

## Антиоксидантно-генопротекторный механизм действия препарата «Мумие-Витас»

Е. Л. Левицкий, Ю. И. Губский, Р. Г. Примак, А. Г. Горюшко,  
А. Н. Марченко, И. Е. Вистунова

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины  
252057, Киев, ул. Эжена Потье, 14

*Обнаружено защитное по отношению к ядерному хроматину печени действие лекарственного препарата «Мумие-Витас» в условиях генотоксического действия хлорофоса. Это действие реализуется при профилактическом внутрибрюшинном введении «Мумие-Витас» экспериментальным животным (тремякратно за 36, 24 и 0,5 ч до получения яда в дозе 240 мг/кг массы тела) и связано с антиоксидантным эффектом на процессы перекисления хроматин-связанных липидов. Антиоксидантно-генопротекторное действие препарата выражено в гораздо большей степени по отношению к транскрипционно активной фракции хроматина и коррелирует со снижением смертности экспериментальных животных. В реализации этого эффекта участвуют главным образом фосфатидилхолиновые фосфолипиды и ДНК хроматина.*

**Введение.** В условиях химического и радиационного загрязнения окружающей среды актуальным является поиск препаратов, предотвращающих генотоксическое действие повреждающих факторов. В наших предыдущих работах были исследованы механизмы взаимодействия ряда фармпрепаратов и БАВ, находящихся на различных стадиях доклинического изучения, с фракциями транскрипционно активного (ТАХ) и репрессированного (РХ) хроматина печени крыс в условиях химического повреждения клетки [1—5]. Установлено, что в большинстве случаев результатом подобного взаимодействия данных веществ с компонентами хроматина является защитное по отношению к ядерному геному (генопротекторное) действие, в основе которого лежит ингибирование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), входящих в состав хроматина [1, 6, 7]. Ранее нами были описаны молекулярные механизмы лечебного эффекта препарата из аптечной сети «Мумие-Витас» [8]. Предполагалось, что одним из основных механизмов подобного эффекта может быть антиоксидантно-генопротекторное действие препарата. Для проверки данного предположения в настоящей работе с помощью ряда биохимических и физико-химических методов

изучены параметры, характеризующие структурно-функциональное состояние хроматина печени в условиях введения животным генотоксического агента хлорофоса [9] и препарата «Мумие-Витас» для определения возможного генопротекторного эффекта препарата. Кроме того, в системе *in vitro* исследовано взаимодействие препарата с фракциями изолированного хроматина, а также с модельными системами (включая коммерческие препараты ДНК, белков и липидов). Для обнаружения и оптимальной реализации у данного препарата генопротекторных свойств подбирали адекватные условия его введения животным.

**Материалы и методы.** В работе использовали крыс-самцов линии Вистар трехмесячного возраста (150—200 г). Животных декапитировали в утренние часы под легким эфирным наркозом, учитывая периодичность митотического цикла. Методы выделения РХ и ТАХ, а также условия проведения анализа их биохимических и физико-химических свойств описаны ранее [2, 3, 5, 9]. Хлорофос вводили внутрибрюшинно в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> (185 г/кг массы тела) за 24 ч до декапитации. Препарат «Мумие-Витас» (из аптечной сети, таблетки по 0,2 г) перед введением животным растворяли в физиологическом растворе при комнатной температуре в течение 30 мин. Использовали два способа внутрибрюшинного введения препарата: однократ-

© Е. Л. ЛЕВИЦКИЙ, Ю. И. ГУБСКИЙ, Р. Г. ПРИМАК,  
А. Г. ГОРЮШКО, А. Н. МАРЧЕНКО, И. Е. ВИСТУНОВА,  
1997

но одновременно с ядом в дозе 80 мг/кг массы тела (лечебный) и трехкратно за 36, 24 и 0,5 ч до получения яда в дозе 240 мг/кг массы тела (профилактический). В исследованиях *in vitro* препарат добавляли к фракциям хроматина в концентрациях, указанных в подписях к таблицам и рисункам, но не выше 0,2 мг/мл, поскольку в отдельных экспериментах было показано, что при более высоких концентрациях препарата образуются агрегаты (рис. 1). Анализ спектров поглощения «Мумие-Витас» в 0,01 SSC показал наличие в УФ-области

