
ИЗОТОПЫ В ИССЛЕДОВАНИИ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Д. Э. Гродзенский

Медицина только по мере развития естественных наук начала становиться на твердый научный фундамент.

Первенствующее значение для прогресса медицины как научной дисциплины приобрел экспериментальный метод.

На первых порах эксперимент сводился к грубому вмешательству в нормальную жизнедеятельность организма, к иссечению отдельных его частей хирургическим путем или раздражению их и к наблюдению за тем, что за этим последует. Так собирались сведения о функциональном назначении отдельных органов в животном организме.

По мере развития физики и химии, по мере разработки и совершенствования экспериментальных методов этих научных дисциплин медицина приобретала все новые средства познания жизненных процессов.

Современная медицина в экспериментах на животных и непосредственно у постели больного использует все ресурсы, все достижения точных наук. Рентгеновские аппараты, чувствительные электрические измерительные приборы, многоканальные осциллографы, электронные приборы всевозможного назначения, сложная оптическая аппаратура, тончайшие методы химического анализа—все это служит теперь для исследования механизма развития болезни и ее распознавания.

Естественно, что и достижения физики атомного ядра за последние десятилетия очень быстро вошли в практику научного эксперимента в области медицины.

Биологи и медики были идейно подготовлены к использованию новых открытий для

постановки и решения своих научных проблем.

Два обстоятельства имели в этом отношении особое значение.

На рубеже XX века, главным образом в результате работ И. П. Павлова, стало ясно, что физиологический эксперимент может быть максимально плодотворным только в том случае, если он не нарушает грубо жизнедеятельности организма. В соответствии с этим принципом экспериментатор должен, не изменяя нормального течения изучаемого процесса, суметь расшифровать его, выявить связи с другими процессами, найти механизмы их регулирования. Этого можно достигнуть, только обладая тонкой экспериментальной техникой. Изотопный метод явился здесь чрезвычайно ценным дополнением к тем методам, которыми располагал физиолог ранее.

Большое значение для быстрой реализации достижений физики атомного ядра в биологии и медицине имело также и то обстоятельство, что идея метки вводимых в организм веществ зародилась у биологов задолго до получения стабильных и радиоактивных изотопов. И даже более того, такая идея неоднократно осуществлялась в биологическом и физиологическом эксперименте.

Однако возможности метить соединения, вводимые в организм, до сороковых годов нашего столетия были крайне ограничены. Главным способом метки было включение в состав исследуемого соединения чужеродного для организма вещества. В этом случае исследователь не был уверен в том, что такой

способ метки вводимого в организм соединения не изменит течения изучаемых процессов.

Не удивительна поэтому быстрота, с какой только что полученные радиоактивные изотопы вошли в практику биологического эксперимента. Достаточно напомнить, что сообщение Ферми и его сотрудников [1] о получении радиоактивного фосфора (P^{32}) по реакции (n, γ) и (d, p) и первая заметка Хевитца и Хевеши [2] о биологическом эксперименте, выполненном при помощи этого изотопа фосфора, появились в одном и том же 1935 г.

Прошло, следовательно, 20 лет с начала применения искусственно радиоактивных изотопов в биологии. Примерно тот же срок истек и с начала применения стабильных изотопов, и раньше всего дейтерия, в качестве меченых атомов.

За эти два десятилетия вклад изотопного метода в развитие биологии и медицины оказался настолько большим, что с трудом поддается оценке.

Можно без преувеличения сказать, что, например, биохимия своим бурным развитием и почти всеми достижениями за последнее десятилетие в значительной мере обязана изотопному методу, особенно в сочетании его с другими приемами исследований, в частности, с хроматографическим методом во всех его разновидностях.

Для исследования процессов обмена веществ и механизма развития тех болезней, в которых на первый план выступают расстройства обмена, применение изотопного метода было наиболее эффективным.

Мы постараемся проиллюстрировать значение изотопного метода для медицины на отдельных примерах, заимствуя их главным образом из области изучения патогенеза некоторых болезней обмена веществ.

