

УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ АН СССР

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ

СЕМЕНОВ Д. И.

**ВЛИЯНИЕ ЭДТА
НА ОБМЕН КАТИОНОВ
В ОРГАНИЗМЕ**

г. Свердловск, 1958 г.

УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ АН СССР

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ

СЕМЕНОВ Д. И.

ВЛИЯНИЕ ЭДТА
НА ОБМЕН КАТИОНОВ
В ОРГАНИЗМЕ

*Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук*

г. Свердловск, 1958 г.

ВВЕДЕНИЕ

Наши познания о минеральном обмене в животном организме резко расширились и углубились, благодаря применению в биологии биофизических методов исследования, в особенности, метода меченых атомов. Исключительная чувствительность этого метода позволяет выявлять малейшие изменения в поведении радиоизотопа под влиянием того или иного воздействия. Это дает возможность с большой точностью изучать влияние различных факторов на судьбу меченых элементов или соединений в организме. Такие исследования, с одной стороны, имеют важное практическое значение (выяснение возможностей предотвращения всасывания, отложения в тканях и повышения выделения из организма токсических металлов или излучателей), а с другой стороны, выявляют тончайшие звенья обмена веществ и, в частности, минерального обмена в организме.

С 1948 года в нашей лаборатории ведутся исследования по влиянию различных веществ на поведение радиоизотопов металлов в животном организме. Из всех испытанных воздействий наиболее выраженное влияние на поведение инкорпорированных металлов оказали вещества, образующие с ними устойчивые в условиях организма растворимые внутрикомплексные соединения. Сравнительное изучение целого ряда этих веществ (комплексонов) на значительном числе излучателей, отличающихся как по константам устойчивости образуемых ими комплексных соединений, так и по своему поведению в организме, позволило установить закономерности, свидетельствующие о сложных взаимоотношениях между катионами и комплексонами в биологической системе.

Количественный биофизический подход к данной проблеме позволил нам выяснить причины различий в степени и характере влияния как данного комплексона на поведение различных излучателей, так и различных комплексонов на поведение данного излучателя в организме. Установленные при этом закономерности легли в основу гипотезы о роли «кальциевого фона» в крови, «констант вытеснения кальция», а также физико-химического состояния радиоизотопа в крови в определении эффективности комплексонов в предотвращении отложения в тканях и в выведении стабильных и радиоактивных изотопов металлов из организма. Кроме того, установленные закономерности и вытекающие из них представления о взаимоотношениях катионов и комплексонов в организме позволяют наметить наиболее рациональные пути дальнейших

исследований в этой области, а также открывают возможность количественного биофизического подхода к выяснению участия естественно присутствующих в организме биокомплексонов в минеральном обмене.

Из всех испытанных в нашей лаборатории комплексонов наиболее выраженное влияние на поведение большинства излучателей оказал этилендиаминтетраацетат (ЭДТА), который и был подвергнут нами, а также другими сотрудниками лаборатории тщательному изучению в период 1949—1953 гг. В 1953 году автором были составлены «Рекомендации по использованию катионных смол для снижения всасывания излучателей из кишечника, а также препаратов $\text{Na}_3\text{-ЭДТА}$ и Ca-ЭДТА для выведения из организма токсических металлов и излучателей». В 1954 году автором была составлена «Инструкция для клинического испытания препаратов $\text{Na}_3\text{-ЭДТА}$ и Ca-ЭДТА »; в настоящее время оба препарата утверждены Фармакологическим Комитетом СССР и применяются в терапии.

Первые сообщения иностранных авторов о применении ЭДТА при отравлении свинцом и радиоизотопами появились в 1953 году. С тех пор в литературе накопилось более двух десятков работ, свидетельствующих о высокой эффективности ЭДТА при отравлениях тяжелыми металлами.