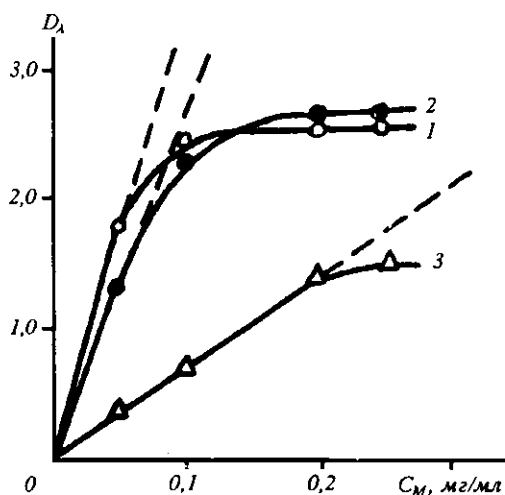


Рис. 1. Зависимость оптической плотности растворов в УФ-области (D) от концентрации (C) препарата «Мумие-Витас» с 0,01 SSC: 1—3 — при длине волны 200, 205 и 270 нм соответственно

200—350 нм трех максимумов полос 205, ≈225 и 270 нм, относительная оптическая плотность которых изменяется в зависимости от концентрации препарата (нарушение закона Ламберта — Бэра). Линейная зависимость  $D_{\lambda}$  от концентрации наблюдалась для  $D_{200-205}$  (полосы поглощения, обусловленные энергетическими переходами  $n \rightarrow \pi \rightarrow \pi^*$  в хромофорах непредельных карбоновых кислот, альдегидов, стероидов, нитросоединений, аминокислот и др.) до  $C_{\text{мумие}} \leq 0,05$  мг/мл; для  $D_{205-225}$  (характерной для карбонил-содержащих соединений, производных бензола и т. д. [10]) при  $C_{\text{мумие}} \rightarrow 0,1$  мг/мл, тогда как изменение  $D_{260-270}$  линейно зависит от концентрации до  $C_{\text{мумие}} = 0,2$  мг/мл, выше которой возможна ассоциация и образование полимерных форм препарата, а также имеет место насыщение зависимостей  $D_{\lambda} = f/C_{\text{мумие}}$ . В связи с этим исследования выполнены в диапазоне концентраций ниже указанной (0,2 мг/мл). ИК-спектры препарата «Мумие-Витас» записывали на ИК-спектрометре «Perkin Elmer» (Швеция) в соответствии с методами, изложенными в [10]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием методов непараметрической статистики [11].

**Результаты и обсуждение.** Некоторые данные свидетельствуют о наличии антиоксидантных свойств у препаратов, полученных на основе природного бальзама «Мумие» [8]. В табл. 1 и 2 приведены результаты определения спонтанного (оцениваемого по содержанию промежуточных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов) и индуцированного НАДФН и аскорбатом ПОЛ (оцениваемого по скорости накопления малонового диальдегида (МДА) и

Таблица 1  
Концентрация диеновых конъюгатов (нмоль/мг белка) во фракциях хроматина печени при введении животным хлорофоса и препарата «Мумие-Витас» (n = 10—17)

Условия введения препарата	Фракция хроматина					
	РХ			ТАХ		
	Контроль	Хлорофос	Мумие + хлорофос	Контроль	Хлорофос	Мумие + хлорофос
<b>Лечебное</b>						
гептановый слой липидного экстракта	222,4	110,0*	74,8*	31,3	17,5*	75,3*
изопропанольный слой липидного экстракта	515,1	400,4	40,0*	19,2	86,6*	39,6*
<b>Профилактическое</b>						
гептановый слой липидного экстракта	61,9	90,7	33,4	22,6	34,4	20,7
изопропанольный слой липидного экстракта	83,1	81,0	68,8	41,5	34,4	21,6*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 \*p > 0,05 (по сравнению с контролем). Контролем служили интактные животные.

