

УДК 612.385:577.17

С. В. Вовчук, Ю. В. Коленда, И. Ф. Львов,
А. П. Левицкий, А. С. Сыновец

ВЛИЯНИЕ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА

Внимание исследователей все больше привлекает изучение роли калликреин-кининовой системы в регуляции физиологических функций организма. Связано это с тем, что кининовая система рассматривается в настоящее время как связующее звено всех гуморальных регуляторов крови, действие которых направлено на поддержание гомеостаза организма [7, 38, 42].

Литературные данные о роли калликреин-кининовой системы в регуляции физиологических функций желудка показывают, что при патологии этого органа наблюдаются значительные изменения в содержании компонентов кининовой системы [6, 13]. С ее активацией связывают тяжесть заболеваний желудка, выраженность и продолжительность болевого синдрома, возникновение рецидивов [17, 18]. Однако трактовка полученных в клинических условиях данных не согласуется с результатом экспериментальных исследований, в которых показана способность калликреин-кининовой системы регулировать моторную деятельность желудка [19], снижать объем желудочной секреции и кислотность желудочного сока [2, 26], а также стимулировать пролиферацию клеток слизистой оболочки желудка [41].

Влияние калликреин-кининовой системы на моторику желудка. Одним из основных фармакологических свойств кининов является их способность влиять на тонус гладкой мускулатуры. Исследования, проведенные в этом плане, показали, что наибольшую чувствительность к действию брадикинина проявляет изолированный рог матки крыс, что позволило использовать этот орган в качестве тест-объекта при количественном определении кининов и их аналогов [15].

На различные отделы желудочно-кишечного тракта кинины оказывают неоднородное действие: расслабляют гладкую мускулатуру желудка и двенадцатиперстной кишки (у кроликов кинины вызывают сокращение двенадцатиперстной кишки) и сокращают нижележащие отделы тонкой кишки [23]. По своей выраженности внутриартериальное введение брадикинина превосходит действие гистамина на желудок [24]. Внутривенное введение брадикинина вызывает аналогичный, хотя менее выраженный эффект.

Биологическое действие кининов не изменяется в присутствии атропина, что указывает на возможное влияние кининового компонента в механизме действия блуждающего нерва [25]. Подтверждением этого предположения являются данные, показывающие высвобождение кининоподобных веществ при стимуляции блуждающего нерва мышечного препарата желудка лягушки [45].

Расслабляющее действие брадикинина на гладкую мускулатуру желудка появляется через несколько секунд после внутривенного введения и зависит от дозы вводимого препарата. Восстановление тонуса желудка к норме происходит через 15—20 мин [25].

Однократная инъекция калликреина в дозе 1,5—4,5 е/кг вызывает фазовые изменения интенсивности и цикличности периодов сокращений желудка. После фазы активации (6—8 ч) моторной деятельности наступает ее угнетение. Ингибиторы кининообразующих ферментов, в частности контрикал, оказывают на гладкую мускулатуру желудка действие, противоположное калликреину, т. е. после фазы расслабления следует фаза активации моторной деятельности [19]. Это указывает на то, что от активности калликреинов и количества ингибиторов, а также от их соотношения во многом зависит тонус мускулатуры желудка и характер его периодической ритмики.

описано для других железистых органов [24]. В отличие от малых доз, введение больших доз калликреина вызывает не только снижение желудочной секреции, общей продукции HCl и пепсина, но и уменьшает концентрацию ферментов и белка в желудочном соке.

Подтверждением специфического действия калликреина является тот факт, что ингибиторы (контрикал) частично предотвращают тормозящее действие калликреина на желудочную секрецию [2].

Полученные результаты по влиянию калликреина подчелюстных желез на желудочную секрецию позволяют предположить, что выделенный ранее из слюны и слюнных желез ингибитор желудочной секреции (сиалогастрон) имеет калликреиновую природу. Подтверждением этого предположения является и тот факт, что схема очистки сиалогастрона полностью совпадает со схемой получения калликреина, а свойства этого гормона во многом совпадают со свойствами калликреина [3, 32].