Но прежде чем это сделать, необходимо кратко остановиться на тех изменениях в общих представлениях об обмене веществ, которые произошли в результате открытий, сделанных при помощи изотопного метода.

В течение нескольких десятилетий в физиологии господствовала концепция Рубнера и Фолина о существовании двух независимых типов обмена веществ: экзогенного и эндогенного. Согласно этой концепции пища рассматривалась как топливо, предназначенное для обеспечения энергетических трат организма. Предполагалось, что только небольшая

часть составных частей пищи может служить в качестве строительного материала для замены изнашиваемых частей организма. Под термином «экзогенный обмен» подразумевалось, что во взрослом организме при неизменном его весе именно молекулы составных частей пищи сгорают до углекислоты и воды, а азот пищи является непосредственным источником азота выделений. Структурные элементы организма считались стабильными. Согласно этому взгляду за счет составных частей пищи происходило лишь пополнение «износа» этих структурных элементов и увеличение их массы во время роста и нарастания веса.

Правда, эта метафизическая точка зрения разделялась не всеми физиологами. Ей противостояли, например, взгляды русского ученого А. Я. Данилевского, но сокрушительный удар этой концепции был нанесен первыми изотопными опытами, проведенными с соединениями меченого дейтерия и тяжелого азота [3]. Эти опыты относились к изучению жирового и белкового обмена. Результаты своих исследований Шёнгеймер резюмировал следующим образом: «Большие сложные молекулы и входящие в их состав менее сложные соединения: жирные кислоты, аминокислоты и нуклеиновые кислоты, — непрерывно участвуют в быстрых химических реакциях. Эфирные, пептидные и другого типа связи открываются, освобождающиеся при этом фрагменты сложных молекул смешиваются с теми, которые происходят из других больших молекул, и с теми, которые всасываются из пищеварительного канала, образуя «обменный фонд».

«Молекулы данного соединения неразличимы по своему происхождению. Эти молекулы опять вовлекаются в бесчисленные процессы. Жирные кислоты дегидрируются, гидрируются, распадаются и удлиняются и превращаются друг в друга. В то время как некоторые индивидуальные молекулы этих кислот полностью распадаются, другие молекулы, такие же по своему строению, постоянно образуются из самых различных веществ, в частности, из углеводов. Подобные реакции происходят также и с продуктами распада белков».

Таким образом, биологическая система, по мнению Шёнгеймера, представляет «один огромный цикл тесно связанных химических реакций».

Представление о непрерывном обновлении, «молекулярной регенерации» составных частей организма: белков, углеводов, жиров, кристаллической структуры костей и других компонентов,—прочно вошло в современную биохимию и физиологию [4].

Но до сих пор еще не известны конкретные механизмы подобного рода процессов обновления в организме, а также пути регулирования этих процессов в здоровом и больном организме. Несомненно, однако, что изотопный метод в сочетании с другими экспериментальными методами поможет решить и эту проблему.

Большой интерес представляет, в частности, изучение процессов синтеза и распада белков как в целом организме, так и вне его. В этих исследованиях изотопному методу принадлежит главная роль.

Определение скорости включения и выхода метки из различных биологически важных соединений позволяет при помощи расчетных методов радиохимии находить «среднюю продолжительность жизни» некоторых составных частей организма.

Приведенные в таблице отдельные результаты подобных определений, несмотря на то, что их следует рассматривать как ориентировочные, свидетельствуют о значительной лабильности биологических соединений в живом организме. Надо полагать, что по мере совершенствования математического аппарата для расчета подобных данных и накопления их будут раскрыты новые закономерности, определяющие скорости процессов синтеза и распада в организме.

Важнейшим результатом изотопных исследований в области изучения обмена веществ было установление также того факта, что углекислота, образующаяся при окисле-

нии в организме различных соединений, частично используется для построения сложных органических молекул, например гликогена печени.