Таблица 2

Скорость накопления МДА и его производных (нмоль/мг белка за 2 ч) во фракциях хроматина печени при введении животным хлорофоса и препарата «Мумие-Витас» (n = 10—17)

Условия введения препарата, показатель	Фракция хроматина					
	РХ			ТАХ		
	Контроль	Хлорофос	Мумие + хлорофос	Контроль	Хлорофос	Мумие + хлорофос
<b>Лечебное</b>						
НЗП	1852,8	1696,3	1734,8	1000,8	857,2	836,4
НЗП, Δ	267,0	118,3	192,9	35,6	77,1*	0*
АЗР	399,1	609,7*	557,3	746,8	646,7	1386,3*
Неиницированный контроль	696,0	593,4	619,0	175,4	152,5	134,6
<b>Профилактическое</b>						
НЗП	1792,0	3011,6*	2147,9	2059,3	1684,6	1474,0
НЗП, Δ	62,9	362,0*	321,1*	46,3	131,1*	15,0*
АЗР	801,0	577,4	634,8	1056,0	1042,3	1025,1
Неиницированный контроль	480,7	545,7	374,7	219,6	139,3	144,7

Примечание. НЗП — индуцированное НАДФН ПОЛ; Δ — его составляющая, зависящая от нагревания; АЗР — индуцированное аскорбатом ПОЛ; значения НЗП, НЗП, Δ и АЗР приведены с учетом вычитания соответствующего неиницированного контроля.

его производных) во фракциях хроматина печени в условиях интоксикации животных хлорофосом и введения «Мумие-Витас». При лечебном способе введения показатели ПОЛ изменяются неоднозначно. Во фракциях РХ препарат проявляет антиоксидантное действие как в гептановом, так и в изопропанольном слоях липидного экстракта при анализе величины спонтанного ПОЛ (табл. 1). Та же закономерность обнаружена при измерении величины индуцированного аскорбатом ПОЛ в этой фракции хроматина (табл. 2). Что касается активной фракции хроматина, то лечебное введение животным данного препарата, наоборот, вызывает рост величины спонтанного ПОЛ в обоих слоях липидного экстракта (табл. 1) и аскорбата-индуцированного ПОЛ (табл. 2). В то же время, лечебное введение «Мумие-Витас» снижает величину ферментативной составляющей НАДФН-индуцированного ПОЛ (НЗП, Δ) в этой фракции хроматина, которая значительно возрастает в условиях интоксикации крыс хлорофосом.

При профилактическом введении «Мумие-Витас» результаты однозначно свидетельствуют о наличии антиоксидантного эффекта у препарата по отношению к измененным в условиях интоксикации процессам как спонтанного, так и в особенности индуцированного ПОЛ. Данная закономерность проявляется главным образом в активной фракции

хроматина. В связи с этим уместно напомнить, что повреждение именно этой фракции является определяющим звеном генотоксического процесса [7]. Следовательно, профилактическое введение препарата является в данном случае более предпочтительным для проявления антиоксидантного действия по отношению к нарушенным в условиях интоксикации хлорофосом процессам ПОЛ в хроматине по сравнению с лечебным.

Защитный по отношению к ядерному геному эффект препарата при профилактическом его введении коррелирует в данном случае со снижением смертности экспериментальных животных в результате интоксикации (без препарата — 68,6 % погибших, при введении препарата — 34,3 %,  $p \leq 0,05$ ). В то же время при лечебном способе введения не наблюдается снижения данного показателя (60,0 % в обоих случаях).

В результате анализа структурных характеристик хроматина в условиях интоксикации хлорофосом и введения животным «Мумие-Витас» обнаружено следующее (табл. 3). При интоксикации растет доля активной фракции хроматина, что может быть связано как с токсическим стрессом, так и с включением генов «антиоксической защиты» [4]. При использовании обоих способов введения «Мумие-Витас» этот показатель еще больше возрастает (в 2,13 при лечебном и в 1,35 раза при профилак-

Таблица 3

Показатели, характеризующие структуру фракций хроматина печени при введении животным хлорофоса и препарата «Мумие-Витас» (n = 10–17)

