

К. Г. КАРАГЕЗЯН

О ФОСФОЛИПИДНОМ СОСТАВЕ ПРЕПАРАТОВ ФИБРИНОГЕНА И ФИБРИНА НОРМАЛЬНОЙ СВЕЖЕЙ БЫЧЬЕЙ КРОВИ

Фибриноген является одним из важнейших глобулинов плазмы, а, по мнению Бейлея и др. [8], представляет собой соединение типа миоин-кератинового комплекса, имеющего кислую изоэлектрическую точку с $pH=5,5$ [9]. Фибриноген, по данным многочисленных отечественных и зарубежных исследователей, синтезируется в печени и распадается в легких под влиянием специфической фибринокиназы. Об этом убедительно свидетельствуют результаты недавних исследований Джавадяна [4], Веселкина, Ильина [3] и др.

Регуляция уровня фибриногена в крови находится в тесной зависимости от функционального состояния адреналовой системы, в частности надпочечников, полное удаление которых, по данным Дж. Генриха и др. [14] и О. Генриха и др. [15], приводит к выраженной гипофибриногенемии.

В настоящее время считается неоспоримым, что фибриноген не является чистым белковым веществом. Лаки и др. [16] в его составе обнаружили присутствие около 2700 аминокислот. По данным Сзара и др. [22], Стари и др. [21] и др., в состав фибриногена, помимо аминокислот, входят также различные моносахариды и их аминопроизводные. По Лаки [16], наличие углеводного компонента в составе фибриногена является важным условием в осуществлении процесса свертывания крови.

В своих исследованиях Благоразумова [1] в препаратах фибриногена установила наличие холестерина, который, в отличие от тканевого, оказывался в основном неэстерифицированным. По мнению автора, содержание холестерина в составе фибриногена во многом зависит от методов его выделения.

В настоящее время ощущается большой интерес к расшифровке качественного и количественного состава компонентов фибриногена, которые, по всей вероятности, являются многочисленными и принимают самое определенное участие в регуляции процесса фибринообразования.

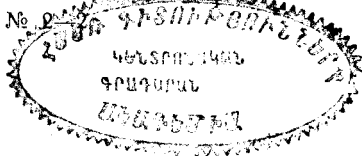
За последние годы в лаборатории липидов Института биохимии Академии наук Армянской ССР мы изучали артериовенозную разницу во времени свертывания крови, протромбинового времени, тромбопластической активности, а также в количестве отдельных фосфолипидов при функциональных состояниях, разыгрывающихся в условиях внутрикаротидного, внутривенного и внутрицистерального введения различных количеств гамма-аминомасляной кислоты, адреналина и электрокожного раздражения [2, 5, 6]. Было показано, что у собак при указанных состояниях организма кровь, оттекающая от головного мозга, проявляет тенденцию к значительно быстрому свертыванию, чем это наблюдается со

стороны крови, питающей головной мозг. Наряду с этим мы неоднократно отмечали значительное повышение количества фосфолипидного фосфора в крови, покидающей мозг, в различные сроки после введения указанных раздражителей. Как известно, в последнее время фосфолипидам придается определенная функциональная роль в активации и торможении отдельных звеньев свертывающей системы крови. В этом отношении заслуживают внимания результаты исследований Маркуса и др. [17], Гобби и др. [13], Териолта и др. [23], Роузера и др. [19], Чаргаффа и др. [10, 11], Турнера и др. [24], Сильвера и др. [20] и мн. др.

Интерес к указанному выше вопросу возник в результате предшествовавших ему исследований, когда было показано относительное превалирование количества липидного фосфора в сыворотке крови над ее плазмой. Этот факт побудил нас к изучению фибриногена на предмет присутствия в нем фосфолипидного компонента. При этом мы исходили из ряда литературных данных, в частности результатов наблюдений Благоразумовой [1], свидетельствующих о наличии определенного количества неэстерифицированного холестерина в составе фибриногена; указаний в отношении других липидных представителей, входящих в состав этого белка, мы не встречали. По мнению Благоразумовой, присутствие холестерина в фибриногене указывает на его определенное участие в активации этого белка на пути его превращения в фибрин. Далее отмечается, что содержание холестерина в последнем мало чем отличается от такового в фибриногене, на основании чего автор приходит к заключению, что в указанном процессе принимают участие лишь минимальные количества холестерина, что с биологической точки зрения нужно считать правильным.

