

В. Г. МХИТАРЯН

ВЛИЯНИЕ ХЛОРОПРЕНА НА СОДЕРЖАНИЕ ТКАНЕВЫХ СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(13-ое сообщение).

В многочисленных физиологических и биохимических процессах сульфгидрильные группы белковых молекул принимают активное участие и имеют важное значение для обмена веществ. Доказано существенное значение сульфгидрильных групп для активности целого ряда ферментов, участвующих в различных этапах углеводного, жирового и белкового обмена. Они играют большую роль в окислительно-восстановительных процессах, в образовании и превращении метгемоглобина и т. п.

Х. С. Коштоянц и сотр. [1, 2, 3, 4, 5] представили ряд доказательств, свидетельствующих об участии сульфгидрильных групп в процессах передачи нервного возбуждения. Ш. А. Галоян [6] показал, что блокирование сульфгидрильных групп приводит к нарушению условнорефлекторной деятельности, а Б. Н. Манухин и Р. Л. Митрополитанская [7] пришли к заключению, что снижение количества сульфгидрильных групп в организме усиливает эффект блуждающего нерва.

На основании большого экспериментального материала установлена роль SH-групп в механизме мышечного сокращения [8, 9], в процессе свертывания крови [10], а также в начальной стадии денатурации белка [11, 12]. В. М. Радионов, Е. М. Кедрова и Г. И. Марченко [13] считают, что инактивация SH-групп белков является одной из возможных причин нарушения биологических структур и т. д.

Сульфгидрильные соединения вызвали исключительно большой интерес и привлекли внимание в связи с изучением действия ионизирующего излучения на организм. Многочисленные исследования свидетельствуют о их непосредственном участии в радиобиологическом эффекте.

Согласно теории Баррона [14, 15] в механизме развития лучевой болезни сульфгидрильные группы белков и ферментов играют исключительно важную роль. Известно, что под влиянием ионизирующей радиации, тиоловые соединения подвергаются превращениям, причем первичное проявление ее действия наблюдается на тиоловых ферментах. Высокая чувствительность последних к излучению и их инактивация, согласно Баррону, обусловлена окислением SH-групп в S—S-группы. Многочисленными работами подтверждается уменьшение содержания сульфгидрильных групп в различных тканях при общем облучении животных рентгеновскими лучами.

Такая многообразная роль сульфгидрильных групп в биохимических процессах свидетельствует о их высокой реакционной способности.

Известно, что при некоторых патологических состояниях содержание SH-групп в организме заметно изменяется. Так, по данным И. Л. Пшетковского [16] в активной фазе ревматизма содержание SH-групп в сыворотке крови уменьшается по сравнению с нормой до 2,5 раза.

Шоэнбах, Армистид и Вейсман [17] установили при лейкемиях, аллергических и некоторых инфекционных заболеваниях, а также при раке снижение содержания SH-групп в сыворотке крови, а И. Т. Шевченко, Н. М. Романюк и Е. А. Войнов [18] считают, что определение содержания SH-групп в сыворотке крови у онкологических больных имеет диагностическое значение.

Установлено, что острое отравление крыс четыреххлористым углеродом приводит к снижению содержания SH-групп в печени и в крови [19].

Наши многочисленные исследования [20, 21, 22, 23] показали, что при хлоропреновой интоксикации резко снижается активность тиоловых ферментов. Мы не раз убеждались, что хлоропреновое отравление оказывает существенное влияние на метаболизм серных соединений. Установлено значительное снижение восстановленного глутатиона, аскорбиновой кислоты, адреналина в крови и резкое нарастание их окисленных форм. Эти данные, а также результаты опытов *in vitro* на жирах [24] представили нам возможность иметь свое суждение о механизме токсического действия хлоропрена на организм.

Как известно, хлоропрен является хлорсодержащим диеновым углеводородом и способен легко подвергаться автоокислению с образованием нестойких перекисей. Последние способны, как известно, генерировать перекисные радикалы и инициировать цепную реакцию. Перекиси хлоропрена будучи липотропными веществами при попадании в организм животных могут растворяться в липидах и ускорять процесс окисления, особенно ненасыщенных жирных кислот, путем образования липидных перекисей и гидроперекисей.