Условия введения препарата, показатель	Фракция хроматина					
	РХ			ТАХ		
	Контроль	Хлорофос	Мумие + хлорофос	Контроль	Хлорофос	Мумие + хлорофос
<b>Лечебное</b>						
Доля фракции, %	91,9	83,3*	81,0*	8,9	16,7*	19,0*
Белок/ДНК	1,6	1,4	1,3	6,1	5,1	5,4
Интенсивность флюоресценции флюорескамина, усл. ед.	39,0	38,0	32,0	58,0	50,0	68,0
Константа тушения акриламидом, М <sup>-1</sup>	7,3	10,6	7,3	9,2	9,6	14,7
<b>Профилактическое</b>						
Доля фракции, %	89,9	87,2*	86,4*	10,1	12,8*	13,6*
Белок/ДНК	1,4	1,6	1,5	7,5	7,8	6,3*
Интенсивность флюоресценции флюорескамина, усл. ед.	42,0	45,5	36,8	63,3	60,0	60,0
Константа тушения акриламидом, М <sup>-1</sup>	7,4	11,0	7,4	9,3	9,5	7,0

тическом введении по сравнению с интактными животными). Однако в последнем варианте повышение доли ТАХ сопровождается его депротеинизацией (снижением отношения белок/ДНК), что может свидетельствовать о более эффективном «открытии» дополнительных участков на ДНК-матрице для синтеза мРНК. В любом случае возможна реализация защитного эффекта «Мумие-Витас» при профилактическом способе его введения за счет интенсификации синтеза гипотетических «антитоксических белков». При использовании двух способов введения препарата не обнаружено структурных изменений белков хроматина как гистоновых (флюоресценция флюорескамина), так и негистоновых (константа тушения акриламидом) (см. табл. 3) [12, 13].

Таким образом, исследования, выполненные в условиях *in vivo*, показали эффективность профилактического применения препарата «Мумие-Витас» (троекратное внутрибрюшинное введение за 36, 24 и 0,5 ч до получения яда в дозе 240 мг/кг массы тела) для защиты ядерного хроматина от генотоксического повреждения хлорофосом. Предположительно, в реализации подобного генопротекторного действия участвуют липиды (снижение ПОЛ, см. табл. 1, 2) и ДНК (повышение доли ТАХ

за счет ДНК в суммарном хроматине, см. табл. 3) хроматина. Для проверки подобного предположения было изучено взаимодействие препарата «Мумие-Витас» в условиях *in vitro* с изолированными фракциями РХ и ТАХ, а также с модельными системами (фосфатидилхолиновые и сфингомиелиновые липосомы, БСА, ДНК тимуса телянка).

Методом микрокалориметрии в режиме смешивания («ЛКВ», Швеция) при температуре 26,0 °С исследовано комплексобразование «Мумие-Витас» (С = 0,067 мг/мл) с РХ и ТАХ. На рис. 2, а, приведены кинетические кривые, отражающие изменения теплового эффекта реакции между фракциями РХ, ТАХ и препаратом. Из рисунка видно, что взаимодействие «Мумие-Витас» с хроматином протекает с экзотермическим эффектом, свидетельствующим об образовании электростатических, ван-дер-ваальсовых либо Н-связей. Максимум тепловыделения для обеих фракций приходится на 4–ю мин после смешивания компонентов. Крайне важным фактом является большая величина эффекта для фракции ТАХ по сравнению с РХ, что совпадает с результатами антиоксидантного действия «Мумие-Витас», выявленного в этой фракции (см. табл. 1, 2). Для идентификации места локализации действия препарата (или его компонентов)