Представляемая диссертация носит монографический характер, в связи с чем, помимо собственных, использованы данные сотрудников, а также иностранных авторов. Диссертация состоит из следующих глав:

1. Введение (стр. 4—11).
2. Краткие физико-химические сведения об ЭДТА (стр. 11—15).
3. Обмен ЭДТА в организме (стр. 15—16).
4. Действие ЭДТА на организм (стр. 16—29).
5. Влияние ЭДТА на поведение металлов и излучателей в организме, включающая методику опытов, сведения о поведении радиоизотопов в организме, рассмотрение факторов, определяющих эффективность комплексона, данные по влиянию ЭДТА на всасывание, отложение в тканях и выделение из организма Ca , Fe , Co , Cu , Zn , Sr , Y , La , Ce , Pb , Bi , Pu и Am , а также по защитному действию ЭДТА при отравлении животных радиоизотопами. В конце приводится сравнение эффективности ЭДТА и других испытанных автором комплексонов (стр. 30—89).
6. Заключение (стр. 89—101).
7. Литература, включающая 37 работ нашей лаборатории и 46 работ иностранных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Материалом для настоящих исследований служили в основном белые лабораторные крысы. При определении летальных и толерантных доз ЭДТА использовались также мыши, кролики и собаки. В основных опытах инкорпорировались невесомые индикаторные

количества радиоактивных изотопов металлов в виде солянокислых растворов с $\text{pH}=2$. Растворы вводились в отпрепарованную хвостовую вену. Препараты ЭДТА (Na_2 -ЭДТА, Na_3 -ЭДТА, Na_4 -ЭДТА, Mg -ЭДТА, Ca -ЭДТА, Co -ЭДТА и Fe -ЭДТА) вводились при однократном применении внутривенно, а при многократном — внутрибрюшинно. Для прослеживания выделения излучателей с мочой и калом крысы содержались в целлюлозно-стеклянных обменных клетках. В специальных случаях (при выяснении влияния различных факторов) применялись весомерные количества металла, меченого его радиоизотопом, а также радиотоксические дозы излучателей. Комплексон в специальных случаях вводился также ингаляторным и пероральным путями.

Животные забивались в разные сроки в зависимости от постановки опыта.

Для определения содержания радиоактивности в органах, тушке и кале производилось высушивание их с последующим растиранием в порошок и изготовлением образцов весом в 30—150 мг на стандартных алюминиевых тарелочках; кратные пробы мочи и обмывки клеток выпаривались в таких же тарелочках. Подсчет радиоактивности производился радиометром Б-1 или Б-2.

Ингаляторные опыты проводились в специальной затравочной камере, позволявшей точный учет проингалированного крысам количества излучателя.

Гематологические исследования производились обычной методикой; костный мозг для подсчета ядерных клеток взбалтывался в течение 20 минут в 1% уксусной кислоте.

При статистической обработке результатов использовался метод Стюдента для определения достоверности полученных различий, а также метод пробитов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ОБСУЖДЕНИЕ ИХ

Действие ЭДТА на организм. Единственной резкой реакцией организма на введение Na -ЭДТА является временная гипокальцемия с характерным для данного состояния синдромом: падение кровяного давления, клонические подергивания мышц, а при сублетальных дозах — шок, тетанический приступ. Степень гипокальцемии пропорциональна концентрации ЭДТА в крови, а скорость развития ее — скорости поступления препарата в кровяное русло. ЛД-50 при быстром внутривенном введении Na -ЭДТА лежит около 50 мг на кг веса животного (мыши, крысы, кролика, собаки); при внутрибрюшинном введении ЛД-50 лежит около 350 мг на кг. При подкожной инъекции Na -ЭДТА наблюдается воспалительный процесс и часто некрозы. Скармливание больших доз комплексона вызывает поносы.

Ca -ЭДТА не дает вышеописанной реакции, а потому может быть применен в значительно больших дозировках. ЛД-50 при внутривенном введении Ca -ЭДТА лежит около 4 г, а при внутрибрюшинном — около 6 г на кг веса животного. При длительном

многократном введении крысам Na-ЭДТА или Ca-ЭДТА нам не удалось наблюдать деминерализации организма или других нарушенных морфологии и химизма крови и внутренних органов.

Предотвращение отложения в органах и ускорение выделения из них излучателей. ЭДТА, инъецированный через несколько минут после инкорпорации радиоизотопа резко снижает отложение Zn, Y, Ce и Pb (по данным сотрудников — также La и Pu, а согласно иностранным авторам — Fe и Am) в органах и тканях. При этом, выделение с мочой иттрия повышается с 10—15% до 80%, свинца — с 1% до 70%, цинка — с 4% до 55%, церия, лантана и плутония — с 1—3% до 25—30% и т. д. Менее выраженное влияние оказывает ЭДТА на поведение кобальта, который и без того в очень высокой степени выделяется с мочой (до 75% в первые сутки после внутривенного введения), и совершенно не влияет на поведение в организме висмута, а также стронция.