Известно, что липидные перекиси и гидроперекиси имеют определенное значение в механизме действия радиации на биологические объекты и обладают высокой токсичностью и мутагенными свойствами [25, 26]. Ряд данных свидетельствует, что после облучения липидов *in vitro* в присутствии кислорода количество перекисей нарастает по типу цепных реакций [27, 28]. Эти липидные перекиси образуются также при облучении организма и по мере их накопления в организме оказывают токсический эффект [29, 30].

Основываясь на большом фактическом материале Б. Н. Тарусов [31] и др. сделали предположение, что в развитии лучевого поражения существенную роль играют процессы окисления, протекающие в липопротениновой фазе клеточных структур. Эта теория подтверждается исследованиями Хоргана и Фильпота [32], Дюбуло и Дюма [33] и др. [34].

Следует отметить, что эта теория хотя и имеет немало своих сторонников и хорошо обоснована, однако ряд авторов предъясвляет серьезное

возражение против этой теории и берет под сомнение возможность накопления перекисей в организме в связи с наличием в его тканях большего количества антиоксидантов. Известно, что аскорбиновая и лимонная кислоты, токоферол, адреналин, лецитин и другие соединения способны тормозить реакцию накопления перекисей в жирах. Обнаружено, что сульфгидрильные соединения при облучении их в смеси с другими соединениями также оказывают защитное действие и предохраняют их от окисления.

Несмотря на это за последнее время все чаще появляются новые данные о липидных перекисях, как о первичных продуктах лучевого поражения. Так, в 1959 г. И. Белоконский и Г. Русев [35] сообщили, что у облученных крыс в органах содержание органических перекисей увеличивается.

Долгое время занимаясь биохимией хлоропренового токсикоза, мы пришли к заключению, что накопленный материал представляет возможность проводить сравнение между хлоропреновым токсикозом и лучевой болезнью. В пользу такой аналогии говорят те многочисленные однообразные сдвиги в обмене веществ и сходство в некоторых клинических проявлениях, которые наблюдаются при этих поражениях.

Мы предполагаем, что общность этих двух патологий обусловлена высокоактивными органическими перекисями, которые образуются как в результате ионизирующего излучения, так и при действии хлоропрена. Предположение, что хлоропрен оказывает на организм радиомиметическое действие подтверждается еще и тем, что вещества, обладающие профилактическими свойствами и оказывающие лечебное действие при лучевом поражении, имеют благоприятное воздействие и при хлоропреновом отравлении.

Для разрешения ряда вопросов, связанных с токсикологией хлоропрена, нам было интересно выяснить содержание сульфгидрильных групп в органах животных, находившихся длительное время в атмосфере хлоропрена. Для определения сульфгидрильных групп мы пользовались амперометрическим титрованием. Как известно, этот метод предложен Кольтгофом и Гаррисом [36] для количественного определения меркаптанов, путем титрования их SH-групп азотнокислым серебром. В дальнейшем, Бенеш и Бенеш [37, 38] приспособили его для количественного определения SH-групп в аминокислотах, пептидах и кристаллических белках. В связи со специфичностью, точностью и простотой, метод приобрел широкое применение. Он применяется также для количественного определения SH-групп в сыворотке крови, в безбелковых фильтрах крови и экстрактах органов и тканей.

К. В. Савич и В. А. Яковлев [39], С. Н. Нестратова [40], Ю. М. Торчинский [41] и др. нашли возможным применять метод для количественного определения SH-групп непосредственно в тканевых гомогенатах.

В связи с выявлением некоторых неточностей и недостатков в методе, были предложены различные модификации.

Кольтгоф, Стрикс и Моррен [42] предложили определять количество

сульфгидрильных групп меркурометрическим методом с применением 10^{-3} М раствора сулемы, что давало возможность определять SH-группы в присутствии ионов хлора. На основании целого ряда опытов было установлено, что при определении сульфгидрильных групп в тканевых гомогенатах следует учитывать, что один моль HgCl_2^{++} реагирует с одним молекул SH-групп, образуя мономерное соединение.

