

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ.

**Ямскова В.П*., Краснов М.С., Мальцев Д.И., Куликова О.Г., Рыбакова Е.Ю*.,
Богданов В.В., Ямсков И.А.**

*ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, 26, **E-mail:** yamskova-vp@yandex.ru
ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 28, **E-mail:** yamskov@mail.ru

Более 10 лет назад нами была выдвинута гипотеза для объяснения феномена биологического действия физико-химических факторов в сверхмалых дозах (СМД) [1]. За этот временной промежуток нами был получен ряд экспериментальных данных, которые свидетельствуют в пользу ранее высказанных предположений.

В настоящее время основные положения нашей концепции можно сформулировать следующим образом.

- 1. Физические и химические факторы в СМД имеют единый механизм биологического действия, в основе которого лежит изменение хода или направленности процессов биорегуляции, постоянно протекающих в живых организмах.**
- 2. Распространение регуляторного сигнала в тканях опосредовано определенными макромолекулярными структурами межклеточного пространства, одной из которых является «малый матрикс».**
- 3. «Малый» матрикс функционирует, во-первых, как адгезионная структура, а во-вторых, он обеспечивает перевод воды межклеточного пространства и поддержание ее определенного состояния в виде «информационной матрицы».**
- 4. «Малый» матрикс – представлен ранее не изученными биорегуляторами, имеющими сложное строение, а именно, они состоят из биологически активных пептидов и белков, которые модулируют активность этих пептидов.**
- 5. Воздействие физико-химических факторов воспринимается водой межклеточного пространства путем образования ее определенных структур.**
- 6. В основе феномена СМД лежат перестройки пространственной организации макромолекулярных структур межклеточного пространства, возникающих под воздействием образовавшихся определенных структур воды. В результате в клетку проходит новый регуляторный сигнал, опосредованный системой лигандо-рецепторных взаимодействий на поверхности клетки и системой вторичных мессенджеров.**

Другими словами, мы постулируем существование во всех живых организмах постоянно функционирующего механизма биорегуляции, в котором важную роль играет малоизученная адгезионная структура межклеточного пространства – «малый» матрикс. Эта структура «подготавливает» воду, переводя ее в определенное состояние, в котором вода обладает способностью быстро записывать и распространять по ткани информационный сигнал, поступивший извне.

В задачу настоящего сообщения не входит рассмотрение механизмов, лежащих в основе изменений в структуре воды, под воздействием различных факторов. Мы собираемся рассмотреть процессы, которые постоянно происходят в тканях и каким образом они могут изменяться при воздействии физико-химических факторов в СМД.

Рассмотрим результаты исследования биорегуляторов, входящих в состав «малого» матрикса.

1. Биорегуляторы данной группы, которая получила название мембранотропные гомеостатические тканеспецифические биорегуляторы (МГТБ), были обнаружены нами в различных тканях животных позвоночных и беспозвоночных, растений, грибов [2]. МГТБ

проявляют ряд достаточно оригинальных свойств, их изучение способствовало разработке определенного экспериментального подхода к изучению биорегуляторов данной группы. Его основу составляют экстракция МГТБ из тканей, их очистка, изучение состава и биологического действия. Например, для изучения биологической активности МГТБ был разработан метод их биотестирования, основанный на оценке мембранотропного действия биорегуляторов. Для исследования влияния биорегуляторов на состояние клеток и тканей были разработаны экспериментальные модели роллерного органотипического культивирования, в основном, тканей амфибий, поскольку они лучше тканей млекопитающих выдерживают условия длительного культивирования, а активность МГТБ характеризуется отсутствием видовой специфичности.

2. На данных моделях было продемонстрировано влияние МГТБ в сверхмалых дозах, соответствующих 10^{-8} - 10^{-15} мг белка/мл (СМД), на ход и направленность таких важнейших биологических процессов как адгезия и миграция клеток, клеточная пролиферация и дифференцировка, апоптоз [2]. Было показано, что биорегуляторы данной группы стимулируют восстановление и репарацию в поврежденных тканях за счет дополнительной активации клеточных источников регенерации в ткани.

3. Иммуногистохимическими методами была показана их внеклеточная локализация (рис. 1). Полученные результаты свидетельствуют в пользу высказанного нами предположения об участии данных биорегуляторов в образовании структуры «малого» матрикса.

