

УДК 576.3

НЕОБРАТИМОЕ ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЭРИТРОЦИТОВ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СТРЕССА У БОЛЬНОГО ПРИ ПЕРЕЛИВАНИИ ЕМУ КОНСЕРВИРОВАННОЙ ДОНОРСКОЙ КРОВИ

М. А. Виноградова, А. Р. Зарицкий, В. С. Пронин,
Н. А. Распопов, М. В. Фок

*Работа посвящена исследованию причин стресса (то есть ухудшения состояния больного), возникающего у пациента при переливании ему консервированной донорской крови после хранения ее более суток. Проведен (графически) анализ кинетики метаболических процессов эритроцитов *in vivo* и при консервации крови. Выявлены основные причины, вызывающие этот стресс.*

На сегодняшний день проблема переливания донорской крови стоит чрезвычайно остро. Главной причиной этого является не нехватка доноров или то, что число нуждающихся в переливании крови людей год от года растет, а то, что при переливании значительных объемов (более 0.5 л) консервированной донорской крови (хранившейся более суток) у пациентов наблюдается стресс, часто не совместимый с жизнью.

Известно, что в тканях-потребителях кислорода примерно $1/3-1/4$ крови пропускается через анастомозы прямо в вены, не отдавая кислород тканям, и таким образом является резервом крови. С другой стороны, сердце способно увеличить скорость протока по артериям в несколько раз. Как правило, больные, которым требуется переливание, ослаблены, и их сердце такую мощную развить не может. Поэтому организм для адаптации к потере крови может воспользоваться резервами, предоставленными анастомозами. При значительных потерях (больше указанных пределов) у больного неизбежно возникает стресс, вызванный нехваткой кислорода у клеток-потребителей.

Соответственно любое продвижение в выяснении причинно-следственных связей возникновения стресса при переливании пациенту консервированной донорской крови после хранения имеет очень большое практическое значение.

Целью работы является выяснение основных причин возникновения стресса у пациента при переливании ему консервированной крови после ее хранения.

В отличие от соматических клеток, у которых *in vivo* имеется три режима метаболизма – покой, активность, деление (митоз) (кинетика которых показана в работах [1, 2]), для эритроцитов человека *in vivo*, по нашему мнению, реализуется только один. Этот режим, подобный состоянию покоя соматических клеток, также характеризуется постоянством основных параметров цитоплазмы, но отличается высоким значением концентрации АТФ (аденозинтрифосфата) в цитоплазме (~ 1.5 ммоль/л). Поэтому для определения величины этих параметров можно написать замкнутую систему уравнений, решить ее и получить их значения. Можно также, оставив только два свободных параметра – pH цитоплазмы и концентрацию в ней молекул АТФ ($nAT\Phi$), как определяющих скорость протекания практически всех метаболических процессов, провести качественный анализ поведения системы. Это можно сделать графически [1]. Для выяснения причин возникновения стресса при переливании донорской консервированной крови достаточно проанализировать кинетику процессов синтеза и расхода АТФ, накопления в цитоплазме ионов H^+ и их ухода из клетки, а также процессов синтеза и ферментативного распада липидов в цитоплазматической мембране в зависимости от значений величин $nAT\Phi$ в цитоплазме и pH внутренней среды, определяющих энергетическое состояние эритроцитов.

Чтобы прояснить условия стабилизации $nAT\Phi$, рассмотрим зависимости скоростей его синтеза и расхода от pH и $nAT\Phi$ внутри эритроцитов при постоянстве всех других параметров цитоплазмы, подобно тому, как это сделано в работах [1, 3] (учитывая, что концентрация АТФ в цитоплазме эритроцитов *in vivo* составляет около 1.5 ммоль/л [4]).

На рис. 1 представлены известные кривые зависимости скорости V^+ синтеза АТФ и скорости V^- расхода АТФ от $nAT\Phi$ при постоянном pH цитоплазмы на уровне гомеостатируемого pH_0 в организме. По оценкам, приведенным в работе [5], трансмембранный потенциал у эритроцитов *in vivo* поддерживается на уровне ~ 25 мВ, что соответствует pH цитоплазмы ~ 7 (об этом подробнее далее). Кривая $V^+(nAT\Phi)$ отражает эффективную скорость синтеза АТФ при утилизации глюкозы в известной цепочке реакций гликолиза. Кривая $V^-(nAT\Phi)$ отражает скорость расхода молекул АТФ, 80% из которых в норме *in vivo* идет на работу K^+/Na^+ АТФ-аз (ионных насосов) (штриховая

