

УДК 547.466:612.351.5:[616.36-099:547.262]

СОСТОЯНИЕ ПУЛА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ КРОВИ И ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.В. Лелевич, д.м.н., профессор; О.В. Артемова

Кафедра биологической химии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Обзор представляет анализ литературных данных об особенностях формирования фонда свободных аминокислот плазмы крови и печени в условиях хронического введения алкоголя. Обсуждены механизмы нарушений обмена аминокислот и их производных при действии различных доз и режимов введения этанола, их связь с поражениями внутренних органов, имеющими алкогольную этиологию.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, свободные аминокислоты, плазма крови, печень.

The review presents the analysis of literature sources on free amino acids fond in plasma and liver formation features upon chronic alcohol input routine. The mechanisms of amino acids and their derivatives metabolism upon different ethanol doses and upon different routines of alcoholization and their linkage with visceral organs alcohol damages are discussed.

Key words: chronic alcohol intoxication, free amino acid, blood plasma, liver.

Введение

Длительный приём этанола у людей и животных сопровождается значительными изменениями реакции на алкоголь по самым различным параметрам [14, 23]. К наиболее характерным из них относятся: снижение всасывания этанола в ЖКТ [13], повышение жёсткости клеточных мембран и субклеточных структур [12], ускоренное окисление и выведение этанола через почки и лёгкие [17].

В экспериментах на животных и у человека показано, что хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) сопровождается увеличением способности печени элиминировать этанол. В результате этого многие фармакологические эффекты алкоголя либо нивелируются, либо их продолжительность снижается [7]. Рост толерантности к алкоголю при его длительном употреблении в известной мере связан с ростом активности альдегиддегидрогеназы, возрастанием активности микросомальных ферментов а также нейрохимической адаптацией [3].

Чаще всего при ХАИ имеет место сочетание различных механизмов адаптации. Ряд из них связан с активацией ферментов метаболизма этанола, стабилизацией функционирования оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, переходом на качественно иной уровень метаболизма нейромедиаторов и адаптивными изменениями в структуре клеточных мембран [14].

Структура фонда свободных аминокислот плазмы крови при хронической алкогольной интоксикации

При ХАИ отмечается стойкий эффект уменьшения концентраций аминокислот в плазме крови через 1 ч после прекращения алкоголизации, сохраняющийся на 10-е сутки введения этанола в дозе 4,5 г/кг. При этом в аминокислотном пуле плазмы крови возрастает доля заменимых аминокислот (ЗА). Среди незаменимых аминокислот (НА) в большей степени снижается содержание лейцина, изолейцина и валина, а из ароматических аминокислот (ААК) – фенилаланина и тирозина [14]. Через сутки после 10-кратного введения алкоголя продолжает иметь место снижение концентраций свободных аминокислот, однако степень обеднения аминокислотного пула плазмы уменьшается и составляет только 83% от контрольных значений по сравнению с 37% после острой алкогольной интоксикации.

Анализ структуры аминокислотного пула плазмы крови крыс в динамике 10-дневного поступления алкоголя в организм, проведенный через 1 и 24 ч после его введения, выявил наличие тенденции нормализации концентраций большинства свободных аминокислот. Через 24 ч после 10-кратного введения этанола уровни большинства аминокислот нормализовались, и отмечалось только пониженное содержание глутамина, а среди НА – лизина, треонина и фенилаланина. Помимо этих эффектов, в плазме отмечается снижение концентрации таурина, что, по-видимому, обусловлено ингибированием ферментов метаболизма его предшественников – метионина и цистеиновой кислоты. Вышеперечисленные НА являются активными регуляторами белкового синтеза и протеолиза, таким образом, падение их концентраций в плазме крови могло стать причиной подавления синтеза белка [14].

По результатам ряда исследователей, ХАИ сопровождается накоплением в крови и тканях α -аминомасляной кислоты, являющейся одним из продуктов катаболизма метионина [8, 26]. При клинических исследованиях установлено, что приём этанола в дозе 4 г/кг в день в течение 4 недель приводит к увеличению в плазме крови концентрации α -аминомасляной кислоты и аминокислот с разветвлённой цепью (АРУЦ). Указанные изменения исчезают через 2 недели после прекращения употребления алкоголя [7, 10]. Из других особенностей аминокислотного состава плазмы у больных алкоголизмом следует отметить более высокий уровень глутамата и снижение концентрации таурина [30].