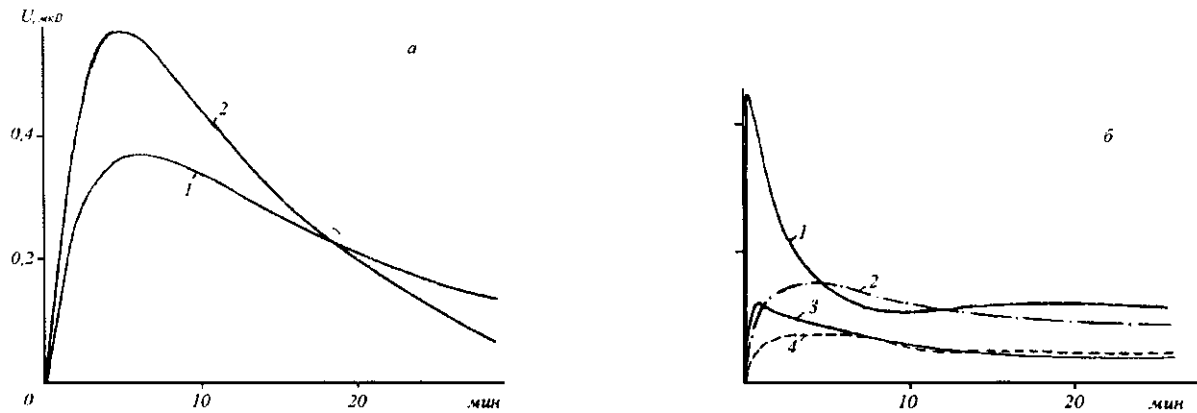


Рис. 2. Тепловой эффект взаимодействия между препаратом «Мумие-Витас» и фракциями хроматина (а: 1 — РХ; 2 — ТАХ) и модельными системами (б: 1 — липосомы из сфингомиелина; 2 — из фосфатидилхолина; 3 — БСА; 4 — ДНК тимуса)

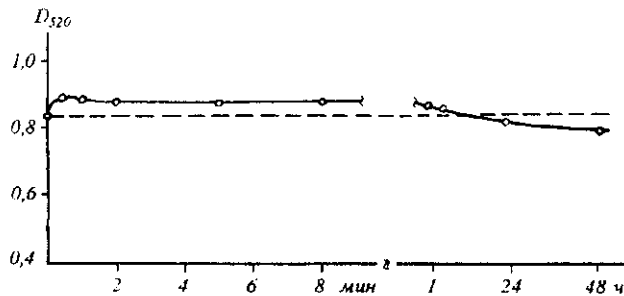


Рис. 3. Зависимость оптической плотности ( $D_{520}$ ) спиртового раствора ДФПГ от времени инкубации с препаратом «Мумие-Витас»

на хроматине было изучено его взаимодействие с модельными системами — компонентами хроматина: липосомами из сфингомиелина и фосфатидилхолина (рис. 2, б, кривые 1 и 2 соответственно), БСА (кривая 3), а также с ДНК (кривая 4). Из приведенных данных следует, что реакция «Мумие-Витас» с БСА и сфингомиелином протекает очень быстро (пик тепловыделения приходится приблизительно на 0,5 мин с момента смешивания, тогда как для фосфатидилхолина и ДНК он приходится на 4-ю мин). Это может служить доказательством преимущественного участия фосфатидилхолиновых липидов и ДНК хроматина в комплексообразовании с «Мумие-Витас».

Таким образом, защитный по отношению к ядерному хроматину эффект «Мумие-Витас» реализуется, по-видимому, в первую очередь в результате взаимодействия препарата с фосфатидилхолиновыми липидами и ДНК хроматина. Вклад в процесс взаимодействия белкового компонента, а также сфингомиелиновых липидов (и других, от-

личных от фосфатидилхолиновых), вероятно, выражен в меньшей мере.

Тот факт, что защитный эффект препарата непосредственно связан с его антиоксидантным действием в хроматине в условиях отравления животных хлорофосом (см. табл. 1, 2), подтверждается также исследованиями *in vitro*. Для этого была изучена антирадикальная активность растворов «Мумие-Витас» методом, описанным в работе [14], с помощью стабильного радикала дифенилпикрилгидразина (ДФПГ).

На рис. 3 приведена зависимость оптической плотности  $D_{520}$  спиртового раствора ДФПГ ( $C = 10^{-4}$  М) от времени инкубации в нем препарата «Мумие-Витас» ( $C = 0,05$  мг/мл). Возрастание  $D_{520}$  в момент и в первые 10 мин после смешивания растворов является, по-видимому, результатом наложения оптической плотности ( $\approx 0,05$ ) окрашенного раствора препарата. В дальнейшем наблюдается снижение  $D_{520}$  ДФПГ на 10 %, что указывает на наличие антирадикальных свойств у препарата «Мумие-Витас».

Ранее было показано, что наличие у «Мумие-Витас» антиоксидантных свойств, являющихся основой его лечебного эффекта, обусловлено присутствием в составе препарата ряда потенциальных антиоксидантных компонентов (витаминов, фитостероидов, аминокислот и др.) [8]. Для дальнейшего анализа состава таблетированной формы «Мумие-Витас» были записаны ИК-спектры препарата в КВг.