4. МГТБ имеют сложный состав: они представляют собой комплексы биологически активных пептидов (регуляторные пептиды, РП), в том числе углеводсодержащих, и белков, которые модулируют активность РП. Ионы кальция играют большую роль в организации МГТБ – они участвуют во взаимодействии отдельных компонентов МГТБ между собой (Рис. 2). Экспериментально показано, взаимодействие РП с белками-модуляторами происходит по принципу углевод-белкового взаимодействия: белок-модулятор, подобно лектину «узнает» углеводную компоненту (остатки маннозы) пептидов, образуется комплекс в присутствии ионов кальция (Рис. 2). Образование такого комплекса приводит к изменению активности РП. В некоторых случаях происходит значительное уменьшение активности РП, например, это показано для биорегулятора, выделенного из сыворотки крови [3]. В случае других биорегуляторов, например, выделенных из тканей заднего сектора глаза – образование комплекса вызывает увеличение активности РП и проявление ее в СМД [4].

Согласно нашим представлениям, взаимодействие между РП и белками-модуляторами лежит в основе самосборки структуры МГТБ, которые являются «тонкими настройщиками» органо-тканевого гомеостаза, то есть обеспечивают регуляцию биологических процессов, проявляя свойства тканевой, но не видовой специфичности действия. В этом аспекте следует привести экспериментально полученные данные об исследовании пептидной компоненты, выделенной из различных тканей глаза быка. Несмотря на то, что эти ткани глаза: роговица, хрусталик, стекловидное тело, радужка, сетчатка и др., выполняют различные функции и имеют разное строение, в состав биорегуляторов, выделенных из каждой ткани глаза, входят несколько одинаковых пептидов (табл. 1).