«Средняя продолжительность жизни» различных составных частей организма (по данным различных авторов)

Объект исследования	Название биологического соединения	Метка	«Средняя продолжительность жизни» исследуемого соединения в сутках
Мышь	Холестерин	D ₂ O	15—25
Печень крысы . . .	»	C ¹⁴ -ацетат	8,5
Тушка крысы . . .	»	»	44,6
Кровь человека . .	»	D ₂ O	12
Крыса	Насыщенные жирные кислоты жира печени	C ¹⁴ -ацетат	1
Крыса	Ненасыщенные жирные кислоты жира печени	»	2
Крыса	Насыщенные жирные кислоты в жире тушки	»	23
Крыса	Ненасыщенные жирные кислоты в жире тушки	»	29
Собака	Фибриноген (белок плазмы крови)	По исчезновению S ³⁵ из белка	6
Человек	То же	То же	16,2
Крыса	Альбумин печени	Глицин-N ¹⁵	11
Человек	Белки плазмы	»	14
Здоровый человек .	Эритроциты	»	120
Больной пернициозной анемией . . .	»	»	85

При помощи различных меченных C¹⁴ соединений—промежуточных продуктов обмена глюкозы и других веществ—детально изучены реакции и ферментные системы, вовлекающие углекислоту в синтетические процессы в организме животных.

Большим достижением и органической химии, и изотопной техники следует считать разработку методов синтеза сложных органических соединений (например, сахаров, половых гормонов, органических кислот и т. д.) со строго фиксированным положением одинарной или двойной метки у определенных атомов молекулы.

Это дает возможность проследить за расщеплением меченых молекул в организме и за судьбой входящих в них атомов.

Кроме того, введение в организм сравнительно простых меченых соединений и анализ синтезированных в нем биологически важных многоатомных молекул (например, холестерина, гемоглобина) позволяет изучить промежуточные пути синтеза этих соединений.

Следует отметить еще один, имеющий принципиально важное значение вывод, к которому привели изотопные исследования обмена веществ в организме. Это—доказательство взаимосвязи различных видов обмена (белкового, жирового, углеводного) через общие промежуточные продукты обмена с короткой углеродной цепочкой. Образование некоторых таких промежуточных продуктов ввиду их быстрых превращений в организме удалось доказать только изотопными исследованиями.

Новые факты, полученные изотопным методом и касающиеся принципиальных вопросов обмена веществ и отдельных его деталей, оказали влияние на характер исследований патогенеза некоторых заболеваний человека, особенно тех, в которых нарушения обмена веществ выступают на передний план.

Одним из наиболее распространенных и весьма эффективных приемов исследования патогенеза различных болезней является создание их экспериментальных моделей. Это значит, что у животных вызывается заболевание, сходное по своим проявлениям с заболеванием человека. На экспериментальной модели легче и доступнее, чем на больном человеке, изучать связанные с данной болезнью изменения в обмене веществ и других процессах.

Например, для изучения такого заболевания человека, как диабет, большое значение имело открытие того факта, что эту болезнь можно довольно просто вызвать у животных (крыс, кроликов, собак, морских свинок) введением аллоксана—вещества, близкого по своему строению к некоторым составным частям сложных белков—нуклеопротеинов. Аллоксан вызывает у животных разрушение клеток, в которых вырабатывается гормон поджелудочной железы—инсулин, регулирующий обмен углеводов в организме. Гормон этот был выделен давно и нашел широкое лечебное применение

при диабете, но механизм действия этого гормона полностью еще не выяснен.

При диабете в крови и в моче содержится избыточное количество глюкозы и появляется сахар. Одни исследователи считали это следствием снижения использования глюкозы, т. е. процесса окисления ее в организме, другие—результатом повышенного образования глюкозы в печени. На протяжении нескольких десятилетий шли споры между сторонниками этих двух теорий.

Конец этим спорам был положен изотопными опытами, проведенными с меченой C^{14} глюкозой. Опыты, ставившиеся на срезах тканей нормальных и диабетических крыс, на целом животном и на здоровых и больных людях, дали основание заключить, что при диабете способность тканей больного организма использовать глюкозу снижена, а образование глюкозы в печени увеличено. Выяснено также, в результате каких именно нарушений промежуточных реакций обмена глюкозы возникают эти изменения, и до некоторой степени объяснена роль инсулина в регулировании реакций обмена [5]. Кроме того, уже первые изотопные исследования патогенеза диабета показали, что при этом заболевании нарушается также образование жира в организме: печень теряет способность синтезировать жирные кислоты с длинной углеродной цепочкой [6].