В табл. 4 приведены наиболее характерные частоты колебаний, наблюдаемых в ИК-спектре препарата «Мумие-Витас». Как видно из таблицы, в исследуемом препарате наблюдаются ИК-частоты, характерные для идентифицированных органических соединений, входящих в состав «Мумие»

Таблица 4  
ИК-частоты колебаний таблетированной формы препарата «Мумие-Витас» в КВг

Частота, см <sup>-1</sup>	Природа колебаний	Тип соединения, связь
850—550	$\nu_{\text{CBr}}, \nu_{\text{CCl}}, \delta\text{-CH}$	Алкилхлориды, алкилбромиды, алкилиодиды, цис-диены
1035	$\nu_{\text{C-O}}$	Спирты
1110, 1058	$\nu_{\text{C-O-C}}$	Эфиры
1390	$\nu_{\text{NO}_2}^{\text{S}}$	Нитросоединения
1585—1548	$\nu_{\text{NO}_2}^{\text{AS}}$	То же
1700—1660	$\nu_{\text{C-C}}$	Алкены
	$\nu_{\text{C=O}}$	Карбонильные соединения (кетоны, кислоты и их производные)
2920—2890	$\nu_{\text{C-H}}, \nu_{\text{CH}_2}^{\text{AS}}, \nu_{\text{CH}_3}^{\text{AS}}$	Алканы, радикалы $\text{CH}_3$ - в бензольном конце
3100—3000	$\nu\text{-CH}$	Алкены
3100—3020	$\nu\text{CN}$	Арены
3600—3200	$\nu_{\text{OH}}, \nu_{\text{NH}}, \nu_{\text{NH}_2}$	Водородная связь, амиды, амины, аминокислоты

(эфирных масел, восков, аминокислот и органических кислот, витаминов и т. д.) [8].

Таким образом, полученные в работе данные свидетельствуют о наличии генопротекторного эффекта у таблетированной формы препарата «Мумие-Витас» при профилактическом его введении животным, отравленным хлорофосом. Этот эффект реализуется в первую очередь вследствие взаимодействия его компонентов, обладающих антиоксидантной активностью, с фосфатидилхолиновыми липидами и ДНК фракций хроматина (в основном активной фракции), в результате чего наблюдается подавление процессов ПОЛ в хроматине (опять-таки, прежде всего, в ТАХ). Антиоксидантно-генопротекторный механизм действия «Мумие-Витас» проявляется ввиду наличия в составе препарата ряда потенциальных антиоксидантов (витаминов, фитостероидов, аминокислот и др.), аналогичное действие некоторых из них на геном показано нами ранее [1—6].

Генопротекторный эффект «Мумие-Витас» реализуется при его взаимодействии, прежде всего, с активной фракцией хроматина, структурно-функциональная организация которой [15], вероятно, способствует более полному выражению антиоксидантной активности препарата.

Е. Л. Левицкий, Ю. І. Губський, Р. Г. Примаєк, Г. Г. Горюшко, О. М. Марченко, І. Є. Вістунова

Антиоксидантно-генопротекторный механизм дії препарату «Мумію-Вітас»

#### Резюме

Виявлено захисну стосовно ядерного хроматину печінки дію лікарського препарату «Мумію-Вітас» в умовах генотоксичної дії хлорофосу. Ця дія реалізується при профілактичному внутрішньочеревному введенні «Мумію-Вітас» експериментальним тваринам (тричі за 36, 24 та 0,5 год до отримання отрути в дозі 240 мг/кг маси тіла) і пов'язана із антиоксидантним ефектом на процеси переокислення хроматинзв'язаних ліпідів. Антиоксидантно-генопротекторна дія препарату в значно більшій мірі проявляється у транскрипційно активній фракції хроматину та корелює із зниженням смертності експериментальних тварин. У реалізації цього ефекту беруть участь головним чином фосфатидилхолінові фосfolіпіди та ДНК хроматину.