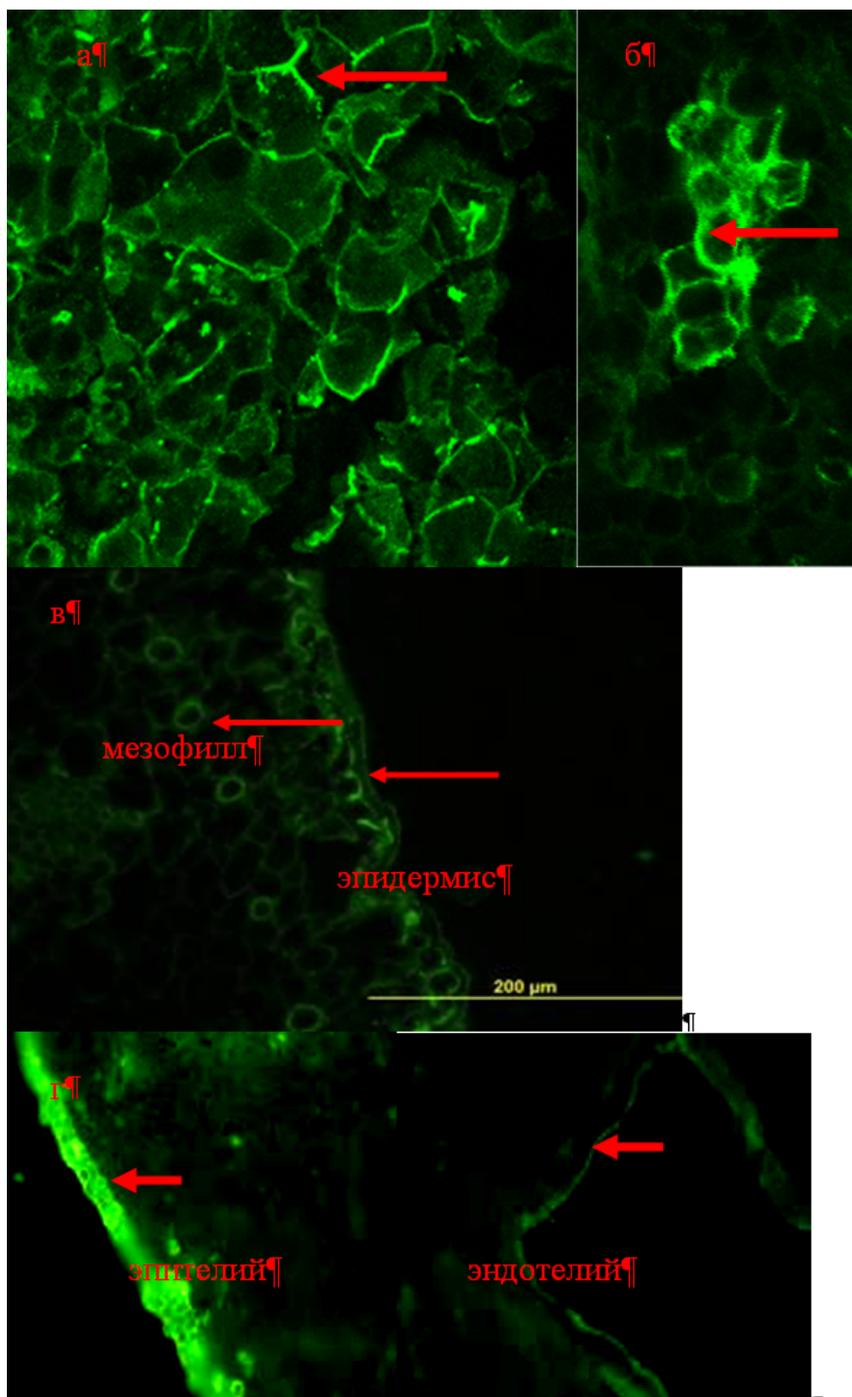


Рис. 1. Локализация биорегуляторов в тканях. Локализация биорегулятора, выделенного из *сыворотки крови* на поверхности клеток печени тритона: а) гепатоцитов; б) клеток кроветворения (указано стрелками). Ув. Ок.х10, об.х100.

в). Локализация биорегулятора, выделенного из луковиц чеснока, в ткани отростка чеснока на поверхности клеток эпидермиса и округлых клеток губчатого мезофилла (указано стрелками). Ув. Ок.х10, об.х20

г). Локализация биорегулятора, выделенного из *роговицы* - на поверхности клеток эпителия и эндотелия роговицы (указано стрелками): а) тритона Ув . Ок.х10, об.х20; б) крысы Ув. Ок.х10, об.х10.

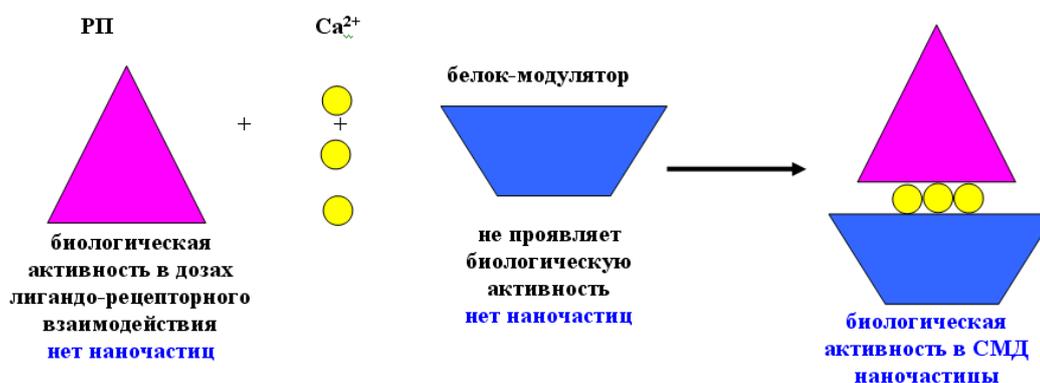


Рис. 2. Механизм взаимодействия регуляторных пептидов с их модуляторами, лежащий в основе образования и функционирования биорегуляторов данной группы

Табл. 1. Пептидный состав биорегуляторов, выделенных из различных тканей глаза. Перечень сигналов масс-спектров пептидов.

№№	Источник	M(m/z)	К-ция (мг/мл)
1	Сетчатка глаза быка <i>Bos taurus taurus</i>	4302, 4528, 4819, 8603	0.068
2	Хрусталик глаза быка <i>Bos taurus taurus</i>	4302, 4529, 4817, 8604	0.0041
3	Стекловидное тело глаза быка <i>Bos taurus Taurus</i>	4300, 4370, 4420	0.081
4	Радужка глаза быка <i>Bos taurus taurus</i>	3944, 4301	0.083
5	Цилиарное тело глаза быка <i>Bos taurus taurus</i>	4301	0.068
6	ПЭ глаза быка <i>Bos taurus taurus</i>	4303, 4532, 4819	0.0017
7	Склера глаза быка <i>Bos taurus taurus</i>	4171, 4302, 4531, 4819	0.039
8	Роговица глаза быка <i>Bos taurus taurus</i>	1442, 3376, 3973, 4302, 4418, 4531, 4817, 8604	0.0105

Важно отметить, что в литературе отсутствуют данные о синтезе гликопептидов в тканях высших животных. В связи с этим можно предположить, что РП являются продуктами постоянно протекающего в межклеточном пространстве тканей протеолиза белков, в том числе гликопротеинов.