Экспериментальная часть. Влияние хлоропрена на содержание сульфгидрильных групп изучалось в опытах *in vivo*. Подопытными животными служили белые крысы обоего пола весом от 150 до 200 г.

Затравка крыс производилась в атмосфере хлоропрена (8 мг/л) в течение 30 дней при ежедневной двухчасовой экспозиции. По истечении сроков отравления животных убивали декапитацией, быстро извлекали подлежащие исследованию органы: печень, селезенку, почки, мозг. На торзионных весах бралась навеска ткани по 500 мг и гомогенизировалась в стеклянном гомогенизаторе типа Поттер и физиологическим раствором при охлаждении на льду. Кровь собиралась после отсечения головы и оставлялась для отделения сыворотки.

Определение SH-групп производилось следующим образом: измерялось по 1 мл гомогената или 1 мл сыворотки крови и переносилось в сосуд для титрования, в который заранее было добавлено 29 мл физиологического раствора. При титровании SH-групп пользовались 10^{-3} М раствором сулемы, добавляли каждый раз по 0,05 мл и снимали показания микроамперметра в конце каждой минуты. Установка для титрования была обычная, принятая для амперметрического титрования. В качестве регистрирующего прибора применялся микроамперметр типа М-91/А. Скорость вращения платинового электрода составляла 700 об/мин. Расчет. Данные, приведенные во всех таблицах, показывают содержание SH-групп в мкмольях на 100 мг ткани и на 100 мл сыворотки крови. При подсчете данных титрования, мы исходили из того, что 1 мл 10^{-3} М раствора сулемы эквивалентен одному мкмолью SH-групп. Так как ряд авторов содержание SH-групп выражает в мг% цистеина, мы в ряде случаев для удобства сравнения выражали их содержание также в мг% цистеина.

Данные по содержанию SH-групп у контрольных крыс приведены в табл. 1 и являются средними двух параллельных определений. Следует прежде всего отметить значительное колебание содержания SH-групп в одних и тех же органах у различных особей. Эти колебания составляют в среднем для печени 21—40%, для почек—15—22%, для мозга—20—21% и для селезенки 21—26% в ту и другую сторону от средней величины.

Подобные индивидуальные колебания в содержании SH-групп у одних и тех же видов животных наблюдали Савич и Яковлев, Нистрадова и др.

Как видно из табл. 1, органы контрольных крыс по убыли содержания сульфгидрильных групп располагаются следующим порядком: печень > селезенка > почка > мозг, что хорошо согласуется с данными

Таблица 1

Содержание сульфгидрильных групп в гомогенатах и в сыворотке крови у контрольных крыс

	Содержание SH-групп в мкмольях на 100 мг ткани				Содержание SH-групп в мкмольях на 100 мл сыворотки
	печень	почка	мозг	селезенка	
	1	2	3	4	5
	0,92	0,84	0,78	0,78	28,0
	1,20	0,78	0,74	0,84	—
	0,98	0,91	0,75	0,93	25,5
	1,30	0,70	0,68	0,89	29,0
	0,98	0,68	0,60	0,90	—
	0,92	0,85	0,75	0,72	22,6
	0,90	—	0,62	0,98	24,0
	0,99	0,76	0,78	0,79	—
	1,35	0,84	0,70	0,78	26,2
	0,98	0,78	0,72	0,91	23,5
	1,38	1,24	0,86	0,89	25,4
	1,44	1,18	0,70	1,09	—
	1,37	0,83	0,89	1,07	25,6
	1,24	0,83	0,73	1,06	—
	1,26	0,84	0,68	0,94	23,8
	1,32	0,92	0,74	0,85	—
	1,05	0,78	0,76	0,89	24,4
	0,98	—	0,72	0,90	—
M ± m	1,14 ± 0,044	0,86 ± 0,038	0,73 ± 0,018	0,90 ± 0,027	25,3 ± 0,58
s	0,19	0,15	0,07	0,11	1,93

Anson-a. Как явствует из данных табл. 1, количество свободных и вяло реагирующих SH-групп в гомогенатах печени колеблется в пределах 0,9—1,44 мкмоль и составляет в среднем 1,14 мкмоль, что при пересчете на цистеин (100 г ткани) составляет 137,9 мг%. Эти данные значительно ниже, чем у ряда авторов и, вероятно, зависят от модификации применяемых методов.