Выше упоминалось о том, что изотопными опытами доказано включение углекислоты в различные углеродсодержащие соединения организма, в том числе и гликоген.

Б. Н. Степаненко с сотрудниками изучал влияние гормона надпочечников—адреналина—на синтез гликогена у голодных крыс и на включение $C^{14}O_2$ во вновь образовавшийся гликоген из введенного подкожно радиоактивного бикарбоната натрия. Оказалось, что у здоровых голодных крыс адреналин стимулировал синтез радиоактивного гликогена в печени. При аллоксановом диабете у крыс введение адреналина вместе с радиоактивным бикарбонатом не приводило к образованию радиоактивного гликогена, из чего следует, что при диабете нарушен синтез углеродной цепи глюкозных остатков [7].

Изотопные исследования в области изучения сущности расстройств обмена веществ при диабете еще не привели к исчерпывающему пониманию патогенеза этого заболева-

ния. Однако бесспорно, что этот метод помог значительно расширить наши знания о нарушениях обмена веществ при диабете.

Можно рассчитывать, что при помощи изотопного метода будут с успехом проверены теоретические положения советских ученых о характере этих химических изменений при диабете [8, 9].

Экспериментальной моделью прогрессивной мышечной дистрофии в опытах Д. Л. Фердмана и В. А. Григорьевой [10] служили молодые кролики, из пищи которых исключался витамин Е. После кормления такой авитаминозной пищей в течение месяца у кроликов развивались дистрофические изменения в скелетных мышцах, сопровождающиеся уменьшением их массы.

Для изучения интенсивности фосфорного обмена в таких функционально неполноценных мышцах кроликам вводили внутривенно радиоактивный фосфат натрия; через 2 часа их забивали и исследовали включение радиоактивного фосфора в различные фосфорсодержащие соединения мышц, имеющие отношение к акту мышечного сокращения. Оказалось, что при прочих равных условиях в фосфорные соединения мышц авитаминозных кроликов радиоактивного фосфора включалось больше, чем в соответствующие соединения у здоровых кроликов. Так, интенсивность включения фосфора в фосфокреатин в дистрофических мышцах была примерно в 4 раза выше, а в аденозинтрифосфорную кислоту — в 3 раза выше, чем в эти же соединения у контрольных животных. Авторы рассматривают это как доказательство увеличения скорости обновления фосфорных соединений в дистрофических мышцах и отмечают, что общее содержание фосфорных соединений в мышцах авитаминозных животных было понижено. У голодных кроликов интенсификация обмена фосфорных соединений в мышцах не наблюдалась.

На таких же авитаминозных животных определялась скорость обновления белков мышц. Для этой цели кроликам вводили меченный S^{35} метионин и определяли радиоактивность небелковой серы и серы, входящей в состав белков мышц. Было установлено, что в скелетных мышцах больных кроликов интенсивность обновления белков по сравнению с контролем возрастает.

Авторы полагают, что интенсификация фосфорного и белкового обмена в мышцах

есть результат происходящих в них компенсаторных процессов, ведущих к сохранению функциональной способности мышц.

Академик А. В. Палладин и Н. В. Вертмайер тем же методом установили, что интенсивность обмена белков мозга у Е-авитаминозных кроликов в различных участках центральной нервной системы снижается примерно на 50% [11].