Известно, что суперсемейство матричных металлопротеаз (ММР), включающее в себя более 28 представителей, а также семейство ингибиторов данных ферментов (ТИМР), постоянно осуществляют модификацию ВКМ за счет протеолиза его белков [5]. В литературе имеются данные, показывающие, что продукты протеолиза белков ВКМ играют большую роль в дифференцировке и пролиферации клеток [6]. Согласно предложенной нами концепции, продукты протеолиза собираются в ассоциаты, которые являются биологически активными. Большую роль в этом процессе играют белки-модуляторы. Мы предполагаем, что белки-модуляторы (в некоторых случаях они представлены неизученными изоформами сывороточного альбумина) проявляют свойства шаперонов – осуществляют организацию и «упаковку» пептидов, которые приобретают вторичную

структуру, преимущественно содержащую различные Я-элементы и статистический клубок (таблица 2).

Таблица 2. Вторичная структура регуляторных пептидов, входящих в состав биорегуляторов					
Источник выделения биорегуляторов (из тканей крупного рогатого скота)	б-спираль, %	в-складки (антипараллельные)%	в-складки (параллельные) %	в-изгибы, %	Статистический клубок, %
пигментный эпителий глаза	7,6±0,5	37,4±0,5	5,7±0,5	18,9±0,5	30,4±0,5
сетчатка	7,4±0,5	40,0±0,5	5,2±0,5	18,4±0,5	31,0±0,5
хрусталик	6,8±0,5	40,4±1,0	5,2 ±0,5	18,5±1,0	30,8±1,0
сыворотка крови	8,0±0,5	40,1±0,5	2,0±0,5	16,9±0,5	33,0±0,5
легкое	2.2±0.5	48.1 ± 0.5	3.7 ± 0.5	16.7 ± 0.5	29.3 ± 0.5
печень	2,2±0,5	48,1±0,5	3,7±0,5	16,7±0,5	29,3±0,5
желчь	2,2±0,5	48,3±0,5	3,7±0,5	16,7±0,5	29,1±0,5
молоко	6,2±0,5	45,7±0,6	3,6±0,8	16,0±1,1	28,5±3,2
предстательная железа	6,4±0,1	47,1±0,2	3,7±0,3	14,1±0,1	28,7±1,5

Следует отметить особую роль изоформ альбумина сыворотки крови, которые были обнаружены как белки-модуляторы, входящие в состав нескольких МГТБ. Известно, что семейство сывороточного альбумина включает в себя несколько десятков членов. До сих пор их функция оставалась совершенно не изученной. Согласно предложенной нами концепции, многочисленные изоформы сывороточного альбумина могут быть ответственны за регуляцию процессов органно-тканевого гомеостаза, входя в состав МГТБ и функционируя как шапероны в межклеточном пространстве соответствующей ткани. Такое поведение сывороточного альбумина (подобно шаперону) показано в литературе [7]. Мы полагаем, что изоформы альбумина могут проникать избирательно в межклеточное пространство соответствующего органа через гемато-органные барьеры, которые пропускают только специфический для данного органа альбумин. Это предположение подкрепляется результатами исследования альбуминов, входящих в состав МГТБ. Так, например, методами масс-спектрометрии было показано, что альбумины, входящие в состав нескольких МГТБ, имели различные значения молекулярных весов [2, 8].

5. Важнейшим свойством МГТБ является их способность образовывать крупные наноразмерные частицы даже в очень разбавленных растворах (Рис. 3, 4) [9-14]. Надо отметить, что экспериментально была показана зависимость между наноразмерным состоянием МГТБ и проявлением их активности в СМД [4].

