

УДК 378.184+544.27: 620.179.16

[https://doi.org/10.52058/2786-6025-2022-5\(5\)-260-269](https://doi.org/10.52058/2786-6025-2022-5(5)-260-269)

Бурмістров Олександр Миколайович кандидат фізико-математичних наук, доцент, доцент кафедри фундаментальних дисциплін, Донецький національний медичний університет МОЗ України, вул. Юрія Коваленка, 4а, м. Кропивницький, 25000, тел.: (099) 459-55-64, <https://orcid.org/0000-0001-8328-0091>

Гуца Тетяна Олегівна кандидат фізико-математичних наук, старший науковий співробітник, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, вул. Мурманська, 1, м. Київ, 02000, тел.: (044) 558-53-88, <https://orcid.org/0000-0001-7321-0054>

Лунгол Ольга Миколаївна кандидат педагогічних наук, старший викладач кафедри фундаментальних дисциплін, Донецький національний медичний університет МОЗ України, вул. Юрія Коваленка, 4а, м. Кропивницький, 25000, тел.: (099) 459-55-64, <https://orcid.org/0000-0001-8128-0072>

Габорець Ольга Андріївна кандидат педагогічних наук, асистент кафедри фундаментальних дисциплін, Донецький національний медичний університет МОЗ України, вул. Юрія Коваленка, 4а, м. Кропивницький, 25000, тел.: (099) 459-55-64, <https://orcid.org/0000-0001-7791-6795>

ПРОВЕДЕННЯ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ВЗАЄМОДІЇ БІЛКІВ ОРГАНІЗМУ З ЛІГАНДАМИ ПРИ СТРЕСОВИХ НАВАНТАЖЕННЯХ В РАМКАХ СТУДЕНТСЬКОГО НАУКОВГО ГУРТКА «MEDICAL SCIENCE»

Анотація. Науково-дослідна робота студентів в умовах сьогодення є важливим складником університетської освіти. Вона сприяє формуванню наукового світогляду та особистісному професійному становленню, розвиває творче мислення та індивідуальні здібності, формує навички самостійної науково-дослідної роботи, залучає талановиту молодь до науково-дослідної роботи кафедр, сприяє вихованню та підготовці молодих учених. В Донецькому національному медичному університеті активно проводяться наукові дослідження студентів медичного факультету №2 під керівництвом науково-педагогічних працівників кафедри фундаментальних дисциплін в рамках наукового гуртка «Medical science».

В статті представлені проаналізовані результати наукової роботи щодо вивчення природи взаємодії та механізмів внутрішньо-молекулярної

перебудови альбуміну в присутності низькомолекулярних лігандів, використовуючи акустичний спектрометр власної конструкції, дослідження закономірностей взаємодії білків організму з лігандами при стресових навантаженнях, описані етапи проведення дослідження. Наукові дослідження гуртка спрямовані на поглиблення знань з природничих дисциплін кафедри – медичної та біологічної фізики й медичної хімії, та безпосередньо пов'язані з клінічними дисциплінами медичного університету. Дослідження гуртка спрямовані на дослідження проблем поведінки організму в умовах стресових навантажень із з'ясуванням структурно-динамічних закономірностей взаємодії білкового компонента рідин організму з низькомолекулярними лігандами. Ця проблема виникає при розв'язанні таких задач, як управління ферментативними процесами, роботою ліків на молекулярному рівні, а також реакцією організму на радіаційне опромінювання. В процесі досліджень припущено, що ключем до розуміння роботи білкових комплексів може стати аналіз їх конформаційної динаміки. Саме конформаційна рухливість є причиною унікальних каталітичних та регуляторних властивостей білків, їх специфічної взаємодії з лігандами.

Ключові слова: студентська наукова робота, білковий компонент, ліганди, процеси, конформаційна динаміка, біорегуляція.