Таким образом, представленные данные убедительно показывают, что кининовая система оказывает выраженное воздействие на функциональную активность желудка. Это позволяет предполагать, что кинины принимают участие в регуляции желудочной секреции, моторики и клеточной пролиферации. Открытым остается вопрос о механизме действия кининов на функцию желудка. Учитывая, что кининовая система тесно связана со многими гормональными системами, вполне возможно предположить, что эффекты кининов на желудочную секрецию опосредованы через другие регуляторные системы. В этом плане особый интерес представляет рассмотрение взаимосвязи кининовой системы с гормонами и гормоноподобными веществами, участвующими в регуляции желудочной секреции, такими как гистамин, гастрин, простагландины, гормоны гипофиза, коры надпочечников.

Взаимосвязь кининовой системы и гормонов при действии на желудочную секрецию. Одним из самых специфических регуляторов желудочной секреции является гастроинтестинальный гормон — гастрин. В исследованиях на собаках было показано, что на фоне введения брадикинина содержание гастрина в антральной части желудка после кратковременного увеличения резко снижается и находится на низком уровне в течение всего периода пониженной желудочной секреции [29]. По всей видимости, одним из возможных механизмов гипоацидного действия калликреина и кининов является снижение уровня гастрина в антральной части желудка. Однако вопрос этот требует дальнейшего исследования.

В настоящее время при изучении механизмов регуляции желудочной секреции внимание исследователей все больше привлекают простагландины. Работами последних лет показано, что простагландины широко распространены в желудочно-кишечном тракте и принимают непосредственное участие в регуляции секреции и моторики желудка [36].

Установлено, что некоторые эффекты кининов зависят от биосинтеза простагландинов и опосредованы их действием [31]. Действие кининов через простагландины может осуществляться двумя путями: простагландины либо модулируют активность кининов (например, усиление болевого эффекта путем сенсibilизации рецепторов чувствительных нервов), либо простагландины являются посредниками в проявлении биологических эффектов кининов [35, 37].

Таким образом, учитывая, что кинины являются активаторами простагландинов и многие эффекты кининов связаны с высвобождением простагландинов, а также принимая во внимание, что кинины и простагландины оказывают на желудочную секрецию идентичное действие, вполне возможно предположить, что ингибирующее действие кининовой системы на желудочную секрецию опосредовано через простагландины.

Из большого количества гормонов гипофиза, оказывающих воздействие на желудочную секрецию, наиболее полно изучена взаимосвязь кининовой системы с антидиуретическим гормоном. В настоящее время имеется большое количество работ, широко представленных в ряде обзоров и монографий, в которых показан выраженный ингибиторный эффект вазопрессина на желудочную секрецию [16].

Поводом для изучения взаимосвязи кининов с антидиуретическим гормоном явились работы, в которых было показано, что внутривенное введение брадикинина оказывает антидиуретическое действие, продолжающееся дольше, чем возникающая гипотензия [30, 46]. Задержка диуреза возникает на фоне неизменной клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Рядом работ было показано также, что между

содержанием вазопрессина и кининов в плазме крови существует прямая корреляционная зависимость [20]. На основании этого было высказано предположение о существовании тесной взаимосвязи между кининами и антидиуретическим гормоном, а антидиуретическое действие брадикинина начали связывать с выделением вазопрессина из задней доли гипофиза [40].

Следует отметить, что во всех экспериментальных работах, посвященных изучению взаимосвязи с антидиуретическим гормоном, о концентрации гормона в сыворотке крови судили на основании биологических тестов, т. е. по задержке диуреза. Это является серьезным недостатком рассматриваемых работ, так как на мочевыделительную функцию почек, наряду с вазопрессином, оказывают влияние ряд других гормонов и биологически активных веществ.

При изучении механизмов действия кининовой системы на диурез было показано [4], что антидиуретическое действие калликрейна и брадикинина не устраняется предварительным введением животным этилового спирта, общепризнанного блокатора секреции вазопрессина [1]. Это указывает на возможное влияние других механизмов действия кининов в реализации этого эффекта. Однако окончательно ответить на данный вопрос, а следовательно, и на вопрос о возможности опосредованного действия кининов на желудочную секрецию через вазопрессин, возможно будет только на основании исследований по непосредственному определению концентрации гормона в плазме крови на фоне активации кининовой системы.