Позднее применение Na-ЭДТА или Ca-ЭДТА значительно (в 5—100 раз) повышает выделение Zn, Y, Ce, Pb, а по данным сотрудников — также Pu. Иностранные авторы, помимо подтверждения полученных нами данных по иттрию, цинку, свинцу и плутонию, указывают на повышенное выделение кальция, меди и америция.

Любопытным является установленный нами факт большей эффективности Na-ЭДТА в выделении иттрия и церия из скелета на поздних стадиях опыта по сравнению с Ca-ЭДТА. Так, многократными инъекциями Na-ЭДТА удалось мобилизовать из скелета (откуда в норме эти излучатели не выделяются) 36% иттрия и 16% церия, в то время как при помощи Ca-ЭДТА — лишь 20 и 5%, соответственно. Этот факт свидетельствует о весьма тесной взаимосвязи обменов иттрия и церия с обменом кальция в костной ткани. Обнаруженная таким косвенным методом взаимосвязь тем более интересна, что оба эти излучателя (по данным автордиографии) откладываются в органическом матрикс кости. Наблюдаются также существенные различия в степени мобилизации излучателей из отдельных частей бедренной кости.

С практической точки зрения эти результаты показывают, что во всяком случае при отравлении радиоитрием и радиоцерием следует предпочесть применение Na-ЭДТА (медленные внутривенные инфузии). Вероятно, что при отравлении свинцом более эффективным окажется также Na-ЭДТА, учитывая весьма интимную связь обмена свинца и кальция в костной ткани.

Сравнение эффективности ЭДТА и других комплексонов. Из всех испытанных нами веществ особо следует отметить урамилдиацетат (УДА), 1,2-диаминоциклогексантетраацетат (ЦГ), гексаметафосфат (ГМФ) и триметафосфат (З-МФ). Весьма интересен тот факт, что УДА, дающий с металлами на два порядка величин менее устойчивые комплексные соединения, оказался столь же, а в ряде случаев даже более эффективным, чем ЭДТА; в то же время ЦГ, превосходящий ЭДТА по константам устойчивости ($K_{уст.}$) образуемых им комплексов с металлами, в большинстве

случаев дает менее выраженное выведение излучателей из организма. Объяснение этому мы видим в том, что $K_{уст.}$ комплексов УДА уже вполне достаточны для успешной конкуренции инъецированного комплексона с естественно присутствующими в организме биокомплексонами за излучатель; при этих $K_{уст.}$ достигается, по-видимому, насыщение эффективности, вследствие чего более высокие $K_{уст.}$ у ЭДТА и ЦГ ничего не добавляют к наблюдаемому эффекту. Что же касается меньшей эффективности ЦГ (например, в выведении иттрия), то это можно объяснить меньшей скоростью процесса комплексообразования ввиду сложности молекулы ЦГ, что затрудняет ориентировку комплексоующих групп его к излучателю. Различия же в скорости процесса комплексообразования должны играть существенную роль в условиях организма, так как медленность реакции дает возможность излучателю отложиться в тканях и стать вследствие этого значительно менее доступным для комплексона.

ГМФ и 3-МФ представляют существенный интерес, так как их влияние на поведение излучателей в организме отличается не только количественно, но и качественно от влияния только что рассмотренных аминополикарбоксылных комплексонов. ГМФ при раннем применении в значительно большей степени повышает выделение церия (это обусловлено тем, что он снижает отложение этого излучателя не только в печени, но и в скелете, в то время как аминополикарбоксылные комплексоны даже повышают депонирование церия в костной ткани), а также, наряду с другими фосфатами и цитратом, ускоряет выделение из организма радиостронция. Вместе с тем, фосфаты усиливают отложение иттрия и плутония в паренхиматозных органах (печени, почках, селезенке). Поздними многократными инъекциями 3-МФ нам удалось на 12% ускорить выделение стронция из скелета; это значительно превышает эффект от цитрата и паратиреокина.