Содержание сульфгидрильных групп в селезенке приведено в той же табл. 1 (графа 4). Как видно из этих данных, ее содержание колеблется от 0,78 до 1,09 мкмоль и составляет в среднем 0,90 мкмоль.

По данным Л. И. Корчака и Т. А. Сперанской (методика определения одинакова) [43, 44], у мышей содержание SH-групп на 100 мг ткани составляет в селезенке 1,08 и в мозгу 0,90 мкмоль. Они хорошо согласуются с нашими данными, полученными на крысах и свидетельствуют о том, что имеющиеся в литературе разноречивые данные о содержании SH-групп частично обусловлены модификациями меркуриметрии, которые существуют для определения количества SH-групп.

Неодинаковое содержание SH-групп у различных видов животных подтверждается литературными данными. Так, по Савичу и Яковлеву неодинаковое содержание SH-групп в мозгу наблюдается не только у различных видов животных, но и в различных отделах головного мозга.

Содержание SH-групп в гомогенатах почек колеблется сравнительно в более широких пределах и составляет в среднем 0,86 мкмоль.

Относительно стабильным оказалось содержание SH-групп в сыворотке крови. Оно находилось в пределах 23—29 мкмоль на 100 мл сыворотки крови и составляло в среднем 25,9 мкмоль, что при пересчете на цистеин составляет 3,06 мг%.

Имеющиеся в литературе данные о содержании SH-групп в сыворотке крови весьма разноречивы. Так, по данным Пшетковского их содержание в сыворотке крови у людей составляет в норме в среднем 30 мкмоль, в то время как по Шоэнбаху, Армистиду и Вейсману [45] оно составляет в среднем у мужчин 53,9, у женщин 52,6 мкмоль, что при пересчете на цистеин составляет 6,53 мг%. По данным Бенеша и Бенеша, содержание SH-групп в сыворотке крови у людей составляет 4,19—6,53 мг%.

Таблица 2

Содержание сульфгидрильных групп в гомогенатах и сыворотке крови у крыс, находившихся в атмосфере хлоропрена (8 мг/л) в течение 30 дней при 2-часовой экспозиции

	Содержание SH-групп в мкмольях на 100 мг ткани				Содержание SH-групп в мкмольях на 100 мл сыворотки
	печень	почка	мозг	селезенка	
	1	2	3	4	5
	0,65	0,64	0,32	0,52	—
	0,70	0,65	0,37	0,37	—
	0,73	0,62	0,25	0,47	12,0
	0,69	0,52	0,29	0,43	14,0
	0,52	0,48	0,39	0,45	12,0
	0,58	0,44	0,28	0,39	16,0
	0,64	0,58	0,34	0,40	15,5
	0,73	0,68	0,27	0,43	20,0
	0,85	0,70	0,26	0,50	15,75
	0,61	0,53	0,35	0,53	14,0
	0,56	0,61	0,39	0,38	21,0
	0,60	0,52	0,43	0,53	16,5
M ± m	0,65 ± 0,054	0,58 ± 0,025	0,33 ± 0,017	0,45 ± 0,062	15,67 ± 0,94
	0,19	0,086	0,059	0,004	2,99

Установив содержание SH-групп в гомогенатах контрольных крыс, мы приступили к определению их содержания у подопытных крыс. Как видно из данных, приведенных в табл. 2, содержание SH-групп в гомогенатах, как и в сыворотке крови значительно ниже, чем у контрольных крыс. Наибольшее снижение SH-групп наблюдается в мозгу и селезенке. Таким образом в отношении сульфгидрильных соединений они оказались наиболее чувствительными органами к хлоропрену. Как видно из табл. 2, у подопытных крыс количество SH-групп в мозгу колеблет-

ся в пределах 0,25—0,43 мкмоль и составляет в среднем 0,33 мкмоль, что по сравнению с контролем ниже на 54,8%.