Как было указано ранее, желудочная секреция — сложный процесс, регуляторами которого являются многие нервные и гуморальные системы, в том числе и гормоны надпочечников [16]. Дисфункция коры надпочечников, характеризующаяся пониженной выработкой минералокортикоидов и повышенным выделением глюкокортикоидов, часто приводит к нарушению секреторной функции желудка и способствует развитию патологических состояний (гастритов, эрозий, язв). В связи с этим интерес представляют сведения о характере взаимодействия кининовой системы с гормонами коры надпочечников как в плане исследования одного из возможных механизмов гипоацидного действия кининов, так и в плане установления их возможной роли в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Взаимосвязь кининовой системы с минералокортикоидами осуществляется в основном, через систему ренин-ангиотензин, играющую главную роль в регуляции секреции альдостерона. Показано, что существует несколько общих звеньев в регуляции активности калликреин-кининовой и ренин-ангиотензивной систем. Прежде всего необходимо отметить, что почечный калликреин рассматривается в настоящее время как фермент, превращающий плазменный проренин в ренин и активирующий тем самым всю систему ренин-ангиотензин [44]. Кроме того, взаимосвязь между этими двумя системами может осуществляться через общий фермент, который впервые был выделен из ткани почек и легких крупного рогатого скота и названный, в соответствии с Международной классификацией ферментов, пептидил-дипептидазой (вместо старых названий ангиотензинпревращающий фермент, кининаза-II, карбоксикапесин) [8, 14].

Установлено, что пептидил-дипептидаза катализирует превращение физиологически неактивного ангиотензина I в ангиотензин II и одновременно отщепляет два концевых дипептида от молекулы брадикинина, инактивируя тем самым гипотензивный пептид [9]. На этом основании пептидал-дипептидаза рассматривается в настоящее время как ключевой фермент двух физиологических систем: ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой [9, 14].

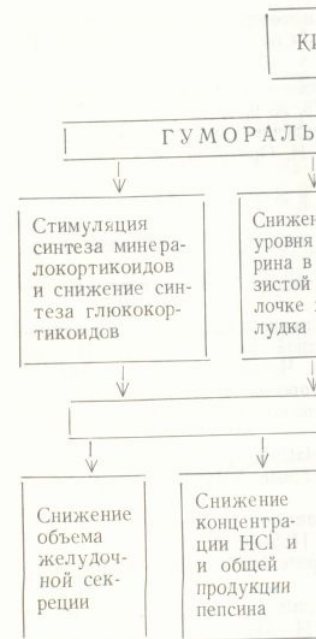
Рядом клинических и экспериментальных работ установлена также взаимосвязь кининовой системы с глюкокортикоидами. Показан определенный антагонизм между глюкокортикоидами и кининами, а введение больших доз гормонов приводит к снижению активности кининовой системы плазмы крови [22, 47]. На этом основании предполагают, что благоприятный эффект глюкокортикоидов при кардиогенном шоке связан с кинин-ингибирующим действием гормонов [12] и стабилизацией лизосомальных мембран, что в свою очередь также препятствует кининообразованию [33, 48]. При болезни Иценко — Кушинга показано, что избыток глюкокортикоидов тормозит активность кининовой системы почек, а при болезни Аддисона в условиях гипокортицизма происходит усиленное образование кининов [10].

Нами было показано, что внутривенное введение калликрейна и брадикинина приводит к выраженному снижению концентрации гормона в ткани надпочечников и плаз-

ме крови. Причем этот факт функции коры надпочечников [воздействующая на кору надпочечников фермента, вызывающей снижение секреции].

Таким образом, на основе кинины играют важную роль в крови, воздействуя как на минеральную, так и на желудочную секрецию. По всей видимости, от уровня кининов, циркулирующих в крови, зависит уровень секреции.

Анализ представленных гуморальных механизмов действия кининов в организме взаимосвязь кининов с уровнем желудочной секреции, многие стороны этих связей. Наиболее всестороннее изучение кининов, играющих важную роль в регуляции



Таким образом, имея в виду, что кинины оказывают многообразный характер действия калликреин-кининовой системы, и поэтому активация калликреин-кининовой системы является важным фактором адаптации организма.

1. Абельсон Ю. О. Регуляция наук. 1977, 8, № 1, с. 109—110.
2. Вовчук С. В., Левицкий А. Поджелудочные железы собак. 1977, № 1, с. 131—138.
3. Вовчук С. В., Левицкий А. Влияние кининов на секреторную функцию поджелудочной железы. 1977, с. 52.
4. Вовчук С. В., Коленда Ю. Взаимосвязь кининовой системы на гормональном уровне. 1977, № 5, с. 683—687.