Burmistrov Oleksandr PhD, docent, Associate Professor of the Department of Fundamental Disciplines of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Yuriy Kovalenko St., 4a, Kropyvnytskyi, 25000, tel. : (099) 459-55-64, <https://orcid.org/0000-0001-8328-0091>

Hushcha Tetiana PhD, Senior researcher of the V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Murmanska St., 1, Kyiv, 02000, tel.: (044) 558-53-88, <https://orcid.org/0000-0001-7321-0054>

Lunhol Olha PhD, Senior lecturer of the of the Department of Fundamental Disciplines of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Yuriy Kovalenko St., 4a, Kropyvnytskyi, 25000, tel.: (099) 459-55-64, <https://orcid.org/0000-0001-8128-0072>

Haborets Olha PhD, assistant of the of the Department of Fundamental Disciplines of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Yuriy Kovalenko St., 4a, Kropyvnytskyi, 25000, tel.: (099) 459-55-64, <https://orcid.org/0000-0001-7791-6795>

CONDUCTING SCIENTIFIC RESEARCH ON THE PATTERNS OF INTERACTION OF BODY PROTEINS WITH LIGANDS UNDER STRESS LOADS WITHIN THE STUDENT SCIENTIFIC CIRCLE "MEDICAL SCIENCE"

Abstract. Research work of students in today's conditions is an important component of university education. It contributes to the formation of scientific worldview and personal professional development, develops creative thinking and individual abilities, develops skills of independent research work, attracts talented young people to research work of departments, promotes education and training of young scientists. Donetsk National Medical University is actively conducting research of medical students №2 under the guidance of scientific and pedagogical staff of the Department of Fundamental Disciplines within the scientific circle "Medical science".

The article presents the analyzed results of scientific work on studying the nature of interaction and mechanisms of intramolecular rearrangement of albumin in the presence of low molecular weight ligands using acoustic spectrometer of own design, study of patterns of interaction of proteins with ligands under stress, describes the stages of research. The research of the circle is aimed at deepening the knowledge of natural sciences of the department - medical and biological physics and medical chemistry, and is directly related to the clinical disciplines of the Medical University. The research of the circle is aimed at studying the problems of the body's behavior under stress loads with the elucidation of structural and dynamic patterns of interaction of the protein component of body fluids with low molecular weight ligands. This problem arises in solving problems such as the management of enzymatic processes, the work of drugs at the molecular level, as well as the body's response to radiation. In the course of research it is suggested that the key to understanding the work of protein complexes may be the analysis of their conformational dynamics. Conformational mobility is the reason for the unique catalytic and regulatory properties of proteins, their specific interaction with ligands.

Keywords: student research work, protein component, ligands, processes, conformational dynamics, bioregulation.

Постановка проблеми. Науково-дослідна робота здобувачів освіти є важливим елементом навчально-виховного процесу закладу вищої медичної освіти. Науково-дослідна робота студентів медичного факультету №2 Донецького національного медичного університету є обов'язковою складовою професійної підготовки майбутніх лікарів, та передбачає навчання здобувачів освіти методології і методики проведення наукових досліджень, залучення до систематичної участі у дослідницькій діяльності, розвиток творчого підходу до вивчення певних наукових проблем тощо. В рамках науково гуртка «Medical

science» студентами, під керівництвом авторів статті, проведено дослідження проблем поведінки організму в умовах стресових навантажень із з'ясуванням структурно-динамічних закономірностей взаємодії білкового компонента рідин організму з низькомолекулярними лігандами. Ця проблема виникає при розв'язанні таких задач, як управління ферментативними процесами, роботою ліків на молекулярному рівні, а також реакцією організму на радіаційне опромінювання. Ключем до розуміння роботи білкових комплексів може стати дослідження їх конформаційної динаміки. Саме конформаційна рухливість є причиною унікальних каталітичних та регуляторних властивостей білків, їх специфічної взаємодії з лігандами. Розробка динамічних механізмів таких взаємодій ще недостатня.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Робота над обраною темою відбувалася в кілька етапів:

1. На першому етапі ми показали студентам, як обирати тему дослідження. Зважаючи на те, що в гурток входять студенти старших курсів, які вже мають досвід роботи у медичних закладах, із запропонованих кафедрою тем дослідження швидко була обрана та тема, яка здобувачам освіти задалася найбільш актуальною, цікавою та зрозумілою.