Выявлено, что ХАИ у людей и обезьян сопровождается повышением уровней АРУЦ в плазме крови [31, 33]. Аналогичные исследования других авторов подтвердили возрастание уровней АРУЦ и снижение концентрации аланина у людей, а также в плазме и тканях крыс при хроническом введении этанола [15]. Однако клинические исследования аминокислотного пула крови пациентов, больных алкоголизмом, показали, что при поступлении в стационар у них наблюдается понижение уровней АРУЦ, сопровождающееся патологическими явлениями в печени [9, 16, 21].

При изучении данного феномена было отмечено, что у пациентов, больных алкоголизмом с лёгкой степенью патологии печени, при адекватном питании уровни АРУЦ в плазме регистрируются в пределах нормы [33]. Таким

образом, если исключить нутритивный фактор и печёночную патологию, хроническое введение этанола само по себе способствует росту АРУЦ в крови [32]. Интересно тот факт, что при циррозе печени снижение уровней АРУЦ коррелирует со степенью развития портально-системного шунтирования [19, 35]. На фоне вышеупомянутых патологий отмечается рост уровней инсулина и глюкагона [20]. Показано, что гиперинсулинемия приводит к снижению содержания АРУЦ в плазме за счёт ускорения их катаболизма в тканях, главным образом, в скелетных мышцах [1, 14, 35]. Увеличение уровня глюкагона также способствует усилению захвата и катаболизма АРУЦ, и, таким образом – снижению их концентраций в плазме [19].

АРУЦ являются важными биохимическими субстратами, благодаря своей способности к частичному использованию в качестве источника энергии в периферических тканях, особенно в мышцах и почках. Хотя АРУЦ составляют около 20% от общего количества аминокислот пищи, их доля в общем количестве циркулирующих аминокислот составляет около 60%, что указывает на относительно низкую способность печени, по сравнению с другими тканями, захватывать их и метаболизировать. Показано, что доступность АРУЦ является лимитирующим фактором при биосинтезе белка. Понижение их концентраций в крови может указывать на неадекватное обеспечение организма белком и снижение скорости анаболических процессов [9]. Снижение соотношения АРУЦ/ААК (антитоксический индекс печени, индекс Фишера в плазме крови может косвенно свидетельствовать о нарушении функции печени, не отражая, однако, степени поражения органа [16].

У больных алкоголизмом отмечалась тенденция к увеличению концентрации глутамата в крови [9]. Глутаминовая кислота участвует, с одной стороны, в процессах переаминирования аланина и аспартата, а с другой – служит источником для образования ГАМК, выполняющего медиаторную функцию в центральной нервной системе. Высказывается предположение о том, что изменение метаболизма глутамата при алкоголизме может оказывать влияние на психомоторные реакции. Также у больных алкоголизмом выявлялось снижение уровня серина и увеличение глицина [9]. Эти аминокислоты относятся к классу гликогенных. В энергетическом гомеостазе организма важная роль принадлежит аланину. Основным донатором аминокислот для аланина служат АРУЦ. В процессе переаминирования последних синтезируется глутаминовая кислота, которая при участии аланинаминотрансферазы превращается в аланин [9]. Так как у больных алкоголизмом не происходило достоверного изменения концентрации ключевой гликогенной аминокислоты – аланина, то изменение пула серина и глицина, вероятно, обусловлено не интенсивностью их включения в этапы синтеза глюкозы, а нарушением под влиянием этанола превращения глицина в серин в ткани почек. В отдельных случаях у пациентов-алкоголиков наблюдается повышенный уровень лизина [9]. Известно, что накопление в крови основных аминокислот, в частности лизина, может происходить в условиях дефицита калия в диете [25]. Поэтому повышение этой аминокислоты в сыворотке крови при ХАИ может свидетельствовать о гипокалиемии [9].