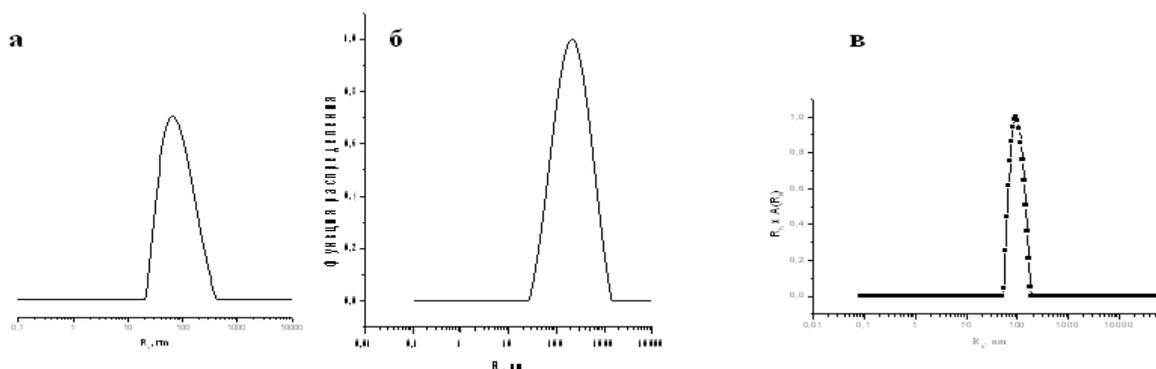


Рис. 3. Лазерное динамическое светорассеивание растворов, содержащих биорегулятор, выделенных из: А) молока ($R_h=87,8\pm 10,1$ нм); Б) ПЭ ($R_h=205,5\pm 11,3$ нм); В) роговицы ($R_h=130,5\pm 12,4$ нм).

R_h – величина гидродинамического радиуса при величине угла рассеяния 0° .

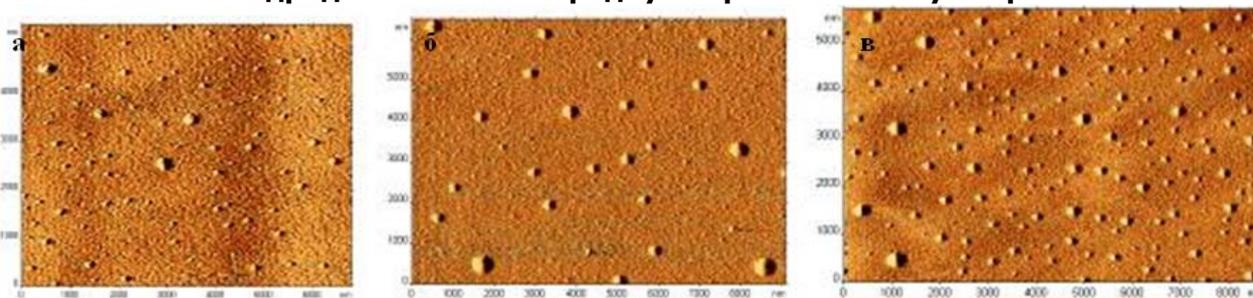


Рис. 4. Атомно-силовая микроскопия растворов биорегуляторов, выделенных из: А) Хрусталика (110-200 нм), Б) ПЭ (150-300 нм), В) сетчатки (120-170 нм).

Очевидно, это свойство МГТБ непосредственно связано с их способностью влиять на структуру воды. Это было показано ранее различными физико-химическими методами: ИК-спектроскопия, ЯМР, лазерное динамическое светорассеивание [15]. Согласно нашим представлениям, МГТБ, присутствующие в виде «малого» матрикса в межклеточном пространстве, обеспечивают прохождение регуляторного сигнала по ткани за счет перевода воды в определенное состояние. Именно в этом состоянии вода функционирует как «информационная матрица». Любое воздействие небольшого количества сигнальных молекул вызывает локально ее изменение – образование новых структур воды, которое быстро распространяется по межклеточному пространству тканей, вызывая изменения конформации соответствующих рецепторов. Через некоторое время это «возмущение» в виде образования локальной новой структуры воды исчезает, и вода вновь переходит за счет взаимодействия с МГТБ в свое постоянное состояние «информационной матрицы».

По сути, все данные полученные в экспериментах по исследованию действия физико-химических факторов в СМД указывают на существование данного механизма биорегуляции во всех живых организмах.

Это удалось продемонстрировать при исследовании «мнимых» растворов биорегуляторов данной группы. В качестве «мнимых» растворов были изучены МГТБ, выделенные из печени и легкого крысы. Концентрация белка в растворах этих биорегуляторов, полученных путем последовательного 10-кратного разбавления исходных препаратов, соответствовала 10^{-50} мг белка в мл. Было показано, что «мнимые» растворы этих биорегуляторов проявляют тканеспецифическую мембранотропную активность, то есть тканеспецифическое действие растворов биорегуляторов сохранялось, при условии полного отсутствия молекул МГТБ (Рис. 5). При воздействии на «мнимые» растворы биорегуляторов таких физических факторов как температура (глубокое замораживание до -70°C , или нагревание до 100°C в течение 30 мин), а также ультразвуковая обработка (100 Вт, 20 кГц) наблюдали различные эффекты. После глубокого замораживания растворов их активность всегда сохранялась. Сразу после нагревания или воздействия ультразвуком, «мнимые» растворы утрачивали биологическую активность. Однако, она восстанавливалась через несколько дней в случае температурной обработки, но, после обработки ультразвуком, активность мнимых растворов утрачивалась полностью. В отличие от «мнимых» растворов биорегуляторов, биологическое действие их растворов в СМД сохранялось после воздействия данных физических факторов. Анализируя