К изучению патогенеза прогрессивной мышечной дистрофии человека имеют отношение также и другие изотопные исследования. Суть их в следующем. В химизме мышечного сокращения принимает участие креатин, находящийся в мышцах в соединении с фосфорной кислотой (фосфокреатин). Биологическими предшественниками креатина или метилгуанидиноуксусной кислоты — рациональное название креатина, — как показали опыты с введением в организм меченых аминокислот, являются глицин, аргинин, метионин. От аргинина в молекулу входит гуанидиновая группа, от метионина — метильная, от глицина — остальная часть молекулы креатина. Это вещество синтезируется главным образом в печени и оттуда поступает в мышцы. В моче здорового организма выделяются только следы креатина, но креатинин выделяется постоянно. Фосфокреатин переходит в организме в креатинин путем отщепления фосфорной кислоты и замыкания кольца. Этот процесс необратимый. У здорового человека за сутки переходит в креатинин и выделяется с мочой около 2% мышечного креатина, в то время как при некоторых заболеваниях и особенно при прогрессивной мышечной дистрофии с мочой выделяется очень большое количество креатина (креатинурия).

Каково происхождение этого креатина? Поступает ли он из пораженных патологическим процессом мышц в кровь и выводится почками с мочой, или же синтезированный в печени не захватывается большими мышцами и выбрасывается из организма?

Ответы на эти вопросы даны в недавно опубликованном сообщении Бенедикта и др. [12] об исследовании синтеза креатина, проведенном на больных людях, которым давали глицин- N^{15} .

Один из трех атомов азота в молекуле креатина своим источником имеет азот глицина. Следовательно, при синтезе креатина в печени в нем должен быть избыток атомов

тяжелого азота. При нормальном поступлении такого меченого креатина в мышцы и образовании из него креатинина последний должен выделяться с мочой, имея в молекуле такой же избыток атомов тяжелого азота, как и в молекуле креатина из мочи. Но у троих больных прогрессивной мышечной дистрофией этого не наблюдалось. После введения меченого глицина креатин мочи содержал большой избыток атомов тяжелого азота, а креатинин—только очень незначительный. С течением времени концентрация тяжелого азота в креатине уменьшалась быстро, а в креатинине—очень медленно. Из этого следует, что креатинурия не является результатом потери креатина мышцами; он синтезируется в печени у больного человека в таких же количествах, как и у здорового, но не используется мышцами из-за их функциональной неполноценности. Потребность организма в креатине уменьшена, поэтому избыток синтезированного в организме креатина выбрасывается с мочой.

Упомянутые здесь исследования, проведенные как на экспериментальной модели, так и на больных людях, конечно, еще далеки от решения вопроса о патогенезе прогрессивной мышечной дистрофии—тяжелого заболевания человека, но они дают представление о возможности использования изотопного метода для определения скоростей обменных процессов при патологии и изучения сущности их нарушения в организме.

Заболевание подагрой свойственно только человеку. Ее возникновение связано с определенными условиями питания. Для подагры характерно расстройство обмена пуриновых оснований—составных частей нуклеиновых кислот. Продукт этого обмена—мочевая кислота—откладывается в хрящах, сухожильных влагалищах и слизистых сумках суставов. В суставах пальцев рук и ног, а также в хряще ушной раковины образуются так называемые подагрические узлы. Воспалительный процесс в суставах приводит к их опуханию, деформации и болезненности.

Изотопный метод дал возможность изучать обмен мочевой кислоты у здоровых и у больных подагрой людей [13].

Здоровым людям вводили внутривенно меченную N^{15} мочевую кислоту и исследовали избыток атомов N^{15} в мочевой кислоте,

выделенной из мочи. Выделение меченой мочевой кислоты уменьшалось по экспоненциальному закону. На основании полученных данных можно было вычислить, с каким количеством мочевой кислоты в организме смешалась введенная меченая кислота, т. е. определить «обменный фонд» мочевой кислоты в здоровом и больном организме, скорость кругооборота мочевой кислоты, а также выяснить, происходит ли расщепление молекулы мочевой кислоты в организме.

«Обменный фонд» мочевой кислоты у здорового человека равен примерно 1 г. Избыток атомов N^{15} , найденный в моче не только в составе мочевой кислоты, но и в составе аммиака и мочевины, указывает на то, что мочевая кислота, образовавшаяся в тканях при окислении пуриновых оснований, у здоровых людей частично расщепляется на более простые азотистые соединения. У людей, больных подагрой, «обменный фонд» мочевой кислоты резко увеличен (в 15 раз), несмотря на незначительное повышение содержания мочевой кислоты в крови. Это говорит о том, что и мочевая кислота, отложившаяся в подагрических узлах, может в какой-то мере обмениваться на новые молекулы мочевой кислоты.