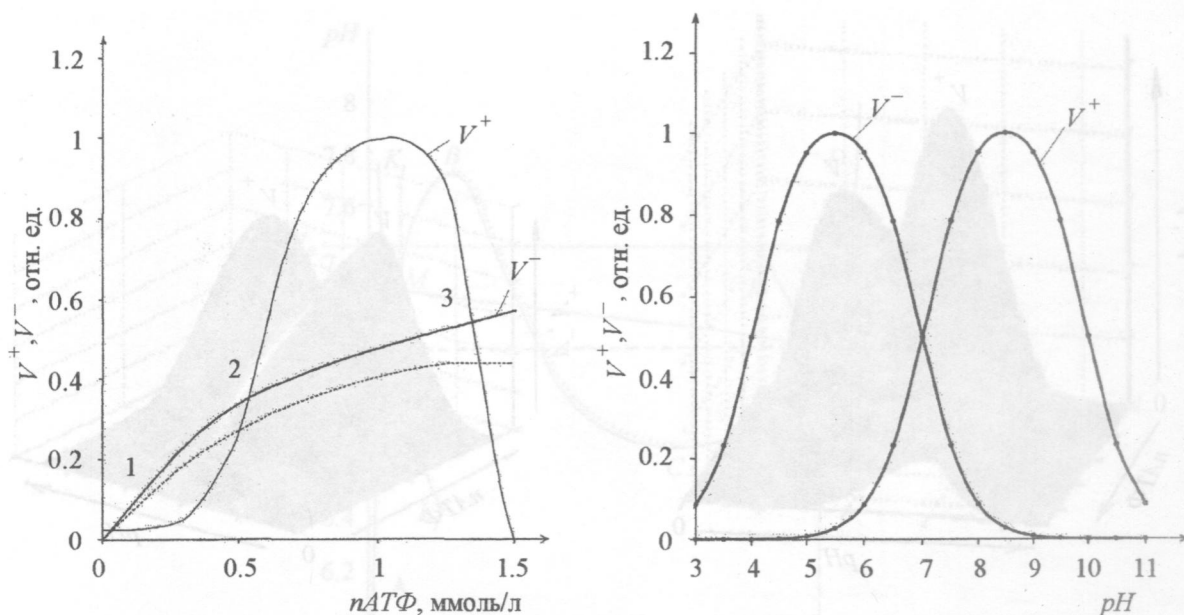


Рис. 1. Кривые скоростей синтеза (V^+) и расхода (V^-) АТФ в зависимости от концентрации АТФ ($nATP$) в цитоплазме эритроцитов при постоянном рН.

Рис. 2. Кривые скоростей синтеза (V^+) и расхода (V^-) АТФ в зависимости от рН цитоплазмы эритроцитов при постоянной $nATP$.

линия) [6], а 20% – на остальные энергозависимые процессы, но без участия рибосом, поскольку в эритроцитах их просто нет. Будем считать, что каждая из указанных реакций расхода АТФ идет по механизму простой ферментативной реакции, которая описывается законом Михаэлиса–Ментен:

$$V_i^- = \frac{A_i \cdot nATP}{nATP + k_i},$$

где A_i и k_i – константы; i – обозначение конкретной реакции; $V^- = \sum_i V_i^-$, суммирование ведется по всем реакциям расхода АТФ.

У кривых $V^+(nATP)$ и $V^-(nATP)$ (см. рис. 1) в норме есть три, соответствующие равновесию, точки пересечения (обозначены как 1, 2, 3). При этом точки 1 и 3 – устойчивые, а точка 2 – неустойчивая. Точка 3 соответствует состоянию эритроцитов *in vivo*, а точка 1 – состоянию эритроцитов *in vitro* после хранения.