ме крови. Причем этот факт происходит на фоне повышенной минералокортикоидной функции коры надпочечников [4]. Следует отметить, что пороговая доза калликреина, воздействующая на кору надпочечников (1 мг/кг), соответствует пороговой концентрации фермента, вызывающей снижение желудочной секреции у крыс [11].

Таким образом, на основании существующих данных можно сделать вывод, что кинины играют важную роль в регуляции гормональной активности коры надпочечников, воздействуя как на минералокортикоидную, так и на глюкокортикоидную функции. По всей видимости, от уровня этих двух групп кортикостероидов, синтез которых регулируется кининами, может зависеть в определенной степени характер желудочной секреции.

Анализ представленных данных позволяет нам предложить следующую схему гуморальных механизмов действия кининов на желудок (схема). Следует отметить, что в организме взаимосвязь кининов с другими регуляторными системами, определяющими уровень желудочной секреции, является более сложной и многогранной. К сожалению, многие стороны этих связей выяснены еще недостаточно и требуют своего дальнейшего всестороннего изучения. Прежде всего это касается нервной системы, играющей важную роль в регуляции секреторной активности желудка.



Таким образом, имеющаяся в настоящее время информация позволяет заключить, что кинины оказывают многостороннее действие на функцию желудка. В целом характер действия калликреин-кининовой системы на желудок следует рассматривать как адаптационный, и поэтому наблюдающаяся в клинике при патологии желудка активация калликреин-кининовой системы должна рассматриваться как защитная реакция организма.

Список литературы

1. Абельсон Ю. О. Регуляция секреции антидиуретического гормона.— Успехи физиол. наук. 1977, 8, № 1, с. 109—133.
2. Вовчук С. В., Левицкий А. П., Осадчий Б. Д., Соколов С. А. Влияние калликреина подчелюстных желез собак на желудочную секрецию.— Физиол. журн. СССР, 1977, 63, № 1, с. 131—138.
3. Вовчук С. В., Левицкий А. П., Осадчий Б. Д., Соколов С. А. Деякі біохімічні властивості сіалогастру.— В кн.: III Укр. біохім. з'їзд: Тези студ. повід. Донецьк, 1977, с. 52.
4. Вовчук С. В., Коленда Ю. В., Левицкий А. П., Сымовец А. С. Влияние кининовой системы на гормональную функцию коры надпочечников.— Физиол. журн., 1980, 26, № 5, с. 683—687.