Источник повышенного образования мочевой кислоты при подагре был выяснен путем введения через рот здоровым и больным людям меченого N^{15} глицина [14]. У больных людей глицин использовался в организме для синтеза мочевой кислоты в 3–4 раза больше, чем у здоровых.

Следовательно, при подагре образование мочевой кислоты повышено, а скорость ее расщепления снижена, причем для синтеза избытка мочевой кислоты используются аминокислоты из пищи.

Установление этих фактов дает возможность исследователю искать пути рациональной терапии этого заболевания, терапии, направленной на уменьшение синтеза мочевой кислоты в организме. Они могут послужить также научной базой при разработке системы лечебного питания.

Несмотря на то, что технические приемы работы со стабильными изотопами сложны и дороги, а способы определения избытка атомов тяжелого изотопа в анализируемом соединении относительно мало чувствительны, безвредность стабильных изотопов часто заставляет использовать именно их

при проведении исследований на здоровых и больных людях.

Кроме того, изучение азотистого обмена вообще может производиться только с тяжелым изотопом этого элемента, так как другого радиоактивного изотопа азота, пригодного для биологических работ, нет.

Но при изучении патогенеза некоторых заболеваний, особенно на экспериментальной модели, даже сравнительно простые приемы изотопных исследований могут быть достаточно эффективными.

Так, для выяснения причин повышенного содержания фосфолипидов в плазме крови человека при заболеваниях, сопровождающихся желтухой, в экспериментах на кроликах желтуху вызывали перевязкой желчного протока. При этом было установлено, что концентрация фосфолипидов в сыворотке крови увеличивается по сравнению с нормой в 4—5 раз. Для того чтобы узнать, как изменяются при механической желтухе процессы всасывания и утилизации фосфора, контрольным и «желтушным» кроликам вводили натощак радиоактивный фосфор и определяли во времени удельную активность различных фосфорных фракций сыворотки крови.

На основании данных этого исследования авторы заключили, что поступление неорганического фосфора из кишечника в кровь при желтухе усиливается и что вновь синтезированные фосфолипиды быстро и в увеличенном количестве поступают в кровь [15].

Эти данные, возможно, будут иметь практическое значение и послужат дальнейшему выяснению механизма расстройств обмена, в частности фосфорного обмена при желтухах различного происхождения.

При заболеваниях печени, не сопровождающихся желтухой, содержание в крови общего, неорганического и липоидного фосфора остается нормальным.

Создавалось впечатление, что, несмотря на поражение печени болезненным процессом, фосфорный обмен и, в частности, всасывание и утилизация фосфора не нарушены. Решено было проверить это изотопным методом.

У собак различными способами вызывали поражение печени типа токсического гепатита, протекающего без желтухи. Затем здоровым и больным собакам давали выпить раствор

радиоактивного фосфора и через разные промежутки времени определяли удельную активность общего фосфора сыворотки крови. Полученные кривые удельных активностей у здоровых и у больных гепатитом собак резко отличались друг от друга. У последних, независимо от способа вызывания гепатита, кривые удельных активностей располагались значительно ниже и по форме были иными, чем у здоровых собак.

Такие различия в кривых удельная активность—время могли быть следствием нарушения процесса всасывания или процесса утилизации фосфора, или результатом действия обоих этих факторов. Проверочные опыты с подкожным введением радиоактивного фосфора убедили авторов в том, что при гепатите без желтухи нарушается и всасывание, и утилизация фосфора [16].

И в этом случае изотопный метод на экспериментальной модели гепатита помог выявить такие нарушения в физиологических процессах, которые нельзя было обнаружить другими приемами исследования.

Изотопные исследования патогенеза различных заболеваний далеко не исчерпываются теми, которые были рассмотрены в нашем кратком обзоре.

Так, например, значительная часть сведений о патогенезе малокровия получена при помощи радиоактивного железа.