Следует заметить, что соматическим клеткам в состоянии покоя для восстановления своего ферментативного пула (неизбежно обедняющегося в других предшествующих режимах метаболизма: активности и митоза) необходимо стабилизировать скорость син-

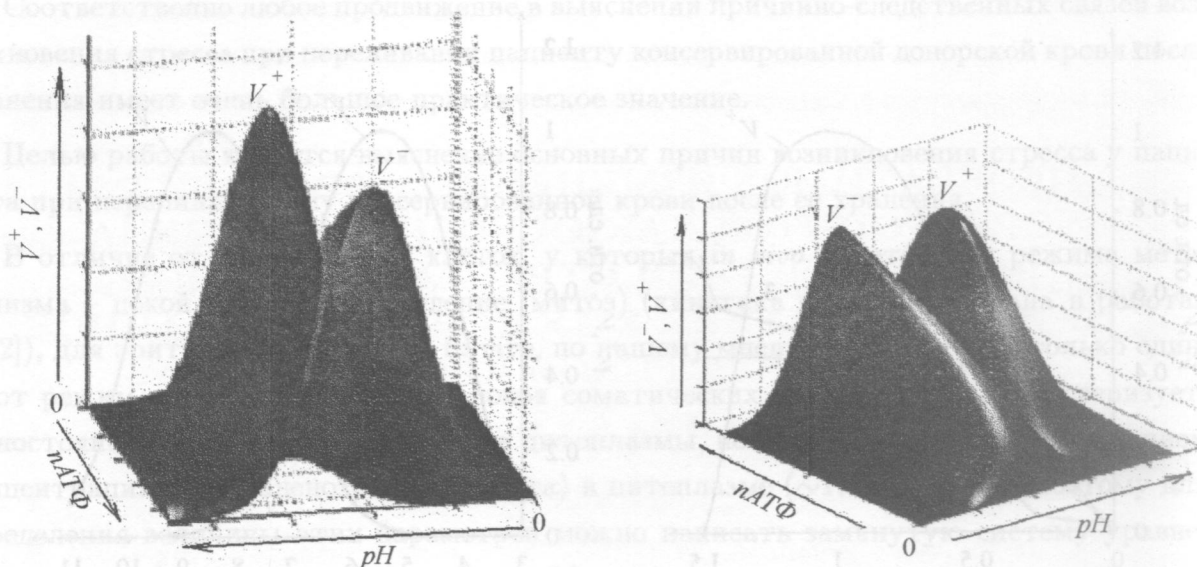


Рис. 3. Поверхности скоростей синтеза (V^+) и расхода (V^-) АТФ в зависимости от pH цитоплазмы эритроцитов и $nATP$.

теза АТФ в цитоплазме (т. е. V^+). Пологий участок кривой V^+ от начала до крутого подъема как раз и соответствует этому условию. В каком бы месте на этом участке кривая V^- его не пересекала, гарантировано малое отклонение значений V^+ . На этом участке кривой концентрация АТФ может колебаться в широких пределах из-за изменения V^- , но практически гарантировано постоянство скорости синтеза АТФ, достаточной для репарации всех клеточных структур. Под это требование как раз и подходит устойчивая точка 1.

Однако эритроцитам для выполнения своей транспортной функции, как уже говорилось ранее, необходима стабилизация концентрации АТФ в цитоплазме, а не скорости его синтеза. Только в этом случае обеспечивается постоянство трансмембранной разности потенциалов U , а следовательно, нормальная работа механизма авторегуляции неспецифической проницаемости мембраны эритроцитов. Этому условию соответствует крутой падающий участок кривой V^+ после максимума (рис. 1). Действительно, концентрация АТФ меняется незначительно, даже при значительном отклонении от точки 3 скорости синтеза. Мы считаем, что при столь высоких значениях концентрации АТФ K^+/Na^+ АТФ-аза работает в насыщении (то есть скорость ее работы на этом участке не зависит от концентрации АТФ), и, следовательно, трансмембран-

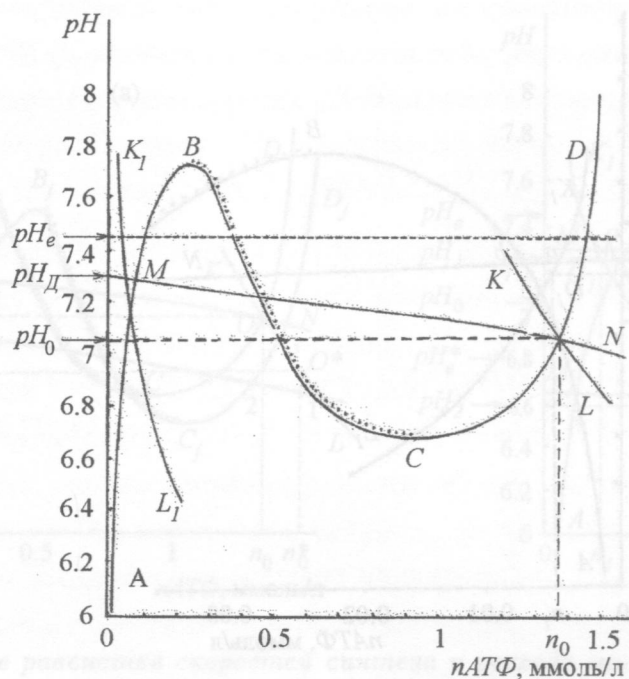


Рис. 4. Кривые равенства скорости синтеза и расхода: молекул АТФ (кривая ABCD), количества липидов (кривые KL и K_1L_1), ионов H^+ (кривая MN) на плоскости pH цитоплазмы эритроцитов – $nATP$.

