Чумаков А.М. // Бюл. экспер. биол. и мед. - 2001. - Т. 132, № 11.- С. 565-568.
9. Ракита Д.Р. Свободнорадикальный статус в клинике внутренних болезней и возможности его коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Рязань, 1999.
10. Тюляндин С.А. // Практ. онкол. - 2000. -№3.-С. 43-48.
- П.Федорова Т.Н., Коршунова Т.С., Лар-ский Э.Г. // Лаб. дело. - 1983. - № 3. - С. 25-27.
12. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З.,Грибаускас П.С. // Лаб. дело. - 1984. - № 6. - С. 362-365.
13. Astashkin A.V., Kozlyuk W., Raitsimring A.M. // J. Magn. Reson. - 2000. - Vol. 145, №2.-P. 357-63.
14. Epel B., Sluttr C.S., Nuse F. et al. // J. Magn. Reson. - 2000. - Vol. 156, № 1. - P. 113-21.
15. Hubbell W.L., Cafiso D.S., Altenbach C. // Nat. Struct. Biol. - 2000. - Vol. 7, № 9. -P. 735-9.
16. Kruk I./ Michalska T., Kladna A. Aboul-Enein H.Y. // Biopolymers. - 2002. - Vol. 65, №2.-P. 89-94.
17. Livshits V.A., Marsh D. // J. Magn. Reson. - 2000. - Vol. 145, № 2. - P. 84-94.
18. Osterloh K., Ewert U., Pries A.R. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2002. - Vol. 283,№1.- P. 398^105.
19. Patel R.N., Kumar S., Pandeya K.B. // Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. - 2002. - Vol. 56, № 14. - P. 2791-97.
20. Steinhoff H.J. // Front Biosci. - 2002. -Vol 1,№7.-P. 97-110.

Поступила 08.11.2004 г.