2. На другому етапі відбувся пошук джерел за темою дослідження і складання списку літератури.

3. Попередні 2 кроки дозволили розробити чіткий план подальшої роботи. Після визначення обсягу дослідницьких питань і послідовності їх висвітлення, було обрано методи дослідження, описано кроки проведення експериментів, сформульовано цілі, завдання, об'єкти теми дослідження, висунуто гіпотези.

4. Після проведення експерименту, проаналізовано результати теоретичних та експериментальних досліджень, висунуто висновки та пропозиції.

В процесі пошуку джерел за темою дослідження ми встановили, що дослідження особливостей поведінки організму в умовах стресових навантажень завжди були у центрі уваги науковців різних галузей. Так, науковці Національного університету «Львівська політехніка»: Мочурад Л. І., Бойко Н. І. та Яцків М. В., на основі аналізу реакції людини в умовах стресової ситуації, запропонували сформулювати окрему галузь «стресологію» як систему дослідження та управління стресами на виробництві [1]. Актуальному питанню поведінки особистості у кризових умовах та критичних ситуаціях життя для різних вікових категорій та професій присвячують міжнародні науково-практичні конференції, науково-практичні круглі столи [2, 3]. Сучасному дослідженню стресу у медичній галузі присвячено роботи італійських вчених Анни Рубартеллі та Роберто Сітіа [4], які зазначають, що клітини під впливом стресу сигналізують про свій стан шляхом експресії на своїй поверхні та виділення відповідних молекулярних підказок, які вони запропонували

називати молекулярними шаблонами, пов'язаними зі стресом. Дослідженню молекулярних зв'язків і поясненню яку стрес відіграє роль у етіопатогенезі кількох захворювань через складну взаємодію молекулярних зв'язків, присвячено роботи вчених кафедри медичних та хірургічних наук Університету Фоджа Роберто Дзеферіно, Санте Ді Джойя та Массімо Конезе [5]. Проте, незважаючи на низку досліджень радянських та зарубіжних вчених, ми встановили, що досі не з'ясоване це питання на рівні структурно-динамічних закономірностей взаємодії білкового компонента рідин організму з низькомолекулярними лігандами.

Мета статті. Проаналізувати результати роботи студентського наукового гуртка під керівництвом науково-педагогічних працівників кафедри фундаментальних дисциплін з вивчення природи взаємодії та механізмів внутрішньо-молекулярної перебудови альбуміну в присутності низькомолекулярних лігандів, використовуючи акустичний спектрометр власної конструкції.

Виклад основного матеріалу. За об'єкт досліджень було вибрано водні розчини сироваткового альбуміну людини (САЛ), який як головний білковий компонент плазми крові, виконує багато фізіологічних функцій [6, с.164-167; 7]. Він регулює осмотичний тиск крові та сприяє переносу, розподілу і метаболізму фізіологічно активних речовин. Однією з основних властивостей альбуміну є його здатність до оборотного зв'язування хімічно різнорідних молекул, в тому числі жирних кислот, амінокислот, стероїдів, металів та численних фармакологічних речовин. Ця властивість визначає унікальні транспортні можливості альбуміну і перспективність його використання як модельної системи для дослідження ефектів біорегуляції.

На основі короткого огляду сучасної літератури ми зробили висновок, що вплив конформаційних змін на основну реакцію в біомакромолекулі інтенсивно досліджувався протягом останніх десятиліть. Найбільш детально на сьогодні ця проблема вивчена для оборотного зв'язування кисню гемоглобіном і міоглобіном, деяких фермент-субстратних взаємодій, процесів переносу зарядів в білках та ін. Проте розробка детальних фізичних механізмів функціонування цих систем ще далека до завершення. Основна проблема полягає у відсутності систематичних даних про вплив лігандів на структуру і динаміку конкретних білків.