Методика. Исследовали свежую оксалатную бычью плазму. Фибриноген осаждали с помощью сернокислого аммония [1], диализировали и сушили под током холодного воздуха с помощью ацетона. Ацетоновый порошок подвергали шестикратной экстракции метанол-хлороформенной смесью (1 : 2), экстракт промывали $\frac{1}{5}$ объема 0,01 раствора хлористого натрия или просто дистиллированной водой, и его нижний хлороформенный слой, содержащий фосфолипиды, выпаривали под водоструйным насосом до 1 мл. 0,1—0,2 мл последнего наносили на хроматографическую бумагу Filtrak FN-11, пропитанную кремниевой кислотой [8]. Хроматографию производили в условиях термостатной комнаты при 23—24°C.

Результаты исследований. При инспекции полувлажных хроматограмм в ультрафиолетовом световом пучке ультрамикоскопа Брумберга (рис. 1) было обнаружено присутствие семи фосфолипидных пятен, характерных для цельной крови, располагавшихся от линии старта в следующей очередности: неидентифицированный фосфолипид кислой природы (впервые выделенный нами), лизолецитины, монофосфоинозитфосфатиды, сфингомиелины, лецитины, серинфосфатиды, этаноламинфосфатиды. Установление присутствия указанных липидов в составе фибриногена побудило нас проследить за картиной их распределения в препара-



тах фибрина той же крови, выделенных различными способами. Для этого был использован слегка опалисцирующий голубоватого цвета раствор диализированного фибриногена, служившего исходным материалом для получения двух фибринных препаратов, условно обозначенных фибрин-1 и фибрин-2. Первый из них получали путем воздействия 1% раствором

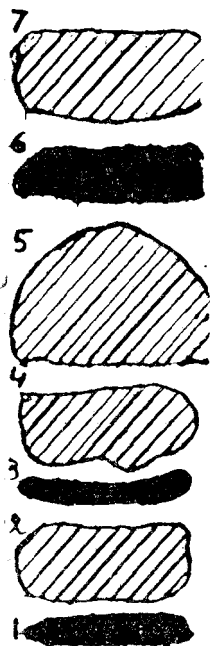


Рис. 1. Схема хроматограммы фосфолипидов цельной бычьей крови и фибриногена: 1) неидентифицированный фосфолипид (кислой природы), лизолецитины, 3) монофосфоинозитфосфатиды, 4) сфингомиелины, 5) лецитины, 6) серинфосфатиды, 7) этаноламинфосфатиды.

тромбина в количестве 2—3 капель на определенный объем указанного раствора диализированного фибриногена, а второй—тем же способом при предварительном прибавлении к среде некоторого количества нормальной бычьей сыворотки, использованной в качестве естественного источника фосфолипидов. При приготовлении фибрина-3 мы использовали не диализированный фибриноген, а нормальную оксалатную плазму, из которой натуральный фибриноген выпадал в виде фибрина-3 в среде с определенной концентрацией хлористого натрия и кальция. Наконец, фибрин-4 образовывался в процессе дефибрирования бычьей крови в виде волокон, наматывавшихся на стеклянные бусики или всплывавших на поверхность крови в виде своеобразной фибринной пены. Все виды полученных фибринов отделяли фильтрованием или накручиванием на стеклянные палочки, длительно промывали в дистиллированной воде, обезвоживали с помощью фильтровальной бумаги и нарезали ножницами в соответствующие фарфоровые ступки, после чего при систематическом подбав-

лении ацетона сушили под током холодного воздуха до образования тонкого порошка. Дальнейшие манипуляции по методике проводили так, как это подробно описано в отношении препаратов фибриногена.