5. Гарустович Т. Н., Низкодубова С. В., Суходоло В. Д. Действие вибрации на гастродуоденальный отдел пищеварительного тракта в условиях нарушения баланса пищеварительных секретов и введения калликреина.— В кн.: Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций в экстремальных условиях: Тр. Зап.-Сиб. отд-ния физиологов, биохимиков и фармакологов. Томск, 1977. с. 56—57.
6. Геллер Л. И., Кобзев В. С. Кининовая система крови у больных язвенной болезнью.— Клин. медицина, 1975, 53, № 10, с. 56—59.
7. Дзизинский А. А., Гомазков О. А. Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы.— Новосибирск: Наука, 1976.— 208 с.
8. Елисеева Ю. Е., Орехович В. Н. Открытие карбоксикапепсина в почке быка.— Докл. АН СССР, 1963, 153, № 1, с. 954—956.
9. Елисеева Ю. Е., Орехович В. Н., Павлихина Л. В. Карбоксикапепсин — ключевой фермент двух систем, регулирующих кровяное давление.— Вопр. мед. химии, 1970, 16, № 6, с. 646—649.
10. Ланцберг Л. А., Некрасов А. А., Марова Е. Н. Влияние гормонов коры надпочечников на состояние кининовой системы.— Пробл. эндокринологии, 1976, 22, № 1, с. 16—18.
11. Левицкий А. П., Вовчук С. В., Осадчий Б. Д. та ін. Вплив саліваїну на шлункову секрецію.— Фізіол. журн., 1977, 23, № 3, с. 229—333.
12. Малая Л. Т., Беркелиева С. Г., Лазарева С. А. Активность кининогеназы и кининазы при инфаркте миокарда и кардиогенном шоке.— Вестн. АМН СССР, 1973, № 3, с. 30—40.
13. Макаревич Я. А., Панова Т. Н., Панов А. А. Исследование свободных кининов крови при язвенной болезни (клиника и лечение).— Сов. медицина, 1977, № 10, с. 90—95.
14. Орехович В. Н., Елисеева Ю. Е., Павлихина Л. В. Энзимологические факторы регуляции сосудистого тонуса.— Вестн. АМН СССР, 1976, № 9, с. 42—47.
15. Паскина Т. С. Биохимические основы патологии сердечно-сосудистой системы.— В кн.: Молекулярные основы патологии / Под ред. В. И. Орехович. М.: Медицина, 1966, с. 123—178.
16. Радбиль О. С., Вайнштейн С. Г. Эндокринная система и желудок.— Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1973.— 327.
17. Степанова И. В. О роли кининов в патогенезе язвенной болезни.— Врачеб. дело, 1978, № 10, с. 72—75.
18. Степанова И. В., Визир А. Д. Кининовая система крови у больных язвенной болезнью.— Врачеб. дело, 1974, № 10, с. 21—22.
19. Суходоло В. Д., Гарустевич Т. И., Суходоло И. В. Влияние калликреина на периодическую деятельность желудка и двенадцатиперстной кишки собак.— В кн.: Физиологическая роль поверхностноактивных веществ. Черновцы, 1975, с. 98—99.
20. Фуркало Н. К., Фролькис Р. А., Головченко С. Ф., Дорогой А. П. Вазопрессин и калликреин-кининовая система крови у больных хронической ишемической болезнью сердца.— Кардиология, 1979, 19, № 10, с. 64—68.
21. Botwell M. A., Wilson W. H., Shoofer E. M. The relationship between glandular kallikrein and growth factor-processing proteases of mouse Submaxillary gland.— J. Biol. Chem., 1979, 254, N 15, p. 7287—7294.
22. Cline M. J. Plasma kinins and cortisol: a possible explanation of the anti inflammatory action of cortisol.— Science, 1966, 153, N 3704, p. 1135—1138.
23. Elliott D. F., Horton E. W., Lewis G. P. Actions of pure bradykinin.— J. Physiol., 1960, 153, N 2, p. 473—480.
24. Fasth S., Martinson J. On the possible role of bradykinin in functional hyperemia of cats stomach.— Acta physiol. scand. 1973, 89, N 3, p. 334—341.
25. Fasth S., Hulten Z., Jahnberg T., Martinson J. Comparative studies on the effects of bradykinin and vagal stimulation on motility in the stomach and colon.— Ibid., 1975, 93, N 1, p. 77—84.
26. Groza P., Corneanu M., Buzoianu V. et al. Influenta bradikininii asupra secretiei salivare si gastrice.— St. cerc. fiziol., 1966, 11, N 4, p. 315—321.
27. Groza P., Buzoianu V., Joneseu S., Rusovici L. Recherches sur le mecanisme de l'inhibition de la secretion gastrique produite par la bradykinine.— Rev. roum. physiol., 1967, 4, N 3, p. 177—181.
28. Groza P., Corneanu M., Joneseu S. et al. Cercetori privind actiunea gastroinhibitoare a bradilinei.— Studii si cercetari fiziol.— Acad. RSR, 1968, 13, N 2, p. 109—113.
29. Groza P., Corneanu M., Joneseu S. Effect of bradykinin on antral gastrin.— Rev. roum. physiol., 1972, 9, N 6, p. 461—470.
30. Jacobson E. D. Effects of bradykinin on the kidney and gastrointestinal organs.— Handbook of Exp. Pharmacol., 1970, 25, p. 385—388.
31. Juan H., Lembeck F. Release of prostaglandins from the isolated perfused rabbit ear by bradykinin and acetylcholine.— Agents and Actions, 1976, 6, N 5, p. 642—645.
32. Kobayashi M., Yamamoto M. Studies of the inhibitory substances of gastric secretion in salivary glands Extraction.— J. Pharmacol. Soc. Jap., 1972, N 3, p. 226—231.
33. Lefer A. M., Verrier K. L. Role of corticosteroids in the treatment of circulatory collapse states.— Clin. Pharmacol. and Therap., 1970, 11, N 4, p. 630—642.
34. Lewis G. P. The role of p. Roy. Med., 1971, 64, N 1, p.
35. McGiff J. C., Itskovits H. of the renal kallikrein — kinin system.— Life Sci., 1979, 25, p. 175—180.
36. Miller T. A., Jacobson E. D. 1979, 20, N 1, p. 75—87.
37. Nasjletti A., Malik K. U. Renin system.— Life Sci., 1979, 25, p. 175—180.
38. Paskina T. S., Levitskiy A. L. kallidin and kallikrein. Berl.
39. Rixon R. H., Whitfield J. F. muscle and bone marrow osteocalcin.— p. 279—284.
40. Roche e Silva M., Malnic G. J. Pharm. Exp. Therap., 1964, 131, N 1, p. 175—180.
41. Rohen J. W., Peterhoff J. intestinal tract of rats.— 147—157.
42. Schachter M. Kallikreins (regulatory actions.— Pharm.
43. Schütte B., Linder J. Addition.— In: Kininogenases, 1978, 275, N 5682.
44. Sealey J. E., Atlas S. A., inactive to active renin and (London), 1978, 275, N 5682.
45. Singh J. T. Release of a bioactive peptide from stomach muscle preparation.— 217.
46. Stürmer E., Berde B. Kallikrein.— Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1978, 275, N 5682.
47. Suddik R. P. Glucocorticoid.— 211, N 3, p. 844—850.
48. Weissman G., Thomas L. S. Release of acid hydrolases from lysosomes.— 1963, 42, N 4, p. 661—669.