ный потенциал поддерживается на постоянном уровне, и, соответственно, механизм авторегуляции неспецифической проницаемости мембраны эритроцитов для кислорода работает устойчиво. При этом в норме изменение соотношения (80 и 20%) скоростей трат на работу молекулярных насосов и прочие нужды клеток происходит за счет этих нужд.

На рис. 2 представлены кривые зависимостей скоростей синтеза и расхода молекул АТФ от pH цитоплазмы эритроцитов при постоянной концентрации АТФ на уровне n_0 , гомеостатируемого в организме. Эти кривые имеют характерную колоколообразную форму [3] и пересекаются в точке, соответствующей точкам 1, 2 и 3 рисунка 1. Только такое взаимное расположение кривых может обеспечить устойчивость по pH баланса скоростей синтеза и расхода АТФ. У эритроцита в норме устойчивой по pH и по АТФ может быть только точка 3, а у соматических клеток – точка 1.

До сих пор мы рассматривали изменения скоростей синтеза и расхода АТФ в цитоплазме эритроцитов отдельно в зависимости от pH и от $nATP$. Но нам необходимо рассмотреть стабилизацию концентрации АТФ по двум этим параметрам одновременно.

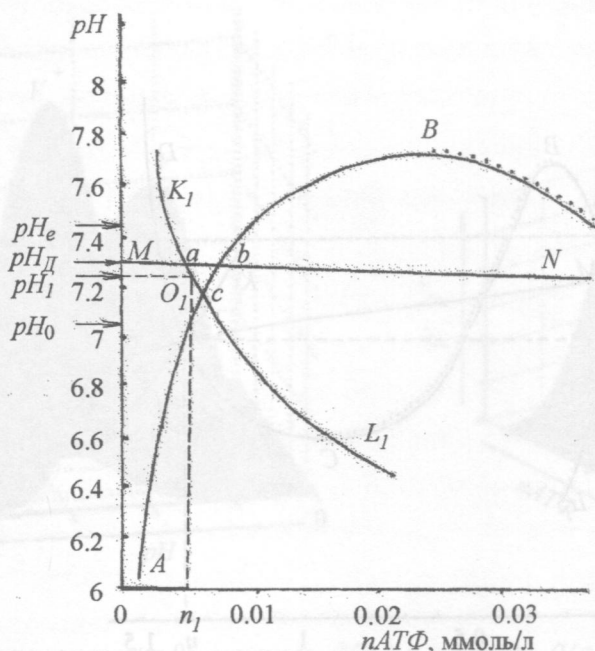


Рис. 5. Область низких концентраций АТФ рисунка 4 в увеличенном масштабе.

Для этого нужно построить трехмерную диаграмму (рис. 3), по двум горизонтальным осям которой отложены pH и концентрация АТФ, а по вертикальной оси – скорости синтеза V^+ и расхода V^- . В итоге, зависимости V^+ и V^- от pH и $nATФ$ отображаются в этой системе координат двумя поверхностями. Линия их пересечения соответствует равенству скоростей синтеза АТФ и ее расхода. Для дальнейшего анализа нас интересует уже не сама эта линия, а ее проекция (след) на плоскость $(pH, nATФ)$, представленная на рис. 4 кривой ABCD. Эта кривая является графиком зависимости pH от $nATФ$, полученной при условии равенства скоростей синтеза и расхода АТФ. У нее есть две зоны устойчивости (участки АВ и CD) и одна зона неустойчивости (участок ВС, выделенный точками).