Наиболее резкое снижение сульфгидрильных групп в мозгу, видимо, обусловлено тем, что хлоропрен, как липотропное вещество сравнительно легко проникает в мозговую ткань. Эти данные хорошо согласуются с нашими прежними результатами о действии хлоропрена на организм и объясняют причину и возможные механизмы снижения активности тиоловых ферментов в головном мозгу. Они представляют возможность в свете данных Галояна объяснить причину нарушения условнорефлекторной деятельности крыс при хроническом хлоропреновом отравлении.

Как было сказано, значительное снижение содержания SH-групп наблюдается и в селезенке. Эти данные приведены в табл. 2 и показывают, что их содержание в селезенке колеблется в пределах 0,37—0,53 мкмоль, составляя в среднем 0,45 мкмоль, что по сравнению с контролем ниже на 50%. К сожалению, мы еще не знаем, каким функциональным изменениям подвергается селезенка при хлоропреновом отравлении, однако следует полагать, что изменения в содержании SH-групп не должны оставаться бесследными для ее функции.

Известно, что при хлоропреновом отравлении функция печени в целом значительно страдает. Мы не раз наблюдали, что активность некоторых тиоловых ферментов в печени угнетается значительно сильнее, чем в других органах. Эти факты говорят о том, что печень также является одним из наиболее уязвимых органов хлоропренового токсикоза и вправе были ожидать изменения в содержании SH-групп. Как показали определения, содержание SH-групп в печени значительно снижено. Так, по данным табл. 2 (графа 1), содержание SH-групп в печени колеблется в пределах 0,52—0,85 мкмоль и составляет в среднем 0,60 мкмоль, что по сравнению с контролем ниже на 42,6%.

Содержание сульфгидрильных групп в сыворотке крови приведено в графе 5 (табл. 2). Как видно из этих данных, их содержание у подопытных крыс в сыворотке крови колеблется от 12,0—21,0 мкмоль и составляет в среднем 15,6 мкмоль, что по сравнению с контролем ниже на

Таблица 3
Сводные данные о содержании SH-групп

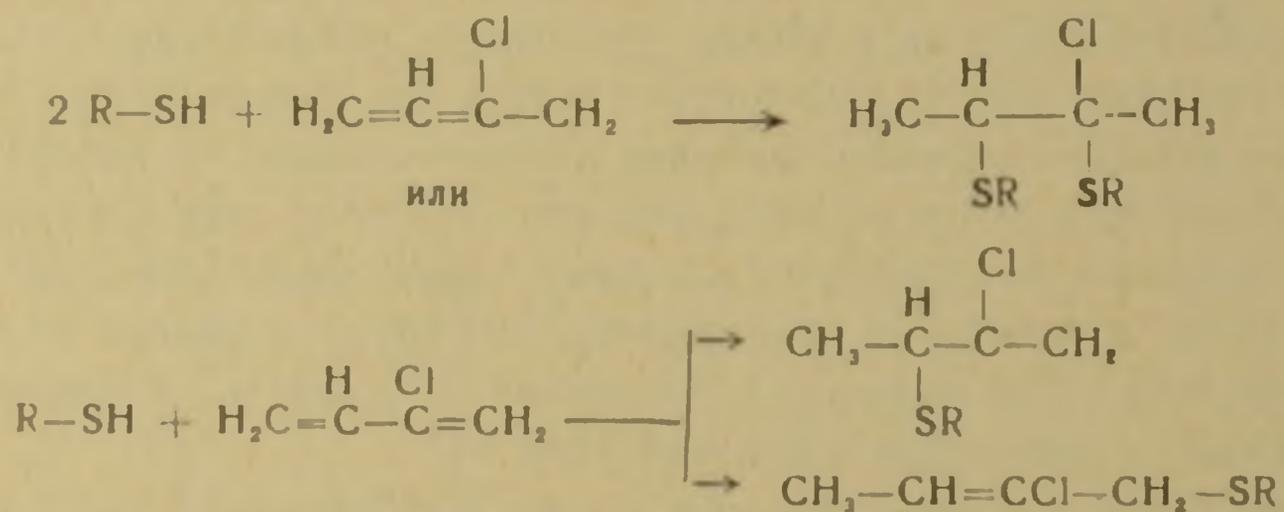
Наименование органов	Содержание SH-групп в мкмольях	
	у контрольных крыс	у подопытных крыс
Печень	1,14 (n=18)	0,65 (n=12) P < 0,001
Почка	0,86 (n=16)	0,58 (n=12) P < 0,001
Мозг	0,73 (n=18)	0,33 (n=12) P < 0,001
Селезенка	0,90 (n=18)	0,45 (n=12) P < 0,001
Сыворотка крови . . .	25,3 (n=11)	15,67 (n=10) P < 0,001