Причину эффективности фосфатов и цитрата в отношении стронция надо искать, согласно развиваемой нами гипотезе, в значительно менее отрицательной или даже положительной «константе вытеснения кальция» радиостронцием из этих соединений, о чем будет сказано ниже.

Влияние ЭДТА на резорбцию излучателей. Внутривентральное введение или вдыхание распыленного раствора ЭДТА после ингаляционной затравки крыс аэрозолем радиоиттрия снижает в 5—10 раз содержание излучателя в легких и в других внутренних органах. При попадании излучателей в желудочно-кишечный тракт применение ЭДТА несколько повышает всасывание их. Это указывает на то, что при заглатывании радиоактивных веществ, образующих с ЭДТА комплексные соединения, необходимо, прежде чем начать инъекции ЭДТА, принять меры к предотвращению всасывания и к быстрейшему удалению излучателей из кишечника.

Влияние ЭДТА на радиотоксичность излучателей. Инъекция ЭДТА через 3 минуты после внутривенного введения крысам по

4 микрокюри иттрия-91 на г веса значительно снижает процент гибели животных (со 100% до 40% к 30-му дню) и увеличивает среднюю продолжительность жизни с 13 до 130 дней. Измерение содержания радиоактивности в органах погибших животных показало, что защитный эффект ЭДТА обусловлен удалением более половины инкорпорированного излучателя из организма. При отравлении крыс неразделенным раствором продуктов расщепления урана ЭДТА, а также ГМФ дали менее выраженный эффект: увеличение средней продолжительности жизни с 11,5 до 20,4 дня. Меньший эффект ЭДТА в этом случае объясняется тем, что неразделенный раствор на 65% состоит из церия-144, который выводится комплексоном в меньшей степени, чем иттрий.

Факторы, определяющие эффективность ЭДТА. Ввиду того, что нас интересует не только возможность практического использования комплексонов для терапевтических целей, а, в основном, количественный биофизический анализ взаимоотношений катионов и комплексонов в организме, мы уделили особое внимание факторам, в той или иной мере влияющим на способность этих веществ изменять поведение излучателей.

Было установлено, что чем выше доза ЭДТА, тем более выражено его влияние. Прямая зависимость имеет место, однако, лишь в области малых доз; при дальнейшем же увеличении дозы наблюдается постепенное насыщение эффективности комплекса.

Выраженное влияние на эффективность комплекса оказывает также **срок применения** его: чем меньше промежуток времени между введениями излучателя и комплекса, тем более выражено влияние последнего. Снижение эффекта с увеличением срока предварительного введения ЭДТА объясняется быстрым выбыванием его из организма, вследствие чего к моменту инкорпорации излучателя в крови и межтканевой жидкости остается лишь доля введенного комплекса. Таким образом, в этом случае мы встречаемся с только что рассмотренным фактором дозы. Введение ЭДТА за 4—5 часов до инкорпорации излучателя практически не оказывает влияния на его поведение, так как за этот срок свыше 90% комплекса покидает организм. Зависимость эффекта от срока последующего применения ЭДТА обусловлена выбыванием излучателя из крови в органы и ткани, где он становится малодоступным для комплекса. Когда излучатель уже отложен в тканях значение фактора времени, по крайней мере в пределах двух месяцев, практически исчезает. В этом случае, однако, имеет место другая зависимость: первые инъекции ЭДТА более эффективны, нежели последующие. По-видимому, это объясняется тем, что комплекс «вымывает» из тканей наиболее доступные (как физико-химически, так и гистологически) фракции излучателя, предоставляя последующим порциям его менее доступные фракции.

Из приведенных данных по зависимости эффективности ЭДТА от срока его применения и дозы понятно то обстоятельство, что наиболее выраженное снижение отложения излучателя в органах

получается при том способе введения, при котором комплексон быстрее всего и в наибольшей степени встречается с излучателем.

Решающее значение имеют константы кислотной ионизации комплексона, определяющие процент комплексоспособной формы его при рН крови.

Существенное значение имеет также устойчивость комплексона в условиях организма. Такие вещества, как цитрат, ГМФ и полифосфаты, подвергаются расщеплению в тканях, в то время как ЭДТА и метафосфаты выделяются из организма в неизменном виде. Это обстоятельство значительно затрудняет сравнение указанных комплексонов по остальным показателям.