Таким же путем, как и для $nATФ$, на фазовой плоскости $(nATФ; pH)$ можно получить след кривой баланса скоростей притока в цитоплазму ионов $[H^+]$ и их оттока в плазму крови и провести соответствующий анализ. Однако можно это сделать более простым способом, воспользовавшись тем, что зависимость pH от $nATФ$ при условии равенства скоростей прихода ионов H^+ в цитоплазму и их ухода из клетки можно получить аналитически. Поскольку цитомембрана не представляет значительного препятствия для ионов H^+ , то концентрация ионов H^+ в цитоплазме задается величиной

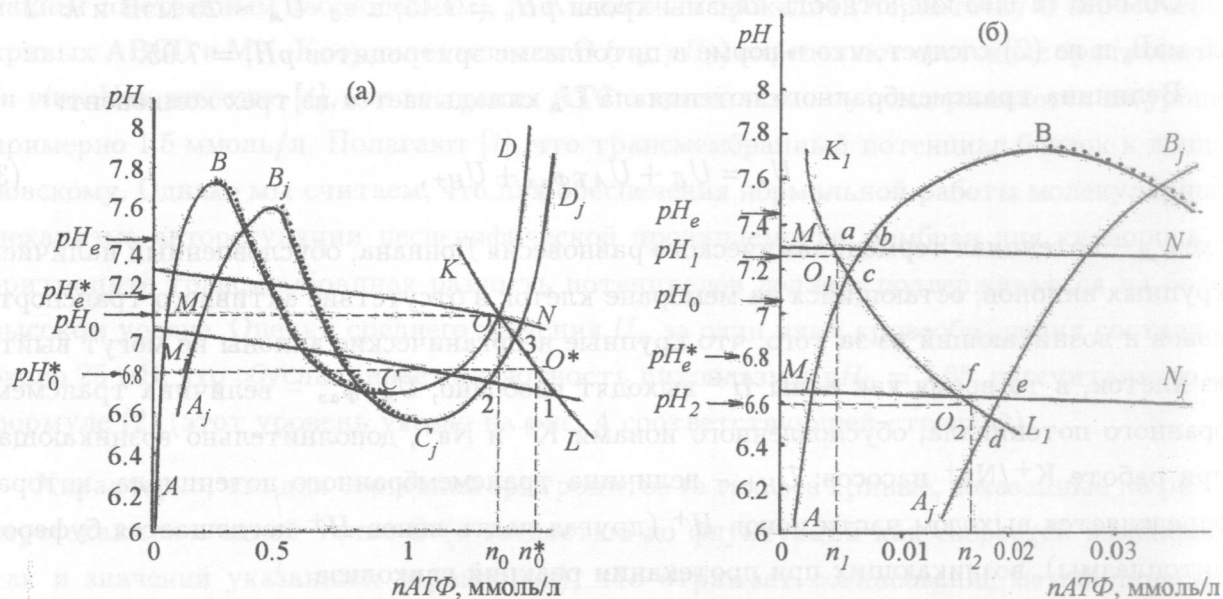


Рис. 6. (а) Кривые равенства скоростей синтеза и расхода молекул АТФ, количества липидов, ионов H^+ в норме *in vivo* – кривые ABCD, KL, MN соответственно, и в процессе консервации крови – кривые A_jB_jC_jD_j, KL, M_jN_j на плоскости pH цитоплазмы эритроцитов – nATФ. (б) Область низких концентраций рисунка б(а) в увеличенном масштабе (с добавлением кривой K₁L₁).

трансмембранного потенциала U_m и определяется соотношением Больцмана

$$[H_i^+] = [H_e^+] \cdot e^{\frac{e_0 \cdot U_m}{k \cdot T}}, \quad (1)$$

где $[H_i^+]$ – концентрация ионов H^+ в цитоплазме эритроцитов; $[H_e^+]$ – концентрация ионов H^+ в плазме крови; e_0 – элементарный заряд; U_m – трансмембранный потенциал; k – постоянная Больцмана; T – температура.

Прологарифмировав соотношение (1), получим зависимость pH цитоплазмы от концентрации АТФ:

$$pH_i = pH_e - \frac{e_0 \cdot U_m}{k \cdot T} \cdot \lg e, \quad (2)$$

где величина U_m является функцией pH и nATФ.

Соотношение (2) на фазовой плоскости (nATФ; pH) определяет кривую, являющуюся следом кривой баланса скоростей роста и убыли концентрации H^+ в цитоплазме эритроцитов.

Обычно *in vivo* кислотность плазмы крови $pH_e = 7.45$; а $e_0 \cdot U_m \sim 25$ мэВ и $k \cdot T = 26$ мэВ, и из (2) следует, что в норме в цитоплазме эритроцитов $pH_i = 7.05$.