38,1%. Наименьшее снижение содержания SH-групп найдено в почках. Как видно из данных табл. 2 (графа 2), их содержание в почках колеблется в пределах 0,44—0,70 мкмоль и составляет в среднем 0,58 мкмоль, что по сравнению с контролем ниже на 34%.

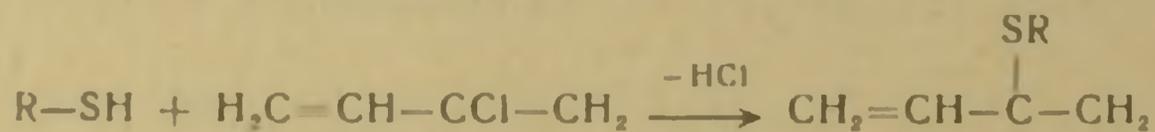
На основании результатов этой серии опытов можно заключить, что ежедневная двухчасовая экспозиция крыс в атмосфере хлоропрена (8 мг/л) в течение 30 дней снижает содержание сульфгидрильных групп в печени, почках, селезенке, мозгу и в сыворотке крови. Это снижение в различных органах происходит не в одинаковой степени и по сравнению с контролем оно ниже в мозгу на 54,8%, в селезенке—50%, печени—42,6%, в сыворотке крови—38,1 и в почках—34%.

Обсуждение результатов. Результаты предыдущих исследований, а также данные этой серии опытов показывают, что под действием хлоропрена уменьшается содержание SH-групп, что возможно отражается также на активность ряда тиоловых ферментов. В связи с этим возник вопрос о механизме действия хлоропрена на сульфгидрильные группы и о причинах их снижения.

Как известно, хлоропрен как сопряженный диеновый углеводород может легко реагировать с тиоловыми соединениями и алкилировать их по следующей реакции:



Менее возможная реакция между хлором и сульфгидрильной группой, так как хлор в хлоропрене почти неподвижен.



В результате этих реакций содержание SH-групп должно уменьшиться. Однако, помимо этих реакций, их содержание может уменьшиться путем окисления в дисульфидные группы за счет перекисей хлоропрена.

Как известно, Керн, Иокуч и Вольфрам [46, 47] показали, что хлоропрен исключительно легко образует свои перекиси, которые настолько не стойкие соединения, что изолировать их невозможно. Перекиси хлоропрена являются мощными прооксидантами и способны окислять антиоксиданты как фенил-β нафтиламин, пирокатехин, пирогаллол, тиодифениламин, а также и другие антиоксиданты. Мы показали, что они окисляют также аскорбиновую кислоту, адреналин, тиамин и рибофлавин. Известно, что антиоксиданты способны стабилизировать хлоропрен

от автоокисления и полимеризации путем предотвращения образования перекисей или путем их устранения.

По данным Найстерма [48], окисленный (т. е. перекисный хлоропрен) значительно токсичнее неокисленного хлоропрена (без перекисей). Эти данные представляют нам возможность считать, что одной из возможных причин снижения содержания SH-групп является также путь их окисления.

Таким образом, снижение содержания SH-групп в организме может совершаться двумя механизмами—алкилированием и окислением. Мы полагаем, что, видимо, в основе токсического действия хлоропрена на организм лежат его перекиси, которые, легко разлагаясь, образуют весьма активные перекисные радикалы и таким путем инициируют цепную реакцию окисления. Если действительно это так, то можно полагать, что восстановители, а также молекулярный кислород, могут оборвать цепную реакцию окисления и тем самым сохранить сульфгидрильные группы от окисления. Одновременно надо ожидать, что восстановители приведут к приросту сульфгидрильных групп. Насколько это так, покажут результаты ближайших исследований.