Городская клиническая больница
Одесса

34. Lewis G. P. The role of plasma kinin as mediator of functional hyperemia.—*Proc. Roy. Med.*, 1971, 64, N 1, p. 6—9.
35. McGiff J. C., Itskovits H. D., Terragno A. Modulation and mediation of the action of the renal kallikrein—kinin system by prostaglandins.—*Fed. Proc.*, 1976, 35, N 2, p. 175—180.
36. Miller T. A., Jacobson E. D. Gastrointestinal cytoprotection by prostaglandins.—*Gut.*, 1979, 20, N 1, p. 75—87.
37. Nasjletti A., Malik K. U. Relationship between the kallikrein-kinin and prostaglandin system.—*Life Sci.*, 1979, 25, N 2, p. 99—110.
38. Paskina T. S., Levitskiy A. P. Bradykinin, kallidin and kallikreins.—In: *Bradykinin, kallidin and kallikrein*. Berlin, etc.: Springer; Verlag, 1979, p. 609—656.
39. Rixon R. H., Whitfield J. F., Bayliss J. The stimulation of mitotic activity in the thymus and bone marrow of rats by kallikrein.—*Horm. Metab. Res.*, 1971, N 3, p. 279—284.
40. Roche e Silva M., Malnic G. Release of antidiuretic hormone (ADH) by bradykinin.—*J. Pharm. Exp. Therap.*, 1964, 146, N 1, p. 24—32.
41. Rohen J. W., Peterhoff J. Stimulation of mitotic activity by kallikrein in the gastrointestinal tract of rats.—In: *Kininogenases, kallikrein*. Stuttgart etc., 1973, p. 147—157.
42. Schachter M. Kallikreins (kininogenases) — a group of serine proteases with bioregulatory actions.—*Pharmacol. Rev.*, 1979, 31, N 1, p. 1—17.
43. Schütte B., Linder J. Additional aspects of the effect of kallikrein on cell proliferation.—In: *Kininogenases*, 1977, 4, p. 161—177.
44. Sealey J. E., Atlas S. A., Larach J. H. et al. Human urinary kallikrein converts inactive to active renin and is a possible physiological activator of renin.—*Nature (London)*, 1978, 275, N 5682, p. 144—145.
45. Singh J. T. Release of a bradykinin like substance on nervous stimulation of a frog stomach muscle preparation.—*Arch. int. physiol. et biochim.*, 1967, 75, N 2, p. 211—217.
46. Stürmer E., Berde B. Kallidin u. Bradykinin. Vergleichende pharmakologische Untersuchungen.—*Arch. Exp. Pathol. and Pharmacol.*, 1962, 243, N 3, p. 355—356.
47. Suddik R. P. Glucocorticoid — kinin antagonism in the rat.—*Amer. J. Physiol.*, 1966, 211, N 3, p. 844—850.
48. Weissman G., Thomas L. Studies on lysosomes. II. The effect of cortisone on the release of acid hydrolases from a large granule fraction of rabbit liver.—*J. Clin. Invest.*, 1963, 42, N 4, p. 661—669.

Городская клиническая больница № 2,
Одесса

Поступила 14.02.83