Проведенные нами исследования по выяснению причин различной эффективности ЭДТА в выведении разных излучателей из организма привели к установлению понятия о «кальциевом фоне» крови. Подсчет показывает, что максимальная концентрация Na-ЭДТА, которую мы можем создать в крови животного, не вызвав его гибели, далеко не достигает концентрации кальция в ней. Вследствие этого в крови и межтканевой жидкости могут образовываться, помимо кальциевых, лишь те комплексы, которые обладают более высоким сродством. Этим объясняется отсутствие влияния ЭДТА на поведение в организме стронция, дающего на два порядка величин менее устойчивые соединения с ЭДТА. «Кальциевый фон» крови обуславливает также одинаковую эффективность Ca-ЭДТА и Na-ЭДТА (то есть свободных анионов ЭДТА, ввиду легкой диссоциации этой соли) при раннем их применении: высокая концентрация катионов кальция в плазме приводит к тому, что инъецируемый нами Na-ЭДТА быстро переходит в крови в комплекс Ca-ЭДТА. Благодаря этому взаимодействию ЭДТА с инкорпорированным излучателем (М) в крови должно протекать по уравнению: $M^{+y} + [Ca-ЭДТА]^{-2} \rightleftharpoons [M-ЭДТА]^{-4+y} + Ca^{+2}$.

В качестве рабочей гипотезы мы приняли, что эффективность ЭДТА тем выше, чем больше константа вытеснения ($K_{\text{выт.}}$) излучателем кальция из комплекса Ca-ЭДТА по уравнению:

$$K_{\text{выт.}} = \frac{[M-ЭДТА] \cdot [Ca^{+2}]}{[Ca-ЭДТА] \cdot [M^{+y}]} = \frac{K_M}{K_{Ca}} = \frac{10^x}{10^{10,6}} = 10^{x-10,6}$$

Для иттрия и свинца логарифм $K_{\text{выт.}}$ равен +7,5 и соответственно этому эффективность ЭДТА в их выведении из организма исключительно высока. Для цинка и церия логарифм $K_{\text{выт.}}$ ниже (+5,4), а в соответствии с этим ниже и эффективность ЭДТА в отношении их. При отрицательной $K_{\text{выт.}}$, как это имеет место в случае стронция, магния и бария, ЭДТА не должен оказывать никакого влияния, что и подтверждается опытами со стронцием.

Более детальное рассмотрение результатов показывает, что при одинаковых $K_{\text{выт.}}$ могут иметь место все же различия в эффективности комплексона. Так, при одинаковых $K_{\text{выт.}}$ у цинка и церия первый в значительно большей степени (55%) выводится ЭДТА из

организма, нежели церий (25—30%). Объяснение этому надо искать, по-видимому, в различиях в физико-химическом состоянии обоих металлов в крови. Церий, как известно, откладывается в основном в печени (40—60%), что указывает на переход его в крови в грубодисперсное состояние, в то время как цинк распределяется более или менее равномерно по тканям организма. Специальными опытами можно показать, что доступность для ЭДТА разных физико-химических фракций металла весьма неодинакова: наиболее доступной является ионогенная, а затем молекулярная форма; коллоидальная фракция металла мало доступна для комплексона, причем постепенное растворение ее идет через процесс пептизации (раздробления). Этим можно объяснить меньшую эффективность ЭДТА в выведении церия, а также плутония, который быстро переходит в крови в грубодисперсное состояние, благодаря низкому рН образования гидроокисей.

Помимо указанных факторов, в определении эффективности комплексона существенную роль играют рассмотренные ранее скорость образования комплексного соединения, а также химическая форма комплексона (Na-ЭДТА или Ca-ЭДТА) при позднем применении.