Незважаючи на зібрані в літературі свідчення про конформаційну перебудову альбуміну в присутності низькомолекулярних лігандів, сама природа взаємодії та її механізми досі не відомі. В свою чергу, розкриття цих механізмів може значно поглибити існуючі уявлення про тонку будову і принципи роботи транспортних білків крові. Важлива роль при цьому належить оптимальному вибору методів досліджень.

З'ясовано, що складний набір молекулярних рухів впливає на часову залежність від зовнішніх умов багатьох макроскопічних параметрів розчину.

Для дослідження цієї залежності використовуються різноманітні методи релаксації: діелектричний, ультразвуковий, віскозиметричний, стрибків тиску та температури і ін. Зазвичай, система виводиться із стаціонарного стану швидкими змінами зовнішнього параметра і вивчається кінетика її наближення до нового стаціонарного стану. Релаксаційні методи дозволяють визначати весь набір констант швидкостей та термодинамічних характеристик, що характеризують динаміку білків у розчині.

Одним із потужних методів дослідження динамічних властивостей білків в інтервалі часу від наносекунд до мікросекунд є акустична спектроскопія [8 – 10]. Установлено, що в релаксаційній частині спектрів поглинання звуку можна безпосередньо спостерігати такі процеси, як встановлення гідратаційної рівноваги, реакції переносу протона, конформаційні зміни білка у розчині, процеси комплексоутворення та агрегації. Проте звуковий відгук рідкої системи є неспецифічним і часто вимагає додаткових даних для однозначної інтерпретації молекулярних механізмів, пов'язаних з акустичною релаксацією. Особливо це стосується таких складних молекул, як білки, для яких априорі не відомо, які саме частини молекули або сегменти ланцюга задіяні в релаксаційному процесі. Необхідну додаткову інформацію про динаміку таких молекул можуть дати методи комп'ютерного моделювання, що успішно застосовуються в доповнення до класичного експерименту *in vitro*.

Для вимірювання релаксаційних характеристик біологічних рідин та розчинів біомолекул в ІБОНХ НАНУ було сконструйовано акустичний спектрометр, що ґрунтується на реєстрації численних порядків інтерференції стоячої звукової хвилі у рідкому зразку. Для повної автоматизації процесу вимірювань внаслідок великого масиву інформації, що обробляється і збирається в такому експерименті, виникла необхідність розробки відповідного програмного забезпечення.

Як уже відмічалось вище, найпростіший рух, який може виконувати білок у розчині – це обертання та поступальне зміщення макромолекули як цілого. Ці процеси залежать від форми та моментів інерції молекули. Обертання та зміщення всієї молекули часто визначають припускаючи, що внутрішня геометрія полімеру залишається постійною протягом періоду спостереження. Проте в переважній більшості білків за час обертання та зміщення всієї молекули може відбуватися внутрішній рух елементів ланцюга – повороти окремих груп та сегментів, що супроводжуються розривом слабких внутрімолекулярних зв'язків і порушенням міжмолекулярних зв'язків у гідратній оболонці. Конформаційна лабільність глобули в нативному стані (при фізіологічних значеннях рН, температури, іонної сили) має дуже велике біологічне значення. Відомо, що залежності структура – функція в біомолекулярних (перш за все білкових) комплексах визначається різноманітністю їх конформаційних властивостей. Саме конформаційна



рухливість є причиною унікальних каталітичних та регуляторних властивостей білків, їх специфічної взаємодії з лігандами.