При изучении хроматограмм экстрактов фибрина-1, -2, -3 были обнаружены все вышеописанные фракции фосфолипидов (рис. 1), чего нельзя сказать в отношении фосфолипидного спектра экстрактов фибрина-4. Как видно из рис. 2, фосфолипиды фибрина-4 состоят из 10 индивидуальных фракций, семь из которых описаны выше и продемонстрированы на рис. 1, это те фосфолипиды, которые являются нормальными составными частями липидов цельной крови. Из трех остальных пятен два оказались совершенно неизвестными, а третье, располагавшееся в виде удлиненного лилового цвета образования, соответствовало полиглицерофосфатидам со своеобразными поперечными участками наибольшего окрашивания, как это наблюдалось также на хроматограммах фос-

фолипидов цереброспинальной жидкости [7]. Как видно из рис. 2, неизвестное желтое пятно № 2 имело овальную форму и располагалось между первым неидентифицированным фосфолипидом и лизолецитинами, а пятно № 6 находилось между сфингомиелинами и лецитинами. Нам пока трудно судить о природе описанных веществ. Являются ли они предшественниками или производными известных фосфолипидов крови—покажут дальнейшие исследования. Как известно, пятно, соответствующее полиглицерофосфатам, при использовании существующих методов изучения фосфолипидов не определяется в цельной крови многих животных, по-видимому, в результате их незначительного содержания, что, между прочим, не может быть признаком их функциональной индифферентности. При образовании же фибрина, характеризующегося как бы своеобразным видом конденсации белка, имеет место максимальное скопление в нем полиглицерофосфатидов, роль которых в процессах фибринообразования совершенно не изучена.

Количество суммарного фосфора всех фосфолипидов, входящих в состав фибриногена, колеблется в пределах 10,58 мкг/г сухого веса (табл. 1). По своему количеству на первом месте идет фосфор лецитинов—3,96 мкг/г сухого веса, затем сфингомиелинов—2,46, лизолецитинов — 1,22, этаноламинофосфатидов—1,0, монофосфоинозитфосфатидов — 0,9, серинфосфатидов — 0,62, неидентифицированного фосфолипида—0,42 мкг/г сухого веса. Мы неоднократно сталкивались с самыми различными количествами липидного фосфора, входящего в состав фибриногена и колебавшегося в пределах 6—14 мкг/г сухого веса фибриногена. Однако почти всегда устанавливали вышеотмеченные закономерности в процентных соотношениях между отдельными фосфолипидами. При глубоком анализе полученных данных становится ясным полное ка-

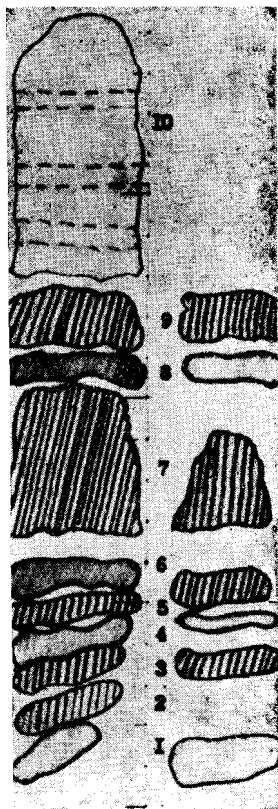


Рис. 2. Схема хроматограммы фосфолипидов фибрина-4 (слева), полученного методом дефибрирования цельной свежей бычьей крови, и фибриногена (справа): 1) неидентифицированный фосфолипид (кислой природы), 2) неидентифицированный фосфолипид (пятно желтого цвета), 3) лизолецитины, 4) монофосфоинозитфосфатиды, 5) сфингомиелины, 6) неидентифицированный фосфолипид (кислой природы), 7) лецитины, 8) серинфосфатиды, 9) этаноламинфосфатиды, 10) полиглицерофосфатиды (пунктиром отмечены места наиболее интенсивного окрашивания).