В ы в о д ы

Установлено, что в гомогенатах контрольных крыс содержание SH-групп на 100 мг влажный вес тканей составляет: в печени 1,14 мкмоль, в почках—0,86, в головном мозгу—0,73 и селезенке—0,90 мкмоль. У контрольных крыс содержание SH-групп на 100 мл сыворотки крови составляет 25,3 мкмоль.

2. У крыс, находившихся в атмосфере хлоропрена (8 мг/л), в течение 30 дней при двухчасовой экспозиции содержание сульфгидрильных групп снижается особенно сильно в мозгу и селезенке.

3. У подопытных крыс содержание SH-групп снижается по сравнению с контрольными крысами в мозгу на 54,8%, в селезенке—50%, в печени—42,6%, в сыворотке крови 38,1% и в почках—34%.

Кафедра биохимии

Ереванского медицинского института

Поступило 20.1 1962 г.

Վ. Գ. ՄԵՐԻԱՐՅԱՆ

ՔՂՈՐՈՊՐԵՆԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԱՅԻՆ ՍՈՒԼՖԻԴՐԻԼ
ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Մեր կատարած բազմաթիվ հետազոտություններից պարզվել է, որ քլորոպրենային ինտոքսիկացիայի հետևանքով զգալի չափով իջնում է թիուլային ֆերմենտների ակտիվությունը: Ստացված տվյալներից մենք հանգել ենք այն հզրակացության, որ կենդանիների մոտ քլորոպրենի խրոնիկական թունավորու-

մից խախտվում է ծծումբ պարունակող միացությունների փոխանակությունը:

Տվյալ աշխատության մեջ մենք նպատակ ենք ունեցել պարզել ընդհանուր պրոպրիետարի ազդեցությունը հյուսվածքների SH-խմբերի պարունակության վրա: Փորձերը կատարվել են առնետների վրա, որոնք 30 օր, օրական երկու ժամ պահվել են հատուկ կամերայում, որտեղ ընդհանուր խտությունը օդում եղել է 8 մգ/լ:

Սուլֆհիդրիլ խմբերի թիվը որոշվել է ամպերոմետրիկ տիտրացիայի միջոցով:

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ կոնտրոլ խմբի առնետների օրգաններից պատրաստված հոմոգենատներում (100 մգ հյուսվածք—թաց քաշ) SH-խմբերի պարունակությունը լյարդում կազմում է 1,14, երիկամում՝ 0,86, ուղեղում՝ 0,73 և փայծաղում՝ 0,90 միկրոմոլ: Այս խմբի կենդանիների մոտ 100 մլ արյան շիճուկում SH-խմբերի քանակը եղել է 25,3 միկրոմոլ:

Փորձային առնետների օրգաններում ընդհանուր խրոնիկական ազդեցությունից SH-խմբերի քանակը առանձնապես ուժեղ իջնում է ուղեղում և փայծաղում:

Ընդհանուր ազդեցության տակ եղած առնետների մոտ SH-խմբերի պարունակությունը, կոնտրոլի համեմատությամբ, ուղեղում իջնում է 54,8%-ով, փայծաղում՝ 50%-ով, լյարդում՝ 42,6%-ով, շիճուկում՝ 38,1%-ով և երիկամում՝ 34%-ով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Коштоянц Х. С. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. Москва, 1951.
2. Коштоянц Х. С. и Турпаев Т. М. ДАН СССР, 54, 181, 1946.
3. Турпаев Т. М. Биохимия 20, 456, 1955.
4. Турпаев Т. М. Биохимия 23, 71, 1958.
5. Турпаев Т. М. и Нистратова С. Н. Биохимия, 24, 171, 1959.
6. Галоян Ш. А. ДАН АрмССР, XXII, 3, 141, 1956.
7. Манухин Б. Н. и Митрополитанская Р. Л. в кн. Тиоловые соединения в медицине. Киев, 1959.
8. Гольдштейн Б. И. Укр. биохим. журн. XXII, 349, 1945.
9. Binkley F. Science 102, 477, 1945.
10. Lyons R. N. Цитир. по кн. Гольдштейна Б. И. „О влиянии сульфгидрильных групп на биологические свойства тканевых белков. Киев, 1955.
11. Simpson R., Saroff H. J. Amer. Chem. Soc. 80, 2129, 1958.
12. Kolthoff I. M., Anastasi A., Tan B. J. Amer. Chem. Soc. 80, 3235, 1958.
13. Родионов В. М., Кедрова Е. М. и Марченко Г. И. Биохимия, 23, 689, 1958.
14. Barron E. S. G., Dickman S. J. Gen. Physiol. 32, 595, 1949.
15. Barron E. S. G., Nelson L., Ardao M. J. Gen. Physiol. 32, 179, 1948.
16. Пшетковский И. Л. Терапев. архив. XXXI, 5, 40, 1959.
17. Schoenbach E. B., Armistead E. B. and Weissman N., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 73, 44, 1950.
18. Шевченко И. Т., Романюк Н. М., Войнов Е. А. Тиоловые соединения в медицине, Киев, 1959.
19. Isén A. L., Huovinen J. A. Acta pathol. et microbiol. Scand. 47, 3, 297, 1959, цитир. Реферат. журн. 6. Н, 382, 1961.