Величина трансмембранного потенциала U_m складывается из трех компонент:

$$U_m = U_D + U_{AT\Phi_{аз}} + U_{H^+}, \quad (3)$$

где U_D – потенциал термодинамического равновесия Доннана, обусловленный наличием крупных анионов, остающийся на мембране клеток в отсутствие активного транспорта ионов и возникающий из-за того, что крупные неорганические анионы не могут выйти из клеток, в то время как ионы H^+ выходят свободно; $U_{AT\Phi_{аз}}$ – величина трансмембранного потенциала, обусловленного ионами K^+ и Na^+ , дополнительно возникающая при работе K^+/Na^+ насосов; U_{H^+} – величина трансмембранного потенциала, которая определяется выходом части ионов H^+ (другая часть ионов H^+ поглощается буфером цитоплазмы), возникающих при протекании реакций гликолиза.

Таким образом, соотношение (1) с учетом (3) принимает вид:

$$[H_i^+] = [H_e^+] \cdot e^{\frac{(U_D + U_{AT\Phi_{аз}} + U_{H^+}) \cdot e_0}{k \cdot T}} \quad (4)$$

Так как цитоплазматическая мембрана не представляет значительного препятствия для ионов H^+ , то в соотношении (4) добавкой $[H_e^+] \cdot e^{\frac{(U_{H^+}) \cdot e_0}{k \cdot T}}$ можно пренебречь, считая что

$$U_m = U_D + U_{AT\Phi_{аз}}. \quad (5)$$

Поэтому с учетом (2), (4) и (5) для получения зависимости величины pH от концентрации АТФ будем пользоваться формулой

$$pH_i = pH_e - \frac{e_0 \cdot (U_D + U_{AT\Phi_{аз}})}{k \cdot T} \cdot \lg e. \quad (6)$$

На рис. 4 на фазовой плоскости ($nAT\Phi$; pH) представлена кривая этой зависимости – MN. При $nAT\Phi = 0$ величина трансмембранного потенциала будет соответствовать потенциалу Доннана и будет составлять около 10 мВ [4], что соответствует pH цитоплазмы $pH_D = 7.3$ при pH плазмы (уровень которого *in vivo* на рис. 4 показан пунктирной линией и стрелкой) $pH_e = 7.45$. Значения pH показаны на рис. 4 соответствующими стрелками.

KL – участок кривой, которая является геометрическим местом точек равенства скоростей синтеза и расхода липидов в мембране. Так как клетки остаются целыми (по

нашим собственным наблюдениям), то KL должна проходить через точку O пересечения кривых $ABCD$ и MN . Координаты точки O (n_0 ; pH_0) определяют состояние эритроцитов *in vivo*. Как известно [4], концентрация АТФ в цитоплазме n_0 поддерживается на уровне примерно 1.5 ммоль/л. Полагают [7], что трансмембранный потенциал близок к донна-новскому. Однако мы считаем, что для обеспечения нормальной работы молекулярного механизма авторегуляции неспецифической проницаемости мембран для кислорода, в эритроците трансмембранная разность потенциалов должна поддерживаться на более высоком уровне. Оценки среднего значения U_m за один цикл кровообращения составили около 25 мВ, что обуславливает кислотность цитоплазмы $pH_0 = 7.05$, рассчитанного по формуле (2) (этот уровень указан на рис. 4 соответствующей стрелкой).

Характерно, что для состояний эритроцитов *in vivo* все кривые, показанные на рис. 4 пересекаются в одной точке O (с точностью до флуктуаций как скоростей изменения, так и значений указанных параметров), что отражает согласование метаболических процессов в эритроците *in vivo*, достигнутую в ходе эволюции кровеносной системы.