Вплив конформаційних змін на основну реакцію в біомакромолекулі інтенсивно досліджувався протягом останніх десятиліть. Найбільш детально на сьогодні ця проблема вивчена для оборотного зв'язування кисню гемоглобіном і міоглобіном, деяких фермент – субстратних взаємодій, процесів переносу зарядів в білках та ін. [13, с. 77-84]. Проте розробка детальних фізичних механізмів функціонування цих систем ще далека до завершення. Основна проблема полягає у відсутності систематичних даних про вплив лігандів на структуру і динаміку конкретних білків.

Серед великого числа публікацій, присвячених вимірюванню акустичних спектрів рідких систем, лише одиночні несистематизовані дослідження [11 – 15] стосуються водних розчинів білків, в тому числі, сироваткового альбуміну людини. Релаксаційні процеси, що спостерігались в цих дослідженнях, пов'язуються із сегментним рухом білкового ланцюга та порушенням рівноваги у гідратній оболонці. Проте кінетичні механізми цих процесів ще досі вивчені недостатньо. Основна причина полягає в тому, що процеси, які представляють окремі компоненти складного руху полімерного ланцюга, на практиці не розділяються, а, як правило, зливаються, і реєструється загальна змішана релаксація. Недостатні частотний та температурний інтервали вимірювань, виконаних в більшості існуючих робіт, не дозволили кількісно проаналізувати кінетику спостережуваних процесів і привели до розбіжностей в інтерпретації релаксаційних механізмів. Для з'ясування механізмів і кінетики молекулярних рухів у розчинах білків необхідні вичерпні дослідження релаксаційних параметрів в інтервалі частот, що перекидає багато порядків, та при систематичній зміні зовнішніх умов (концентрація, температура та ін.).

За останні десятиріччя в літературі представлено багато різноманітних програмних засобів для моделювання структури та динаміки білків та інших великих біомолекул. Але всі доступні програмні пакети розраховані на використання виключно великих обчислювальних ресурсів, що в наших умовах неможливо. Тому доцільним виявилось створення власних програмних засобів для проведення розрахунків структури та динаміки білкових молекул, що дозволило би врахувати як потреби ультразвукового експерименту, так і наші обчислювальні можливості. При цьому виникла можливість застосування найбільш сучасних ефективних алгоритмів моделювання, які ще не увійшли у загальнодоступні програмні пакети. Реалізація тих чи інших наближень та новітніх алгоритмів моделювання є можливою лише при наявності власної програмної бази, що і стало перспективою подальших досліджень та розробок.

Висновки. Таким чином, в результаті проведених досліджень закономірностей взаємодії білків організму з лігандами при стресових навантаженнях в рамках студентського науковго гуртка «Medical science» було

з'ясовано, що вплив конформаційних змін на основну реакцію в біомакромолекулі інтенсивно досліджувався протягом останніх десятиліть; проведено аналіз літературних даних, що показав перспективність поєднання методів акустичної релаксації та молекулярного моделювання для дослідження впливу зовнішніх шкідливих факторів на динаміку білків у розчині; удосконалені експериментальні підходи в дослідженні структурно-динамічних властивостей білків у розчині; визначені основні задачі, що виконувались нами на даному етапі роботи; відпрацьовані резонаторні методи дослідження; розроблений оригінальний алгоритм конформаційного пошуку для довгих пептидних ланцюгів, оснований на аналізі ролі різних компонентів енергетичної функції у формуванні рельєфу поверхні потенціальної енергії макромолекули. В процесі проведення наукової роботи студенти навчилися всебічно аналізувати погляди вчених, які працювали над обраною проблематикою, викладати й аргументувати власний погляд на об'єкт вивчення, описувати методику дослідження, аналізувати одержані результати. В останніх абзацах кожного розділу проводили підсумки проведених досліджень та, за необхідності, необхідні коригування в експерименті. Студенти набули досвіду проходити етапи наукових досліджень: обрання теми дослідження, пошук джерел за темою дослідження і складання списку літератури, розробку чіткого плану роботи, проведення експерименту, аналіз результатів теоретичних та експериментальних досліджень, формулювання висновків та пропозицій. Студенти навчилися підбивати остаточні підсумки наукового дослідження, узагальнювати і висвітлювати здобуті результати, можливі шляхи практичного втілення.