Длительная алкогольная интоксикация также сопровождалась снижением концентраций треонина и метионина, что обычно наблюдается при избыточном поступлении неполноценных белков и дефиците животного белка в рационе. Однако у пациентов с алкогольным психо-

зом уровень треонина и метионина был повышен [9]. Это указывает на то, что обмен аминокислот у данной категории больных в меньшей степени зависит от нутриционального статуса. Снижение в крови уровня цистеина также может быть объяснено алиментарной белковой недостаточностью. Такая же закономерность наблюдается при кормлении животных белком растительного происхождения – пшеничной клейковиной. Также у больных алкоголизмом отмечалось увеличение в крови уровня аминокислот, участвующих в процессах синтеза мочевины, а именно – аргинина и орнитина, что может служить показателем ухудшения процессов мочевинообразования [9]. Особую группу аминокислот составляют тирозин и триптофан. Они являются предшественниками медиаторов катехоламинэргических и серотонинэргических путей. Концентрация тирозина у хронических алкоголиков была повышена. Так как тирозин и АРУЦ поступают в мозг по одному транспортному пути, то проникновение тирозина в мозг будет облегчаться в связи с низким уровнем в сыворотке крови лейцина, валина и изолейцина у больных алкоголизмом. Росту концентрации тирозина в крови может способствовать и повышенный уровень фенилаланина, из которого идёт эндогенный синтез тирозина. Однако повышения уровня фенилаланина не наблюдалось у больных алкогольными психозами: напротив, выявлялось его понижение. Содержание триптофана также было повышено в крови хронических алкоголиков и снижено у больных алкогольным психозом. Следовательно, повышение уровней тирозина и триптофана при алкоголизме должно способствовать активации как катехоламинэргических, так и серотонинэргических путей. При алкогольном же психозе активация катехоламинэргических путей происходит на фоне снижения функциональной активности серотонинэргических. Такая специфика обмена аминокислот, участвующих в метаболизме медиаторов, должна учитываться при разработке методов лечения различных проявлений алкогольной патологии [9].

Способ алкоголизации, по-видимому, способен оказывать влияние и на характер формирования аминокислотного пула крови. Так, при содержании крыс на жидкой диете, где 36% общего калоража было представлено этанолом в течение 1-10 недель не было выявлено существенных изменений в концентрации свободных аминокислот в крови [35]. Однако парентеральное введение этанола в дозах 2,5-5 г/кг массы в течение 14 дней вызывало достоверное увеличение концентрации АРУЦ и кетокислот в плазме крови. Кроме того, было отмечено повышение уровней глутамата, аланина, треонина и метионина, тогда как количество таурина и орнитина дозозависимо снижалось [21].

Таким образом, общая направленность изменений аминокислотного пула плазмы крови при хроническом поступлении этанола в организм характеризуется незначительными колебаниями суммарного уровня аминокислот, что может быть обусловлено формированием метаболической адаптации при периодическом воздействии алкоголя. При этом необходимо отметить эффект повышения уровня АРУЦ. Тем не менее, содержание свободных аминокислот, особенно НА, в крови при ХАИ может снижаться в связи с алиментарной белковой недостаточностью. Гипераминоацидемия в плазме может также отмечаться при поражении печени. В этом случае наблюдается снижение концентраций АРУЦ, в то время как уровни ААК повышаются. Кроме того, интенсивные процессы деградации тканевых белков обуславливают увеличение относительного содержания НА, что приво-

дит к уменьшению значения индекса ЗА/НА. Следовательно, структура аминокислотного пула плазмы крови при ХАИ находится в зависимости от длительности алкоголизации и от характера питания.

Формирование пула свободных аминокислот печени при хронической алкогольной интоксикации

Изменения аминокислотного фонда печени, происходящие в условиях ХАИ, обусловлены, помимо токсического действия этанола и продуктов его обмена, ещё и адаптивными метаболическими сдвигами, направленными на минимизацию отрицательных эффектов алкоголя. Существует несколько основных причин, ведущих к аминокислотному дисбалансу в печени при хронической алкогольной интоксикации: 1) снижение захвата циркулирующих в крови аминокислот печенью, 2) усиление протеолиза в самой печени и внепеченочных тканях, 3) нарушение процессов синтеза белка [14].