При учете всех перечисленных факторов мы имеем возможность точного количественного биофизического анализа взаимоотношений между катионами и комплексонами в условиях организма. Так, удается показать, что даже столь устойчивый комплекс, как Y-ЭДТА ($K_{уст.} = 10^{18}$), частично распадается в крови; вполне естественно, что менее устойчивые соединения будут распадаться в еще большей степени. Изучение поведения в организме комплексного соединения Y-ЭДТА, введенного с различным избытком комплексона, позволяет выяснить вопрос о том, какие из находящихся в плазме крови поливалентных катионов (учитывая их концентрации и $K_{уст.}$) принимают участие в вытеснении иттрия из его комплекса с ЭДТА. Такие вычисления показали, что в этом процессе ионы железа и меди, несмотря на высокие $K_{уст.}$, не принимают существенного участия, а основную роль играют свинец и цинк. Использование примененного нами метода с вовлечением естественно-присутствующих в организме биоконплексонов позволит изучить конкурентные взаимоотношения между катионами и биоконплексонами, что внесет значительную ясность в вопрос о транспорте, накоплении и мобилизации из тканей различных катионов. Общие же закономерности, установленные в опытах с чуждыми организму комплексонами, остаются в силе и для биоконплексонов.

Свидетельством тому, что организм не игнорирует физико-химические закономерности, установленные *in vitro*, служит полученное нами снижение эффективности ЭДТА по мере введения в его молекулу металлов с возрастающими $K_{уст.}$. Так, готовые комплексные соединения: Ca-ЭДТА ($K_{уст.} = 10^{10.6}$), Fe-ЭДТА ($K_{уст.} = 10^{14.2}$), Co-ЭДТА ($K_{уст.} = 10^{16.1}$) в различной степени снижают отложенные радиоиттрия и радиосвинца в органах, причем эффективность

их падает в указанном порядке. Эта зависимость хорошо видна из приводимых в работе величин отложения излучателей в печени, почках и скелете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из всех испытанных нами препаратов и воздействий наибольший эффект на поведение радиоактивных и стабильных изотопов металлов в организме и, в частности, на их выделение оказывают комплексоны, дающие с катионами металлов устойчивые хорошо растворимые внутрикомплексные соединения.

С практической точки зрения такие комплексоны представляют исключительный интерес для лечения отравлений тяжелыми металлами и радиоизотопами.

Обстоятельные исследования нашей лаборатории, в сжатой форме изложенные в представляемой диссертации, указывают на особые преимущества препаратов этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), сводящиеся, в основном, к более высокой (по сравнению с другими изученными комплексонами, за исключением, правда, урамилдиуксусной кислоты, которая в настоящее время подробно исследуется нами) эффективности в предотвращении отложения в тканях, а также в ускорении выделения из них токсических металлов и к отсутствию серьезных побочных явлений при лечении этими препаратами.

В настоящее время препараты ЭДТА уже внедрены в ряде клиник, однако необходимо еще более широкое использование их, так как эти препараты значительно превосходят по своей эффективности все имевшиеся до недавнего времени в распоряжении терапевта способы лечения при отравлении тяжелыми металлами и радиоизотопами. Мы надеемся, что настоящая монография послужит стимулом к этому.

С теоретической точки зрения исследования по влиянию комплексонов на поведение металлов в животном организме дают возможность проникнуть в сложнейшие процессы минерального обмена, во взаимоотношения между катионами и естественно присутствующими в организме биокомплексонами, каковыми являются, в частности, аминокислоты, пептиды, белки, нуклеиновые кислоты, ферменты. Точный биофизический подход в таких исследованиях позволит развить правильные представления о роли того или иного металла в важнейших биологических процессах, а также об участии перечисленных выше соединений в минеральном обмене. Подобные исследования, как нам кажется, приведут к созданию теории, объединяющей процессы обмена катионов металлов, белков, нуклеиновых кислот, а также ферментативные процессы на общем принципе комплексобразования.

Исследования автора, приводимые в настоящей диссертации, отражены в докладе на Всесоюзной научно-технической конференции по применению радиоактивных и стабильных изотопов и излу-

чений в народном хозяйстве и науке (Тезисы докладов, стр. 131, 1957 год), в докладе, рекомендованном Отделением биологических наук при Президиуме АН СССР на 2-ю Международную конференцию по мирному использованию атомной энергии (Женева, 1958 г.), а также в ряде журнальных статей: Труды ин-та биологии УФАИ СССР, вып. 9, стр. 4—19, 1957 г.; там же, стр. 20—58; Биохимия 23, стр. 59—67, 1958 г.; Бюллетень уральского отд. МОИП, вып. 1, стр. 19—30, 1958 г.

—