полученные данные можно предположить, что: 1) при воздействии биорегуляторов данной группы происходит образование структур воды, которые и являются носителями информации; 2) образование таких структур осуществляется на двух уровнях: один нарушается при повышении температуры, но он может восстановиться через некоторое время; другой уровень нарушается необратимо после ультразвуковой обработки. Возможно, что в этом случае специфические структуры воды как бы «разбиваются» и не далее не восстанавливаются. Эти данные также свидетельствуют в пользу высказанной нами концепции о том, что биорегуляторы данной группы функционируют в межклеточном пространстве тканей как макромолекулярные структуры, осуществляющие перевод воды в определенное состояние «информационной матрицы», которая способна реагировать на любые воздействия физико-химических факторов в СМД.

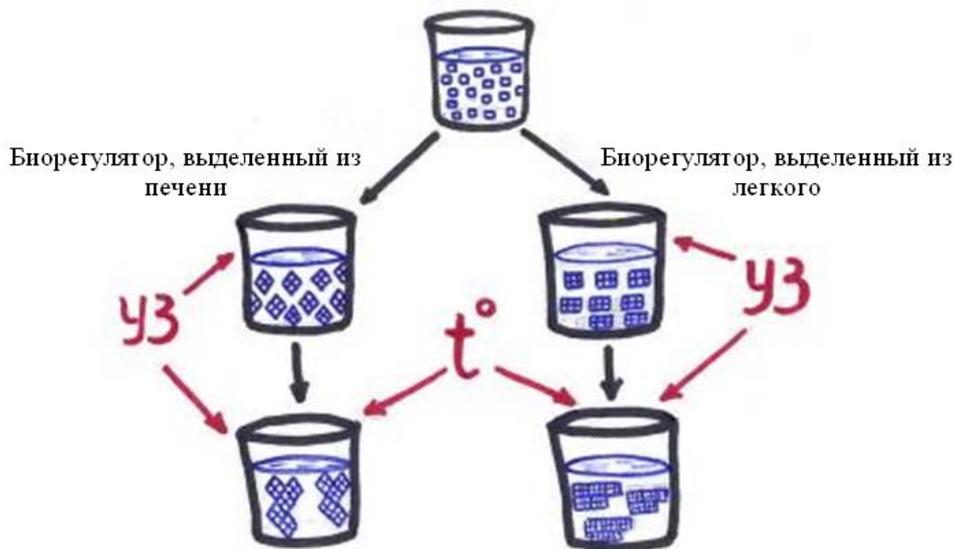


Рис. 5. Образование тканеспецифических структур воды при воздействии двух биорегуляторов. Образование таких структур осуществляется на двух уровнях: один нарушается при повышении температуры, но он может восстановиться через некоторое время; другой уровень нарушается необратимо при ультразвуковой обработке (УЗ) мнимого раствора. Возможно, что в этом случае специфические структуры воды как бы «разбиваются» и далее не восстанавливаются. Эти данные указывают на существование тканеспецифических ассоциатов воды, которые образуются при воздействии биологически активных веществ.

Результаты этого исследования объясняют также уникальное свойство биорегуляторов данной группы дополнительно активировать клеточные источники регенерации, вызывая тем самым стимуляцию процессов восстановления и репарации. На рис. 6 представлены данные, иллюстрирующие ранозаживляющее действие биорегулятора, выделенного из сыворотки крови, в дозе 10^{-12} мг белка/мл на экспериментальной модели кожной раны у мышей *in vivo*.