чественное совпадение фосфолипидного спектра фибриногена и цельной бычьей крови, чего нельзя сказать в отношении количества этих веществ в указанных материалах. Исходя из существующего принципа, что в биологических эффектах, в частности в процессе свертывания крови, взаимодействие между отдельными ингредиентами совершается в самых минимальных количествах, мы считаем биологически оправданным небольшое содержание отдельных фракций фосфолипидов в составе фибриногена, изучение природы действия которых на течение тромбообразовательного процесса и характера их связи с молекулой фибриногена представляет несомненный интерес. По всей вероятности, эти связи являются самыми различными и меняются в зависимости от функционального состояния фибриногена, от индивидуальных особенностей химизма того или иного фосфолипида и его роли в процессе стабилизации или активации на пути превращения фибриногена в фибрин.

Таблица 1

Содержание фосфора общих и индивидуальных фосфолипидов в препаратах фибриногена, фибрина-1, фибрина-2, фибрина-3 и фибрина-4, приготовленных из свежей нормальной бычьей крови в мкг/г их сухого веса

Фосфолипиды	Фибриноген диализ.	% от сум- мы	Фибрин-1	% от сум- мы	Фибрин-2	% от сум- мы	Фибрин-3	% от сум- мы	Фибрин-4	% от сум- мы
Неидентифицированный фосфолипид	0,42	4,0	0,39	3,6	0,43	2,8	0,86	3,3	0,51	0,9
Лизолецитины	1,22	11,5	0,98	9,0	1,04	7,0	5,00	19,3	0,31	0,6
Монофосфоинозитфосфатиды	0,90	8,5	0,67	6,0	0,68	4,0	0,72	2,7	0,77	1,3
Сфингомиелины	2,46	23,2	4,10	37,5	4,05	29,0	5,52	21,4	5,90	9,4
Лецитины	3,96	37,4	2,70	24,7	6,54	44,5	12,20	47,0	42,80	71,0
Серинфосфатиды	0,62	6,0	0,90	8,2	0,62	4,2	0,42	1,2	5,16	8,5
Этаноламинфосфатиды . . .	1,00	9,4	1,20	11,0	1,24	8,5	1,34	5,1	5,03	8,3
Сумма	10,58	100,0	10,94	100,0	14,60	100,0	26,06	100,0	60,48	100,0

С этой точки зрения, допуская существование многочисленных факторов, обуславливающих различные физико-химические состояния фибриногена и степень его близости или отдаленности от изоточки, можно понять значение широких количественных колебаний отдельных фосфолипидов, связанных с фибриногеном и, по всей вероятности, участвующих в регуляции его функционального состояния. Надо думать, что немаловажное значение в этом отношении должен иметь и холестерин, обнаруженный Благоразумовой [1], а затем и многими в фибриногене в свободном виде, хотя и не в очень высоких концентрациях.

Установив факт наличия фосфолипидного компонента в фибриногене, мы заинтересовались изучением количественных изменений отдельных фосфолипидов в процессе превращения фибриногена в фибрин различными способами.

Результаты наших исследований, проведенных с фибриногеном-1 (табл. 1), показали, что по своему фосфолипидному составу он походит

на своего предшественника—диализированный фибриноген, что отмечается также в отношении количества общего фосфолипидного фосфора, составлявшего в фибриногене 10,58 мкг/г сухого веса, а в фибрине-1, полученном из него,—10,94 мкг/г. Однако это не значит, что процесс превращения фибриногена в фибрин никак не отражается на картине фосфолипидов, входящих в состав этих белков. При сравнении данных, представленных в табл.1, бросается в глаза почти одинаковое процентное содержание фосфора отдельных фосфолипидов от общей суммы липидного фосфора и в составе очищенного фибриногена и фибрина, полученного из него, за исключением сфингомиелинов и лецитинов. Наши исследования показали, что уровень фосфора указанных фосфолипидов в фибриногене соответственно составляет 23,2 и 37,4% от общей суммы липидного фосфора, тогда как в фибрине, полученном из него, мы наблюдали их обратные взаимоотношения—37,5 и 24,7% соответственно. На основании этих данных мы склонны допустить, что при трансформации диализированного фибриногена в фибрин отмеченные количественные изменения в соотношениях между сфингомиелинами и лецитинами, по всей вероятности, носят закономерный характер. Нам пока трудно конкретизировать биохимическую роль указанных липидов в свертывании крови. Изучение этого вопроса особенно интересно, так как в данном случае мы имели пример превращения фибриногена в фибрин, когда в среде совершенно отсутствовали посторонние вещества, в том числе и липиды, что, конечно, может послужить определенной моделью для изучения характера развивающихся сдвигов фосфолипидов, входящих в состав фибриногена, и параллельного изменения функционального состояния последнего.