Література:

1. Мочурад Л. І., Бойко Н. І., Яцків М. В. Моделювання стресової ситуації людини в автоматизованих системах управління технологічними процесами. Науковий вісник НЛТУ України, вип. 30, вип. 1, Лютий 2020, с. 152-157, doi:10.36930/40300126
2. Особистість у кризових умовах та критичних ситуаціях життя: матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції (22-23 лютого 2018 року, м. Суми) / Сумський державний педагогічний університет імені А.С. Макаренка. Суми : Вид-во СумДПУ імені А.С. Макаренка, 2018. – 428 с.
3. Актуальні проблеми психологічної та соціальної адаптації в умовах кризового суспільства: матеріали III Всеукраїнського науково-практичного круглого столу (6 березня 2018 року); за заг. ред. О. Г. Льовкіної, Р. А. Калениченка. Ірпінь: Університет державної фіскальної служби України, 2018. – 336 с.
4. Rubartelli A., Roberto S. Stress as an intercellular signal: the emergence of stress-associated molecular patterns (SAMP). *Antioxidants & redox signaling* vol. 11,10 (2009): 2621-9. doi:10.1089/ars.2009.2377
5. Zefferino R., Di Gioia S., Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021;11(2):e01960. doi:10.1002/brb3.1960
6. Cornish-Bow A. den. *Principles of Enzyme Kinetics.* London: Butterworths, 1976. p. 164-167.



7. Волькенштейн М.В. Молекулярная биофизика. М.: Наука, 1975. 616 с.
8. Луйк А.И., Лукьянчук В.Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов. – М.: Медицина, 1984.– 224 с.
9. Bonacucina G., Perinelli D.R., Cespi M., et al. Acoustic spectroscopy: A powerful analytical method for the pharmaceutical field? *Int J Pharm.* 2016; 503(1-2): 174-195. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.03.009
10. Sorkin R., Bergamaschi G., Kamsma D., et al. Probing cellular mechanics with acoustic force spectroscopy. *Mol Biol Cell.* 2018; 29(16): 2005-2011. doi:10.1091/mbc.E18-03-0154
11. Луйк А.И., Набока Ю.Н., Могилевич С.Е., Гуца Т.О., Мищенко Н.И. Изучение структуры сывороточного альбумина человека методом динамического рассеяния света. Два типа реакций при изменениях рН и взаимодействии с физиологически активными веществами // *Доповіді Національної академії наук України.* 1999. №1. с.179-184.
12. Wajji F., Rosen A., Hider R. The existence of conformationally labile (performed) drug binding sites in human serum albumin as evidenced by optical rotation measurements // *J. Pharm and Pharmacol.* 1993. V. 45. p. 551 – 558.
13. Bree F., Urein S., Nguyen P. et al. Human serum albumin conformational changes as induced by tenoxicam and modified by simultaneous diazepam binding // *J. Pharm and Pharmacol.* 1993. V.45. p. 1050 – 1053.
14. Стюэр Дж., Егер Э. Распространение ультразвуковых волн в растворах электролитов. – В кн.: *Физическая акустика: Мир*, 1968, т. 2А. с. 371 – 485.
15. Шахпаронов М.И. Механизмы быстрых процессов в жидкостях. М.: Высшая школа, 1980. – 352 с.