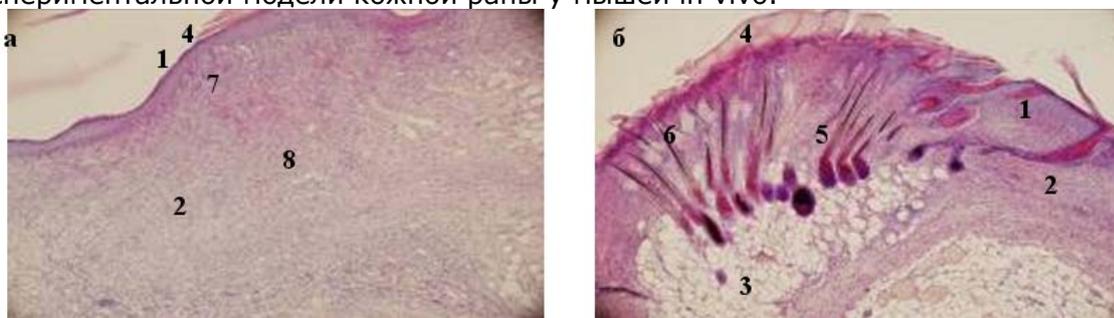


Рис. 6. Модель экспериментальной кожной раны у мышей *in vivo*: а) - рану обрабатывали физ. раствором б) - рану обрабатывали биорегулятором сыворотки крови в дозе 10^{-12} мг белка/мл. Ув. ок. Ч10, об. Ч20.

1 – эпидермис; 2 – дерма; 3 – подкожная жировая ткань; 4 – струп; 5 – волосяные фолликулы; 6 – сальные железы; 7 – очаг воспаления; 8 – фиброзный рубец.

В контроле в центральной части раны наблюдали образование очага хронического воспаления и формирование соединительнотканного рубца в дерме, отмечали отсутствие полной реэпителизации. В опытной группе наблюдали совершенно иную картину репарации кожи: сильное стягивание краев раны и практически полную ее реэпителизацию, более выраженную, чем у животных контрольной группы (восстанавливались все слои многослойного эпителия). Отмечали отсутствие очагов воспаления. Структура дермы почти восстановлена. В дерме (особенно под раной) и в подкожной ткани отмечено восстановление многочисленных протоков желез и волосяных фолликулов. Жировая ткань сильно развита. В отдельных участках под раной отмечено частичное восстановление мышечных элементов. То есть, в случае действия биорегулятора наблюдалось полное восстановление нормальной структуры ткани кожи.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований, свидетельствуют в пользу высказанной нами ранее концепции о присутствии во всех живых организмах определенного механизма биорегуляции, основанного на структурных перестройках воды. На наш взгляд, данный механизм лежит в основе феномена действия физико-химических факторов в СМД. Значительная сложность в исследовании этого вопроса связана с тем, что вода в живых организмах принципиально отличается от воды «свободного» объема – предмета многих исследований, проводимых физико-химическими методами. Тем не менее, обнаружение данной группы биорегуляторов, которые, на наш взгляд, участвуют в образовании «малого» матрикса межклеточного пространства тканей, позволяет моделировать многие процессы, происходящие в живых организмах, и, тем самым, более глубоко изучать данный механизм биорегуляции.

ON MECHANISM BIOLOGICAL ACTION OF ULTRA LOW DOSES

*V.P. Yamskova, M.S. Krasnov, D.I. Maltsev, O.G. Koulikova, *E.Y. Rybakova, V.V. Bogdanov, IA. Yamskov

*N. K. Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, **E-mail:** yamskova-vp@yandex.ru

A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement compounds, Russian Academy of Sciences, **E-mail:** yamskov@mail.ru

Литература

1. Ямскова В.П., Ямсков И.А. Механизм биологического действия физико-химических факторов в сверхмалых дозах // Российский химический журнал ЖРХО им. Д.И. Менделеева. 1999. Т. 43. №2. С. 74-79.
2. Ямскова В.П., Краснов М.С., Ямсков И.А. Новые экспериментальные и теоретические аспекты в биорегуляции. Механизм действия мембранотропных гомеостатических тканеспецифических биорегуляторов. - Saarbrucken: Lambert Academic Publishing. 2012. 127 p.
3. Ямскова В.П., Рыбакова Е.Ю., Виноградов А.А., Вечеркин В.В., Ямсков И.А. Исследование белка-инактиватора адгезивного гликопротеина из сыворотки крови млекопитающих // Прикладная биохимия и микробиология. 2004. Т. 40. №4. С. 407-413.
4. Ямскова В.П., Скрипникова В.С., Молявка А.А., Ильина А.П., Краснов М.С., Маргасюк Д.В., Борисенко А.В., Березин Б.Б., Кузнецова Е.С., Буряк А.К., Ямсков И.А. Структурно-функциональные особенности нового биорегулятора, выделенного из ткани пигментного эпителия глаза быка // Биохимия. 2009. т. 74. № 9. С. 1195-1203.
5. Pytliak M., Vargova V., Mechirova V. Matrix metalloproteinases and their role in oncogenesis: a review // Onkologie. 2012. V. 35. pp. 49–53.
6. Chaussain C, Eapen AS, Huet E, Floris C, Ravindran S, Hao J, Menashi S, and George A MMP2-cleavage of DMP1 generates a bioactive peptide promoting differentiation of dental pulp stem/progenitor cell // Eur Cell Mater. 2009. V. 18. pp. 84–95.
7. Marini I., Moschini R., A Del Corso, Muka U. Chaperone-like features of bovine serum albumin: a comparison with alpha-crystallin // Cell. Mol. Life Sci. 2005. V. 62. p. 3092-3099.
8. Ильина А.П., Куликова О.Г., Мальцев Д.И., Краснов М.С., Рыбакова Е.Ю., Скрипникова В.С., Кузнецова Е.С., Буряк А.К., Ямскова В.П., Ямсков И.А. Идентификация новых пептидов из межклеточного пространства методом MALDI-TOF масс-спектрометрии // Прикладная биохимия и микробиология, 2011, Т. 47, №2, С. 135-140.