Общее количество липидного фосфора в фибрине-2, как это видно из табл. 1, составляет 14,6 мкг/г сухого веса, что главным образом обуславливается высоким содержанием лецитинов, хотя в общем не наблюдается заметных отличий в количестве других фосфолипидов по сравнению с теми, что установлены в отношении фибрина-1. Иная картина наблюдалась при исследовании экстрактов фибрина-3. Здесь общее содержание липидного фосфора составляло в среднем 26,06 мкг/г сухого веса, что примерно в 2,5 раза больше его уровня в составе фибриногена и фибринов-1 и -2. Особенно примечательным является количественное изменение кислых фосфолипидов в процессе превращения фибриногена в фибрин. В фибрине-3 по сравнению с фибриногеном примерно в 5 раз понижается уровень серинфосфатидов (с 6%, до 1,2%).

На основании результатов этой серии исследований мы приходим к заключению, что в процессе фибринообразования имеет место связывание фибриногеном определенного количества нейтральных и выделение кислых фосфолипидов.

Уровень общего фосфолипидного фосфора в фибрине-4 составляет в среднем 60,4 мкг/г сухого веса (табл. 1). При сравнении показателей фосфора отдельных фосфолипидов, обнаруженных в составе фибрина-4, с ранее полученными становится очевидным отсутствие отмеченных выше закономерностей в отношении процентного содержания каждого из них

из общей суммы липидного фосфора. Прежде всего бросается в глаза то, что, как и в предыдущих случаях, основная часть липидного фосфора приходится на долю лецитинов, однако уровень остальных нейтральных фосфолипидов—сфингомиелинов, этаноламинофосфатидов и особенно лизолецитинов сравнительно понижается настолько, что не входит ни в какое сравнение с лецитинами. Количество всех кислых фосфолипидов—неидентифицированного фосфолипида первого пятна, монофосфоинозитфосфатидов и полиглицерофосфатидов, за исключением серинфосфатидов, колеблется почти в одинаковых пределах и составляет примерно 0,8—1,2% от общего фосфолипидного фосфора для каждого в отдельности. Что касается серинфосфатидов, то следует указать, что их уровень в фибрине-4, в отличие от всех его предыдущих видов, выступает в сравнительно высокой степени и составляет в среднем 8,5% от общего липидного фосфора.

Существующие мнения относительно активного отщепления отдельных пептидных групп от молекулы фибриногена, окисления ее углеводного компонента и пр., имеющие место при трансформации фибриногена в фибрин, делают понятными те глубокие изменения, которые происходят в химизме этого белка. Среди этих изменений важное значение придается отщеплению одних и присоединению других веществ к молекуле фибриногена, обуславливающих данное функциональное состояние белка, степень его способности находиться в растворенном виде или состоянии, близком к коагуляции.

По данным Даусона [12], некоторые кислые фосфолипиды, в частности трифосфоинозитфосфатиды, образуя комплексы с протеинами, отделяются от среды и имеют постоянное количественное соотношение со связанным белком. Однако при дальнейшем насыщении указанного комплекса этим фосфолипидом происходит нарушение отмеченных количественных соотношений между его составными частями, которые делают комплекс растворимым. На основании этих данных становится ясным, что растворимость белковых молекул и их комплексов находится в определенной зависимости от степени комплексования с кислыми фосфолипидами. Исходя из вышеизложенного, мы предполагаем, что, возможно, в сохранении фибриногена крови в растворенном состоянии немаловажное значение имеют и другие кислые фосфолипиды, среди которых определенное антикоагулянтное значение придается серинфосфатидам.