Все кривые, показанные на рис. 4, получены при условии постоянства остальных параметров эритроцитов (характерных для *in vivo*), за исключением тех, которые рассматриваются в данной работе ($nAT\Phi$, pH и количество липидов C). При этих условиях может быть реализован еще один устойчивый метаболизм эритроцитов, при котором три выбранных параметра в силу несогласованности процессов колебались бы по предельному циклу в области с малой концентрацией АТФ. В области низких значений концентрации АТФ в цитоплазме показан участок следа кривой равенства скоростей синтеза и расхода липидов в мембране – K_1L_1 , который является частью кривой, включающей участок KL . Кривые $ABCD$, MN и K_1L_1 попарно пересекаются, образуя треугольник abc (рис. 5). Релаксационные колебания основных параметров эритроцитов ($nAT\Phi$, pH и C) происходили бы по предельному циклу вокруг точки O_1 , лежащей на кривой K_1L_1 между точками a и c , подобно тому, как это описано в работе [3]. Точка O_1 соответствует средним по циклу значениям параметров pH_1 и n_1 . Видно, что pH_1 было бы больше, чем pH_0 , а n_1 – много меньше, чем n_0 . Такой режим метаболизма эритроцитов с низкой концентрацией АТФ и более высоким pH , чем в норме, характеризовался бы более низким трансмембранным потенциалом, и, следовательно, более высокой проницаемостью мембран эритроцитов для кислорода, что повлекло бы за собой нарушение работы молекулярного механизма авторегуляции неспецифической проницаемости эритроцитов для кислорода. При этом проницаемость мембраны была бы выше нормы и, соответственно, эритроциты отдавали бы клеткам-потребителям больше кислорода, вследствие чего

пострадали бы клетки ЦНС (центральной нервной системы) и клетки регуляторных желез. В свете сказанного ясно, что этот режим даже в случае неизменности всех других параметров цитоплазмы (а также нативности гемоглобина) является патологичным и характеризуется нарушением транспортной функции эритроцитов.

Перейдем к рассмотрению состояния крови после ее консервации и хранения. Вследствие продолжающегося энергетического метаболизма эритроцитов происходит постепенное подкисление внутренней и внешней среды клеток. Вне организма прекращается поступление в эритроцит веществ, регулирующих утилизацию глюкозы и синтез АТФ, и нарушается баланс скоростей синтеза и расхода АТФ (механизм нарушения баланса будет рассмотрен в отдельной работе). Ускоряется гликолиз (это проверено нами экспериментально), происходит деформация кривой ABCD и переход ее в положение области больших концентраций АТФ и более низких значений pH . В результате нарушается согласование основных метаболических процессов, протекающих в крови. Рис. 6(а) иллюстрирует процессы этого переходного состояния эритроцитов. Это нашло отражение в появлении трех точек пересечения (попарно) 1, 2 и 3 следов $A_jV_jC_jD_j$, M_jN_j и KL линий баланса $nAT\Phi$, pH и C вместо одной точки пересечения кривых ABCD, MN и KL. Видно, что при хранении консервированной крови кривые ABCD и MN сместились из своего исходного положения (*in vivo*), что объясняется нарушением регуляции энергетического метаболизма. Но кривая KL осталась в своем положении, так как баланс скоростей синтеза и распада липидов в мембране не зависит от регуляции энергетического метаболизма. Процессы ферментативного синтеза липидов зависят только от величин $nAT\Phi$ и pH , а процессы их распада – только от pH цитоплазмы, поскольку за время консервации и хранения (не более 6 суток) количество ферментов, ответственных за метаболизм липидов, практически не меняется. Стационарного состояния параметров нет, при этом значения pH и $nAT\Phi$ должны меняться циклически вокруг средней точки O^* , находящейся на кривой KL между точками 1 и 3. Справа и слева от кривой KL площади областей, ограниченных траекторией движения точки, за цикл должны быть сбалансированы, чтобы клетки оставались целыми, как это наблюдается на опыте. По мере подкисления амплитуда изменения концентрации АТФ увеличивается все больше, и траектория состояний рано или поздно пересечет кривую $A_jV_jC_jD_j$ левее точки C_j . И тогда произойдет переход на устойчивый участок A_jV_j , где реализуется новое состояние метаболизма на более низком энергетическом уровне, чем *in vivo*. Рис. 6(б) иллюстрирует это новое состояние, при котором значение pH цитоплазмы находится на уровне ~ 6.6 , среднее значение $nAT\Phi$ гораздо меньше n_0 . Клетки сохраняют свою целостность.