9. Borisenko A.V., Yamskova V.P., Krasnov M.S., Blagodatskikh I.V., Vecherkin V.V., Yamskov I.A. "Regulatory proteins from the mammalian liver that display biological activity at ultra low doses" pp. 35-45 // In the book "Biochemical Physics Frontal Research", Ed. by Varfolomeev S.D., Burlakova E.B., Popov A.A. and Zaikov G.E., Hauppauge NY, Nova Science Publishers Inc. 2007. 127 p.
10. Krasnov M.S., Gurmizov E.P., Yamskova V.P., Yamskov I.A. Analysis of a Regulatory Peptide from the Bovine Eye Lens: Physicochemical Properties and Effect on Cataract Development in vitro and in vivo pp. 21-33 // In the book "Biochemical Physics Frontal Research". Ed. by S.D. Varfolomeev, E.B. Burlakova, A.A. Popov and G.E. Zaikov. Hauppauge NY. Nova Science Publishers Inc. 2007. 127 p.
11. Margasyuk D.V., Krasnov M.S., Blagodatskikh I.V., Grigoryan E.N., Yamskova V.P., Yamskov I.A. "Regulatory Protein from Bovine Cornea: Localization and Biological Activity", pp. 47-59 // In the book «Biochemical Physics Frontal Research», Ed. by Varfolomeev S.D., Burlakova E.B., Popov A.A. and Zaikov G.E., Hauppauge NY, Nova Science Publishers Inc. 2007. 127 p.
12. Nazarova P.A., Yamskova V.P., Krasnov M.S., Filatova A.G., Yamskov I.A. "Regulatory proteins biologically active in ultralow doses from mammalian glands and their secretions" pp. 73-82 // In the book "New Trends in Biochemical Physics Research", Ed. by Varfolomeev S.D., Burlakova E.B., Popov A.A. and Zaikov G.E., Hauppauge NY, Nova Science Publishers Inc. 2007. 143 p.
13. Yamskova V.P., Rybakova E.Yu., Vecherkin V.V., Berezin B.B., Filatova A.G., Blagodatskikh I.V. and Yamskov I.A. "Analysis of regulatory proteins from bovine blood serum that display biological activity at ultra low doses: 1. Isolation, purification and physicochemical properties.", pp. 61-70 // In the book "Biochemical Physics Frontal Research", Ed. by S.D. Varfolomeev, E.B. Burlakova, A.A. Popov and G.E. Zaikov, Hauppauge NY, Nova Science Publishers Inc, p. 127, 2007.
14. Yamskova V.P., Krasnov M.S., Rybakova E.Yu., Vecherkin V.V., Borisenko A.V., Yamskov I.A. "Analysis of regulatory proteins from bovine blood serum that display biological activity at ultra low doses: 2. Tissue localization and role in wound healing", pp. 71-78 // In the book "Biochemical Physics Frontal Research", Ed. by Varfolomeev S.D., Burlakova E.B., Popov A.A. and Zaikov G.E., Hauppauge NY, Nova Science Publishers Inc. 2007. P. 127.
15. Ямсков И.А., Ямскова В.П., Даниленко А.Н., Клеменкова З.С., Антипов Б.Г., Черников Ф.Р., Гусынина М.М., Рыбакова Е.Ю. Экспериментальные доказательства роли физико-химических факторов в механизме биологического действия сверхмалых доз // Российский химический журнал (ЖРХО им. Д.И. Менделеева). 1999. Т. 43. №5. С. 34-39.