Показано, что при 10-дневном введении этанола крысам в дозе 4,5 г/кг массы происходит повышение суммарного содержания аминокислот в ткани печени (до 140%), регистрируемое через 1 ч после введения алкоголя. При этом в большей степени отмечается увеличение концентраций треонина, лизина, фенилаланина и, особенно, тирозина [14]. Такие изменения аминокислотного фонда могут быть обусловлены как подавлением белоксинтезирующей функции печени в условиях ХАИ [5], так и катаболизмом белковых молекул и использованием углеродных скелетов аминокислот в энергетических целях [3]. В пользу последнего предположения свидетельствует повышенное содержание аммиака и орнитина, обусловленное увеличением нагрузки на цикл мочевинообразования.

Через 24 часа после 10-дневной алкоголизации в ткани печени исследователями отмечалось некоторое снижение (до 125%) суммарного уровня свободных аминокислот, относительно 1-часовых эффектов. Однако соотношение ЗА/НА по-прежнему оставалось ниже контрольных значений. Увеличение уровня аланина до 250% через 1 ч после введения алкоголя и его последующее, в течение суток, снижение до 50% могло быть следствием активного вовлечения аминокислот в процессы глюконеогенеза. Также наблюдается повышение концентрации гистидина и снижение уровня изолейцина, возможно, связанное с его интенсивным использованием в качестве энергетического субстрата. Повышение в ткани печени содержания тирозина в сочетании со снижением концентрации изолейцина может указывать на начальные явления печёночной дисфункции и торможения метаболизма тирозина в печени [14].

Содержание крыс в течение 9 недель на жидкой диете с 33% этанолом приводило к снижению концентрации глицина и аланина, а также увеличению уровня цистеиновой кислоты в печени. Одновременно в печени снижалось общее количество АРУЦ и достоверно повышалась концентрация ААК и метионина [30]. Такие явления отчасти можно объяснить тем, что длительное поступление этанола в организм приводит к нарушению транспорта аминокислот в ткани, что было частично доказано в опытах с мечеными аминокислотами [22]. Введение в течение 2 дней 15% раствора этанола в дозе 4 г/кг массы снижает поступление в печень глицина, аминокислотной кислоты и лейцина на 70, 63 и 23%, соответственно. Аналогичные изменения обнаружены в ткани печени и в миокарде, что свидетельствует о нарушениях метаболизма белка и, в частности, ингибирования его синтеза [6, 17].

Введение 10% раствора этанола в виде питья в течение 6 месяцев и одновременное содержание животных на низкобелковой диете снижает содержание ЗА в печени, не оказывая влияния на концентрацию НА. При ХАИ неоднократно исследовали содержание пролина, как одного из основных компонентов соединительной ткани, с целью возможного прогноза цирротических осложнений в результате потребления алкоголя. Однако к настоящему времени не удалось связать изменения концентраций этой аминокислоты в печени и усиление биосинтеза коллагена [24, 27].

Длительная алкоголизация низкими дозами этанола, не оказывающими наркотического действия, вызывала эффекты, схожие по своей направленности с вышеописанными. При введении крысам этанола в дозе 1,5 г/кг массы, в/ж, в течение 7 сут., в ткани печени отмечается рост количества ЗА (главным образом, аланина и глицина), происходят разнонаправленные изменения концентраций таурина и фосфоэтанолamina, а также на 39% падает уровень лизина. Общая направленность выявленных изменений свидетельствует об активации в этих условиях катаболических процессов, в частности, деградации белковых молекул [14].

Длительное воздействие этанола и его метаболитов на организм неизбежно ведёт к развитию алкогольного поражения печени. Вероятность и скорость развития этого процесса также зависит от дозы вводимого алкоголя, режима алкоголизации, характера питания, а также от пола и возраста [11]. Токсическое поражение печени, индуцированное введением этанола в течение 1,5 месяцев в дозе 7,5 г/кг массы, сопровождалось уменьшением суммарного содержания аминокислот в печени, увеличением содержания ЗА и снижением индекса АРУЦ/ААК. При этом в ткани печени повышалось содержание метионина и орнитина, а концентрации таурина, треонина, серина, глицина, валина и этаноламина напротив, резко снижались [14].