References:

1. Mochurad L.I., Boiko N.I., Yatskiv M.V. (2020). Modeliuvannia stresovoi sytuatsii liudyny v avtomatyzovanykh systemakh upravlinnia tekhnolohichnymy protsesamy [Modeling of human stress situation in automated process control systems]. *Naukovyi visnyk NLTU Ukraine – Scientific Bulletin of UNFU of Ukraine*, vyp. 30, vyp. 1, pp. 152-157. [in Ukrainian].
2. Osobystist u kryzovykh umovakh ta krytychnykh sytuatsiiakh zhyttia: materialy IV Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (2018) [Personality in crisis conditions and critical life situations: materials IV International scientific-practical conference]. *Sumskyi derzhavnyi pedahohichnyi universytet imeni A.S. Makarenka – Sumy State Pedagogical University named after AS Makarenko*, p. 428. [in Ukrainian].
3. Lovkinoi O. H., Kalenyhenka R. A. (2018). Aktualni problemy psykholohichnoi ta sotsialnoi adaptatsii v umovakh kryzovoho suspilstva: materialy III Vseukrainskoho naukovo-praktychnoho kruhloho stolu [Current problems of psychological and social adaptation in a crisis society: materials of the III All-Ukrainian scientific-practical round table]. *Universytet derzhavnoi fiskalnoi sluzhby Ukrainy – University of the State Fiscal Service of Ukraine*, p. 336. [in Ukrainian].
4. Rubartelli A., Roberto S. (2009). Stress as an intercellular signal: the emergence of stress-associated molecular patterns (SAMP). *Antioxidants & redox signaling*. Vol. 11, 10. [in English].
5. Zefferino R., Di Gioia S., Conese M. (2021). Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 11(2). [in English].
6. Cornish-Bow A. den. (1976). *Principles of Enzyme Kinetics*. London: Butterworths. pp. 164-167. [in English].
7. Volkenshtein M.V. (1975). *Molekuliarnaia byofyzyka [Molecular biophysics]*. М.: Nauka, p. 616. [in Russian].
8. Luik A.Y., Lukianchuk V.D. (1984). *Syvorotochnyi albumyn y byotransport yadov [Serum albumin and biotransport of poisons]*, М.: Medytsyna. p. 224. [in Russian].

9. Bonacucina G., Perinelli D.R., Cespi M., et al. (2016). Acoustic spectroscopy: A powerful analytical method for the pharmaceutical field? *Int J Pharm.* 503(1-2), pp. 174-195. [in English].

10. Sorkin R., Bergamaschi G., Kamsma D., et al. (2018). Probing cellular mechanics with acoustic force spectroscopy. *Mol Biol Cell.* 29 (16), pp. 2005-2011. [in English].

11. Luik A.Y., Naboka Yu.N., Mohylevych S.E., Hushcha T.O., Myshchenko N.Y. (1999). Yzuchenye struktury syvorotochnoho albumyna cheloveka metodom dynamycheskoho rasseianyia sveta. Dva typa reaktsyi pry yzmenenyakh rN y vzaymodeistviy s fyzyolohychesky aktyvnymy veshchestvamy [Study of the structure of human serum albumin by dynamic light scattering. Two types of reactions during pH changes and interaction with physiologically active substances]. *Dopovidi Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy – Additional documents of the National Academy of Sciences of Ukraine, №1.* pp.179-184. [in Russian].

12. Waiji F., Rosen A., Hider R. (1993). The existence of conformationally labile (performed) drug binding sites in human serum albumin as evidenced by optical rotation measurements // *J. Pharm and Pharmacol.* V. 45. pp. 551 – 558. [in English].

13. Bree F., Urein S., Nguyen P. et al. (1993). Human serum albumin conformational changes as induced by tenoxicam and modified by simultaneous diazepam binding // *J. Pharm and Pharmacol.* V.45. pp. 1050 – 1053. [in English].

14. Stiur Dzh., Eher E. (1968). Rasprostraneniye ultrazvukovykh voln v rastvorakh elektrolitov [Propagation of Ultrasonic Waves in Electrolyte Solutions]. V kn.: *Fyzycheskaia akustyka: Myr.* pp. 371 – 485. [in Russian].

15. Shakhparonov M.Y. (1980). Mekhanyzmy bystrykh protsesov v zhydkostiakh [Mechanisms of fast processes in liquids]. M.: Vysshaia shkola. p. 352. [in Russian].