Изотопный метод используется для изучения особенностей обмена веществ в раковой опухоли.

Упорно ведутся поиски наиболее ранних изменений в обмене веществ при лучевых поражениях.

Изотопы помогают выяснить также патогенез артериосклероза, гипертонической болезни, некоторых авитаминозов, заболеваний желез внутренней секреции.

Уже первые несколько лет использования изотопного метода для решения проблем биологии и медицины революционизировали экспериментальную технику, обогатили науку важными фактами и заставили на их основе пересмотреть многие прочно укоренившиеся в биологии и медицине теоретические представления.

В настоящее время радиоактивные изотопы стали достоянием не десятков, а сотен и тысяч исследователей. Но это только начало. В изотопном методе эксперименталь-

ная медицина приобрела такое могучее средство познания жизнедеятельности организма животных и человека и изучения патогенеза болезней, что уже в ближайшем будущем

можно ожидать от медицины практических результатов—новых способов и средств предупреждения и лечения тяжелейших болезней человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Amaldi, O. D'Agostino, E. Fermi, B. Pontecorvo, F. Rasetti, E. Segré, Proc. Roy. Soc., London, A149, 522 (1935).
2. O. Chievitz, G. v. Hevesy, Nature 136, 754 (1935).
3. R. Schoenheimer, Dynamic state of body constituents, Harvard Press (1942).
4. В. А. Энгельгардт, Доклад на Сессии АН СССР по мирному использованию атомной энергии 1—5 июля 1955 г. (Пленарные заседания). Изд. АН СССР, стр. 80.
5. C. A. Villey, A. B. Hastings, J. Biol. Chem. 179, 673 (1949).
A. E. Renold, A. B. Hastings, F. B. Nesbitt, там же 209, 687 (1954).
A. E. Renold, A. B. Hastings, F. B. Nesbitt, J. Ashmore, там же 213, 135 (1955).
6. D. Stetten, G. E. Boxer, там же 156, 271 (1944).
7. Б. Н. Степаненко, Г. В. Зубрилина, Л. П. Хаярова, Доклады АН СССР 100, 521 (1955); а также Б. Н. Степаненко, Доклад на Сессии АН СССР по мирному использованию атомной энергии 1—5 июля 1955 г. (Заседания отделения биологических наук). Изд. АН СССР, 1955, стр. 305.
8. М. Ф. Гулзий, Л. А. Михайловская, Р. Г. Дегтярь, Вопросы медицинской химии 1, № 6, 426 (1955).
9. С. М. Лейтес, Г. Г. Павлов, Вопросы медицинской химии 1, № 5, 54 (1955).
10. Д. Л. Фердман, В. А. Григорьевна, Доклады АН СССР 85, 863 (1952), а также Применение изотопов в технике, биологии и сельском хозяйстве. Изд. АН СССР, 1955, стр. 214.
11. А. В. Палладин, Н. В. Вертмайер, Доклады АН СССР 102, № 2, 319 (1955).
12. J. D. Benedict, H. J. Kalinsky, L. A. Scarrone, A. R. Wertheim, D. Stetten, J. Clin. Invest. 34, 141 (1955).
13. D. Stetten, New York Acad. Med. 28, 664 (1952).
J. D. Benedict, P. H. Forsham, D. Stetten, J. Biol. Chem. 181, 183 (1949).
J. B. Wyngaarden, D. Ir. Stetten, J. Biol. Chem. 203, 9 (1953).
14. J. D. Benedict, M. Roshe, T. F. Gü, E. J. Bien, A. B. Gutman, D. Stetten, Metabolism 1, 3 (1952).
15. К. С. Замычкина, Д. Э. Гродзенский, Э. Ф. Панченкова, Вопросы медицинской химии 1, № 3, 218 (1955).
16. К. С. Замычкина, Д. Э. Гродзенский, Применение изотопов в технике, биологии и сельском хозяйстве (Доклады советской делегации на Международной конференции по мирному использованию атомной энергии). Изд. АН СССР, 1955, стр. 244.