На основании вышеизложенного можно заключить, что наиболее характерными изменениями аминокислотного пула печени при ХАИ являются увеличение суммарного уровня аминокислот и уменьшение относительного содержания ЗА при сохранении неизменного уровня НА, что свидетельствует о повышении интенсивности процессов катаболизма белка. Уменьшение суммарного содержания аминокислот в печени в сочетании с увеличением содержания ЗА является характерным признаком алкогольного поражения печени. Для ХАИ также характерны низкие значения АРУЦ/ААК, связанные, главным образом, с нарушениями функций печени.

Таким образом, влияние хронической алкогольной интоксикации на формирование фонда свободных аминокислот плазмы крови и печени крыс носит дозозависимый характер и во многом определяется длительностью, способом введения алкоголя, а также присутствием патологических изменений внутренних органов, связанных с длительной алкоголизацией.

Литература

1. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени / Л. И. Нефёдов [и др.] // Весці. АН Беларусі, Сер. біял. навук. – 1997.–№2. – С. 39-48.
2. Биологические аспекты наркоманий / Майский А.И. [и др.]. – М.: Мир, 1982. – 256 с.
3. Биохимия и алкоголизм (I): метаболические процессы при алкоголизме / И.М. Росльий [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. – № 2. – С. 70-79.
4. Биохимия человека / Р. Мари [и др.]. – М.: Мир, 1993. – Т.1. – 384 с.