Процессы метаболизма эритроцитов не согласованы, что выражается в появлении трех точек пересечения (попарно) f , e и d следов $A_jV_jC_jD_j$, M_jN_j и K_jL_j линий баланса параметров $nAT\Phi$, pH и C вместо одной точки их пересечения. Колебания основных параметров происходят по предельному циклу вокруг средней точки O_2 , находящейся на кривой K_jL_j между точками f и d . Важно отметить, что, так как метаболизм эритроцитов осуществляется на низком энергетическом уровне, то равновесие между количеством нормальных гемов в крови и количеством гемов в *met* форме (в норме 2-3%) нарушается в пользу гемов в *met* форме, количество которых значительно увеличивается и может достичь критического уровня (25%). Известно, что, во-первых, гем в *met* форме не способен присоединять молекулы кислорода, а, во-вторых, вследствие кооперативного эффекта, он затрудняет нормальное функционирование соседних гемов в каждой молекуле гемоглобина. Накопление молекул гемоглобина в *met* форме (*metHb*), неспособных ассоциировать с мембраной, необратимо влияет на структуру липидной мембраны, понижая ее проницаемость для кислорода. По указанным причинам эритроциты теряют способность переносить кислород, и ткани получают недостаточное его количество. Кроме того, при дальнейшем хранении консервированной крови количество *metHb* будет только накапливаться, поскольку при низких значениях pH цитоплазмы происходит уменьшение скорости гликолиза, а следовательно, уменьшение концентрации АТФ, в результате чего из-за нехватки энергии трехвалентное железо (присущее гемму в *met* форме) не восстанавливается до двухвалентного (как в нормальном геме, способном связывать кислород).

При переливании пациенту консервированной донорской крови плазма крови будет подщелачиваться до значения $pH_e = 7.45$, а pH цитоплазмы останется на прежнем уровне $pH_2 = 6.6$, так как внутри эритроцитов сильный буфер. Установится трансмембранный потенциал, соответствующий разности ($pH_e - pH_2$), что для указанных условий составит приблизительно 50 мВ (против нормы 25 мВ). Повышенное поле в мембране приводит к уменьшению проницаемости для кислорода, что приводит к нарушению транспортной функции эритроцитов. Релаксационные процессы, протекающие после попадания консервированной крови в организм, будут идти в направлении подщелачивания цитоплазмы эритроцитов и дальнейшего уменьшения $nAT\Phi$. Процессы накопления *metHb* в эритроцитах продолжаются. Два фактора: накопление *metHb*, неспособного присоединять обратимо кислород, и уменьшение проницаемости мембраны для кислорода, приводят к существенному нарушению транспортной функции эритроцитов, что и обуславливает стресс у больного.

В результате проведенного анализа выяснено, что *in vivo* эритроциты находятся в устойчивом высокоэнергетическом состоянии по основным параметрам: концентрации АТФ в цитоплазме эритроцитов, *pH* цитоплазмы и количеству липидов С в мембране эритроцитов. Это состояние характеризуется гомеостазом внутренней среды эритроцитов, при котором метаболические процессы согласованы, подобно состоянию покоя соматических клеток. При консервации и хранении крови в результате неизбежного подкисления этот гомеостаз нарушается, и происходит рассогласование метаболических процессов, сопровождающихся колебанием величин основных параметров. Последующее подкисление приводит к нарушению устойчивости высокоэнергетического метаболизма и переход его на более низкий уровень (из точки О рис. 6(а) в точку О₂ рис. 6(б)). В новом состоянии в эритроцитах накапливается *metHb* в повышенной (по сравнению с нормой) концентрации вплоть до критического уровня.

Показано, что при переливании пациенту консервированной донорской крови стресс связан с необратимым изменением кислородно-транспортной функции эритроцитов, попавших в организм, неспособных дозировать и в достаточной мере снабжать ткани кислородом.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] А. Р. Зарицкий, В. С. Пронин, Краткие сообщения по физике ФИАН No. 12, 8 (2006).
- [2] А. Р. Зарицкий, В. С. Пронин, Краткие сообщения по физике ФИАН No. 12, 19 (2006).
- [3] М. В. Фок, А. Р. Зарицкий, *Авторегуляция, как основа гомеостаза клеток* (М., Космосинформ, 1997).
- [4] Е. А. Черницкий, А. В. Воробей, *Структура и функции эритроцитарных мембран* (Минск, Наука и техника, 1981).
- [5] М. В. Фок, А. Р. Зарицкий, Г. А. Зарицкая, Е. В. Переведенцева, *Авторегуляция неспецифической проницаемости мембраны эритроцита* (М., Наука, 1999).
- [6] Ф. И. Атауллаханов, *Регулирование внутриклеточных процессов в эритроцитах*. В сб.: *Физика живого*, под ред. С.Д. Захарова (М., Знание, 1986), стр. 22-41.
- [7] Я. Мусил, О. Новакова, К. Кунц, *Современная биохимия в схемах* (М., Мир, 1984).

Поступила в редакцию 12 мая 2008 г.