20. Мхитарян В. Г. и Есаян Н. А. Известия АН Арм ССР (биол. науки), XI, 6, 1958.
21. Мхитарян В. Г., Аствацатрян С. А. Изв. АН АрмССР (биол. науки), XII, 5, 1959.
22. Мхитарян В. Г. Труды Ермединститута вып. XI, 41, 1960.
23. Мхитарян В. Г. V Международный биохим. конгресс том II, 1959, Москва, 1961.
24. Мхитарян В. Г. Известия АН АрмССР (хим. науки), XI, 109, 1958.
25. Horgan V. I., Philpot J. S. L., Porter B. W., Roodyn D. B. Biochem. J. 67, 551, 1957.
26. Loveless A., Nature 167, 338, 1951.
27. Hannau R. S. Shepherd H. J. Brit. J. Radiol. 27, 36, 1954.
28. Журавлев К. И. Тезисы докладов. Биохимические и физикохимические основы действия радиации. Изд. МГУ, Москва, 1957.
29. Horgan V. I. Philpot J. S. L. Brit., J. Radiol. 27, 63, 1954.
30. Эммануэль Н. М., Липчина Л. П. ДАН СССР, 121, 141, 1958.
31. Тарутов Б. Н. Основы биологического действия радиоактивных излучений, Москва, 1954.
32. Duboulor P., Dumas J. J. Radiol. 36, 5—6, 1955.
33. Hargan I. V., Philpot J. Brit J. Radiol. 27, 313, 63, 1954.
34. Шевалье А. и Бюрг К. Вопросы радиобиологии, ИЛ. Москва, 1956.
35. Белокопский И., Русев Г. Биофизика, 4, 204, 1959.
36. Kolthoff I. M. and Harris W. E. Ind. a. Eng. Chem. Anal. Ed. 18, 161, 1946.
37. R. Benesch and Ruth E. Benesch, Arch, Biochem. 19, 35, 1948.
38. Ruth D. Benesch and R. Benesch, Arch. Biochem. 28, 43, 1950.
39. Савич К. В., Яковлев В. А. Вопросы мед. химии 3, 121, 1957.
40. Нистратова С. Н. Тиоловые соединения в медицине. Киев, 1959.
41. Торчинский Ю. М. Бюлл. эксп. биол. и мед. 46, 12, 108, 1958.
42. Kolthoff I. M., Stricks W., Morgen L. Anal. Chem. 26, 366, 1954.
43. Сперанская Т. А. и Корчак Л. И. ДАН СССР, 136, № 6, 1468, 1961.
44. Корчак Л. И. и Сперанская Т. А. ДАН СССР, 135, № 5, 1254, 1960.
45. Weissman N., Schoenbach E. B. a. Armistead E. B., J. Biol. Chem, 187 1, 153, 1950.
46. Kern W., Jockusch H. a Wolfram A., Makromol. Chem. n 2/3, 3, 223, 1949.
47. Kern W., Jockusch H. and Wolfram A., Makromol. Chem. 4, 213, 1950.
48. Nyström A. E. Acta Medica Scand. supp. 219, 1948.