5. Божко, Г.Х. Действие этанола на белки тканей и сыворотки крови человека и животных / Г.Х. Божко, П.В. Волошин // Успехи современной биологии. – 1989. – № 4. – С 52-65.
6. Внутренние болезни. Кн. 10. / Пер. с англ. Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера и др. – М.: Медицина, 1997.
7. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя / Островский Ю. М. [и др.]. – Минск.: Наука и техника, 1988. – С. 140-188.
8. Мусил, Я. Современная биохимия в схемах / Я. Мусил, О. Новакова, К. Кунц Пер. с англ. – М., 1984. – С. 55-67.
9. Мухаметжанов, Э.К. Обмен аминокислот при алкоголизме / Э.К. Мухаметжанов, М.П. Ионина, Л.Г. Романова // Здоровоохранение Казахстана. – 1987. – № 8. – С. 25-27.
10. Островский, Ю.М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю.М. Островский, С.Ю. Островский. – Мн: Наука и техника, 1995. – 280 с.
11. Смирнова, Л.М. Физико-химический механизм действия этанола на головной мозг/ Л.М. Смирнова, Н.Ф. Фаращук, Г.М. Цыганкова // Современ. мед.: Теория и практ. – 2004. – № 2. – С. 2-5.
12. Сторожок, С.А. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу / С.А. Сторожок, Л.Ф. Панченко, Ю.Д. Филиппович, В.С. Глушков / Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 2. – С. 9-13.
13. Стрельчук, И.В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем / И.В. Стрельчук. – М., 1966.
14. Шейбак, В.М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации / В.М. Шейбак. – Гродно, 1998. – 153 с.
15. Alcohol intake and withdrawal: effects on branched chain amino acids and alanine / A. Avogaro [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1986. – Vol. 10. – N 3. – P. 300 – 304.
16. Aromatic and branched-chain amino acid levels in alcoholics / T. Saito [et al.] // Alcohol Alcohol Suppl. – 1994 – Vol. 29, – N 1, – P.133 – 5.
17. Benet, L.Z. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination / L.Z. Benet, D.L. Kroetz, L.B. Sheiner // The Pharmacological Basis of Therapeutics/ P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, eds. Goodman and Gillman's. 9th ed. – New York, 1996. – P. 3-27.
18. Blood plasma peptides of rats after administration of ethanol or acetaldehyde / Farbiszewsky R. [et al.] // Alcohol Alcohol. – 1987. – Vol. 22. – N 1. – P. 41-46.
19. Christensen, H.N. Interorgan amino acid nutrition. / H.N. Christensen // Physiol. Rev. – 1992. – V. 62. – P. 1193-1233.
20. Chua, B. H. Specificity of leucine effect on protein degradation in perfused rat heart. / B. H. Chua // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1994. – Vol. 26. – N 6. – P. 743-751.
21. Dominicus, D. A. Effect of alcohol on blood levels of branched-chain alpha-keto acids in male Wistar rats. / D. A. Dominicus, H. Todoriki, M. Arrizumi // Alcohol. Alcohol. – 1991. – Vol. 26. – N 5-6. – P. 597-603.
22. Effects of ethanol ingestion on amino acid uptake in the dog liver in vivo./ M. A. Cruz [et al.] // Pharmacol. – 1985. – Vol. 30. – N 1. – P. 12-19.
23. Gholson, C. F. Essentials of clinical hepatology./ Gholson C. F. – 1993. – 286 p.
24. Grant, B.F. Epidemiology of alcoholic liver disease./ B.F. Grant, M.C. Dufour, T.C. Harford //Semin. Liver Dis. – 1989. – Vol. 9. – P. 12-25.
25. Iacobellis, M. Free amino acid patterns in certain tissues of potassium deficient rats./ M. Iacobellis, E.Muntwyler, C. Dodgen // Amer. J. Physiol. – 1956. – Vol. 185. – P 275-278.
26. Lieber, C. S. Metabolism and metabolic effects of alcohol./ C. S. Lieber // Med. Clin. N. Amer. – 1984. – Vol. 68. – N 1. – P. 3-31.
27. Lieber, C. Liquid diet technique of ethanol administration: 1989 update./ C. S. Lieber, L. DeCarli // Alcohol. and Alcohol. – 1989. – Vol. 24. – N 3. – P. 197-211.
28. Maddison, J. E. Hepatic encephalopathy. Current concepts of the pathogenesis./ J. E. Maddison // J. Int. Med. – 1992. – Vol. 6. – N 6. – P. 341-353.
29. Moser, J. Excretion of malondialdehyde, formaldehyde, acetaldehyde and acetone in the urine of rats following acute and chronic administration of ethanol./ J. Moser // Alcohol. And Alcohol. – 1993. – Vol. 28. – N 3. – P. 287-295.
30. Plasma and liver amino acids in rats after administration of ethanol or acetaldehyde / R. Farbiszewsky [et al.] // Biochem. Med. and Metab. Biol. – 1986. – N 2. – P. 239-243.
31. Shaw, S. Alcohol induced changes of amino acid metabolism. / S. Shaw // Leber Magen Darm. – 1978. – Vol. 8. – N 5. – P. 265-270.
32. Shaw, S. Plasma amino acid abnormalities in the alcoholic/ Respective role of alcohol, nutrition and liver injury / S. Shaw, C. S. Lieber // Gastroenterology. 1978. – Vol. 74. – P 677-682.
33. Shaw, S. Plasma amino acids in alcoholic: nutritional aspects/ S. Shaw, C.S. Lieber // Alcohol Clin Exp Res. – 1983. – Vol. 7. – N 1. – P. 22-27.
34. Zima, T. Ethanol metabolism and pathobiochemistry of organ damage—1992. III. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract and the liver by ethanol. / T. Zima // Sb. Lek. – 1993. – Vol. 94. – N 4. – P. 289-294.
35. Shoemaker, J.D. Growth, liver lipid and blood amino acids in rats fed ethanol with an adequate diet / J.D. Shoemaker, W.J. Visek // Drug and Alcohol. Depend. – 1988. – Vol. 22. – P. 49-54.
36. The fluidity of plasma membranes from ethanol-treated rat liver/ A. Schuller [et al.] // Molecular and Cellular Biochemistry Volume 64, Number 1 1984 r. 89-95
37. Verschuer, L. Failure of a branched chain amino acid-enriched diet to reverse ethanol inhibition of cardiac protein synthesis in the rat. / L. Verschuer, L.C. Ward // Int. J. Biochem. – 1987. – Vol. 19. – N. 2. – P. 165-171.

Поступила 22.01.10