E. L. Levitsky, Yu. I. Gubskiy, R. G. Primak, A. G. Goryushko, A. N. Marchenko, I. E. Vistunova

The antioxidant-genoprotective mechanism of the action of the preparation «Mumiyo-Vitas»

#### Summary

The protective effect as regards the liver nuclear chromatin of the drug preparation «Mumiyo-Vitas» in condition of genotoxic action of the chlorophose is revealed. This effect is realized in conditions of profilactic intraperitoneal way of the preparation injection to the experimental animals (thrice-repeated before 36, 24 and 0.5 h the poison in dose 240 mg/kg of the body mass) and related to the antioxidant action as regards the lipids chromatin peroxidation processes. The antioxidant-genoprotective effect of the preparation is more expressed as regards the transcriptionally active chromatin fraction and is correlated to the mortality reduction of the experimental animals. In the realization of this effect mainly the c chromatin phosphatidylcholin lipids and DNA take part in.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Губський Ю. І., Левицкий Е. Л., Примаєк Р. Г. та ін. Принципи фармакологічного захисту ядерного геному // Ліки.—1994.—№ 4.—С. 15—19.
2. Левицкий Е. Л., Холодова Ю. Д., Губський Ю. І. та др. Механізми генопротекторного діяння препарату на основі фітоєкдистероїдів (БТК-8Л) в умовах пошкодження хроматина хлорофосом // Укр. біохім. журн.—1993.—65, № 6.—С. 84—91.
3. Губський Ю. І., Левицкий Е. Л., Примаєк Р. Г. та др. Вплив вітаміну Е на структурно-функціональну організацію хроматина печені в умовах пошкодження тетрахлорметаном // Біополімери та клітка.—1993.—9, № 3.—С. 27—34.
4. Чабанний В. Н., Левицкий Е. Л., Губський Ю. І. та др. Генопротекторний ефект препаратів на основі екдистероїдів при отравленні крыс тетрахлорметаном і хлорофосом // Укр. біохім. журн.—1994.—66, № 5.—С. 67—77.
5. Губський Ю. І., Левицкий Е. Л., Примаєк Р. Г. та ін. Антиоксидантна та генопротекторна властивості фізіологічно активних речовин, виділених з троянди дамаської // Ліки.—1995.—№ 6.—С. 112—118.
6. Губський Ю. І., Левицкий Е. Л. Механізми перекисного

- окисления липидов фракций хроматина печени крыс // Биополимеры и клетка.—1993.—9, № 5.—С. 34—43.
7. *Левицкий Е. Л., Губский Ю. И.* Свободнорадикальные повреждения ядерного генетического аппарата клетки // Укр. биохим. журн.—66, № 4.—С. 18—30.
  8. *Бурчинський С. Г., Левицький Є. Л., Корніснко Б. Г. та ін.* Фармакологічні ефекти та механізми дії препарату «Мумію» // Ліки.—1995.—№ 5.—С. 103—114.
  9. *Губский Ю. И., Левіцкий Е. Л., Примак Р. Г. и др.* Молекулярные механизмы повреждения хроматина печени хлорофосом в условиях введения верапамила и атропина // Биополимеры и клетка.—1993.—9, № 4.—С. 32—39.
  10. *Миронов В. А., Янковский С. А.* Спектроскопия в органической химии.—М.: Химия, 1995.—232 с.
  11. *Ашмарин И. П., Васильев Н. И., Амбросов В. А.* Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов.—Л.: Изд-во ЛГУ, 1975.—78 с.
  12. *Примак Р. Г., Горюшко А. Г., Левіцкий Е. Л. и др.* Изучение конформационных характеристик транскрипци-  
онно активного и репрессированного хроматина с помощью флуоресцентных зондов // Биополимеры и клетка.—1994.—10, № 1.—С. 41—46.
  13. *Губский Ю. И., Примак Р. Г., Горюшко А. Г. и др.* Изучение компонентов фракций хроматина печени крыс методами флуоресцентного зондирования // Там же.—№ 6.—С. 92—97.
  14. *Портнягина В. А., Починок В. Я., Тараховский М. Л. и др.* Реакция некоторых меркаптосоединений со стабильным радикалом дифенилпикрилгидразином // Укр. хим. журн.—1985.—51, № 11.—С. 120—1206.
  15. *Левіцкий Е. Л., Губский Ю. И., Чабанный В. Н. и др.* Биохимическая характеристика фракций транскрипционного активного и репрессированного хроматина печени крыс // Биополимеры и клетка.—1993.—9, № 6.—С. 13—21.

УДК 615.357, 631:577.157  
Поступила в редакцию 25.06.96