В заключение мы испытали один из стандартных препаратов фибриногена, выпускаемый в США Ortho Research Foundation и рекомендуемый как один из наиболее химически чистых.

Как показали наши наблюдения, при хроматографической разгонке экстрактов указанного фибриногена проявляются все характерные пятна (рис. 1), соответствующие фосфолипидному спектру цельной крови. Интересно отметить, что суммарное количество липидного фосфора, входящего в состав испытанного стандартного фибриногена, составляло приблизительно 13,0 мкг/г сухого веса, с чем неплохо согласуются результаты наших исследований, установивших 10,58—11,0 мкг липидного фос-

фора/г сухого фибриногена, полученного из свежей бычьей крови.

Следует отметить, что полученные нами результаты сознательно не были статистически обработаны. При этом мы нашли бессмысленным объединять в один общий вариационный ряд результаты, полученные при исследовании различных порций бычьей крови животных, отличающихся друг от друга своим функциональным состоянием и имевших, вероятно, самую различную картину свертываемости крови. Следовательно, для суждения о наблюдаемых различиях в фосфолипидном составе фибриногена и препаратах фибрина, полученных различными способами, было необходимо противопоставлять полученные в отдельных случаях результаты, а не объединять их в одну общую группу.

Институт биохимии
АН АрмССР

Поступило 28.X 1967 г.

Ч. 9. ՂԱՐԱԴՅՈՋՅԱՆ

ՅՈՒՐԻ ՆՈՐՄԱԼ, ԹԱՐՄ ԱՐՅԱՆ ՖԻԲՐԻՆՈԳԵՆԻ ԵՎ ՖԻԲՐԻՆԻ ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ ՖՈՍՖՈԼԻՊԻԴԱՅԻՆ ԿԱԶՄԻ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Մեր կողմից հավաստված փաստ է ֆոսֆոլիպիդների առկայությունը ցուլի թարմ արյան ֆիբրինոգենի ու ֆիբրինի մեջ հետևյալ կազմով. ոչ իդենտիֆիկացված ֆոսֆոլիպիդ, լիզոլեցիթիններ, մոնոֆոսֆորինոլիտֆոսֆատիդներ, սֆինգոմիրելիններ, լեցիթիններ, սերինֆոսֆատիդներ, էթանոլամինֆոսֆատիդներ: Լիպիդային ֆոսֆորի ընդհանուր քանակը ֆիբրինոգենում տատանվում է ֆիբրինոգենի չոր պրեպարատի 6,0—14,0 մկգ/գ սահմաններում:

Ֆիբրին 1-ի ֆոսֆոլիպիդային որակական ու քանակական կազմը, քստացված դիալիզի ենթարկված ֆիբրինոգենից, զգալի փոփոխություններ չի ցուցաբերում վերջինիս հետ համեմատած: Դիալիզի ենթարկված ֆիբրինոգենից ստացված ֆիբրին 2-ը, ցուլի թարմ արյան սիճուկի (ֆոսֆոլիպիդների բնական աղբյուր) ներկայությամբ, տրոմբինի ազդեցության տակ պարունակում է առավել քանակությամբ ընդհանուր լիպիդային ֆոսֆոր, ինչը գլխավորապես ապահովվում է լեցիթինների հաշվին:

Բնական ֆիբրինոգենի լավագույն աղբյուր համարվում է ցուլի թարմ օքսալատային պլազման, որից ստացված ֆիբրին 3-ը, քլորիդային նատրիումի և կալցիումի որոշակի կոնցենտրացիաների պայմաններում, պարունակում է մոտավորապես 2,5 անգամ ավելի լիպիդային ֆոսֆոր, քան դիալիզացված ֆիբրինոգենը:

Նկատվում է որոշակի օրինաչափություն դիալիզացված ֆիբրինոգենի կազմում շեղոք և թթու ֆոսֆոլիպիդների քանակների հարաբերակցությունների միջև, ինչպես նաև ստացված ֆիբրինի բոլոր տեսակի պրեպարատներում: Հետաքրքրություն է ներկայացնում սրինֆոսֆատիդների՝ որպես արյան առավել ակտիվ բնական հակակոագուլյատի, պարունակության դինամիկան ֆիբրինոգենից ֆիբրինի վերափոխման պրոցեսում:

Ֆիբրինոգենի ստանդարտ պրեպարատների բրոմոտոգրամաների ուսումնասիրությունը բացահայտել է նրանում բոլոր հայտնի ֆոսֆոլիպիդային սպեկտրի կազմի ներկայությունը, որը բնորոշ է արյան և ցուլի թարմ արյունից պատրաստված ֆիբրինոգենի համար (նկ. 1):

Ընդհանուր լիպիդային ֆոսֆորի մակարդակը նրանում տատանվում է շոր քաշի 13,0 մկգ/գ սահմաններում, ինչը բավական լավ համաձայնեցվում է մեր հետազոտությունների տվյալների հետ:

Մեր հետազոտությունների արդյունքները, որոնք բացահայտեցին ֆոսֆոլիպիդների ներկայությունը արյան ֆիբրինոգենի կազմում, ինչպես նաև ֆիբրինոգենից ֆիբրինի վերափոխման պրոցեսում ֆոսֆոլիպիդների քանակական փոփոխությունների որոշակի օրինաչափությունները, որոնք ընկած են այդ պրոցեսի հիմքում, նորանոր հեռանկարներ են բաց անում ինտիմ բիոքիմիական պրոցեսների ուսումնասիրությունների գործում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Благоразумова М. А. Тр. Сталинградского мединститута, т. VIII, 62, 1951.
2. Бунятян Г. Х. и Карагезян К. Г. ДАН СССР (новая серия), XCIX, 5, 831, 1954.
3. Веселкин П. Н., Ильин В. С., Чаплыгина З. А. Вopr. мед. химии, 1, 121, 1955.
4. Джавадян Н. С. Архив патологии, 16, 22, 1954.
5. Карагезян К. Г. ДАН СССР, т. 118, 1, 142, 1958.
6. Карагезян К. Г. ДАН СССР, т. 170, 4, 985, 1966.
7. Карагезян К. Г. Биол. журн. Армении, т. XX, 2, 68, 1967.
8. Bailey K., Astbury W. T., Rudall K. M. Nature, v. 151, 716, 1943.
9. Bettelheim F. R., Bailey K. Biochem. Biophys. Acta, v. 9, 578, 1952.
10. Chargaff E., Bendich A., Cohen S. S. J. Biol. Chem., v. 156, 161, 1944.
11. Chargaff E. J. Biol. Chem., v. 173, 253, 1948.
12. Dawson R. M. C. and Palmer F. B. 7-th Int. Congress of Biochemistry, Symp. 1—7, 1, 73, Tokyo, 1967.
13. Gobbi F. Stefanini M. Fed. Proc., v. 17, 438, 1958.
14. Henriques S., Henriques O., Mattos Z. Endocrinologie, v. 4, 6, 457, 1950.
15. Henriques S., Henriques O., Selys N. Proc. Soc. exptl. Biol. Med., v. 73, 4, 611, 1950.
16. Laki K. Biochim. Biophys. Acta, v. 57, 1, 152, 1962.
17. Marcus A. J., Spaet T. H. J. Clin. Invest., v. 37, 1836, 1958.
18. Marinetti G. V., Stotz E. Biochem. Biophys. Acta, v. 21, 168, 1956.
19. Rouser G., White S. D., Schloredt D. Fed. Proc., v. 16, 332, 1957.
20. Silver M. J., Turner D. L., Tocantins L. M. Amer. J. Physiol., v. 190, 8, 1957.
21. Stary Z., Bursa F. Anheggert-Lisie Zis. Physiol. Chem., v. 295, 29, 1953.
22. Szara St., Bagdy D. Acta Physiol. Hung., v. 4, 229, 1953.
23. Theriault D. C., Nichols T. Fed. Proc., v. 17, 322, 1958.
24. Turner D., Silver M., Tocantins L. Arch. Biochem. Biophys., v. 47, 2, 249, 1958.