

УДК 615.373.34+39:616-055.4

В. Т. Антоненко, В. А. Стежка

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОЙ СЫВОРОТКИ К ИШЕМИЧЕСКОМУ ТОКСИНУ

Комплексное изучение острой ишемии позволило выявить, что одним из проявлений ишемического повреждения органа является образование в нем особого вещества, предположительно полипептидной природы, так называемого ишемического токсина [12]. Показано, что течение постишемического токсикоза определяется ишемическим токсином (ИТ), накапливающимся в ишемизированном органе и выделяющимся при перфузии или восстановления в нем кровообращения [13].

В литературе нет сообщений о возможности получения иммунной сыворотки к ИТ. В то же время имеются единичные данные о получении иммунных сывороток на токсические перфузаты аноксемированных органов или экстракты ишемизированной кожи собак, а также сывороток животных-реконвалесцентов и использовании их при лечении трансплантационного токсикоза и постишемического синдрома, вызванного длительным раздавливанием мягких тканей [9, 14]. Иммунные сыворотки изготовляли введением токсического перфузата ишемизированного органа здоровому животному, сыворотку которого через 2—3 нед после иммунизации использовали в качестве лечебной [14], а также с помощью 10—14-кратного внутривенного введения кроликам крови собак, страдающих синдромом длительного раздавливания или трехкратной иммунизации собак экстрактами из ишемизированной кожи [9]. Приведены данные о лечебной эффективности получаемых сывороток.

На наш взгляд, получение антитоксических сывороток описанными выше способами имеет существенный недостаток, состоящий в том, что в качестве антигенного материала используются сложные белковые смеси, которыми являются перфузат ишемизированного органа или экстракт ишемизированной кожи. Это значительно снижает специфичность сывороток и возможность их использования для лечебных и, особенно, диагностических целей из-за присутствия в них антител широкого спектра действия. Целью нашей работы явилось получение иммунной сыворотки на очищенный ИТ, а также ее иммунологическая характеристика.

Методика исследований

Изучение динамики иммунного ответа на препараты ИТ и получение антиишемической сыворотки (АИС) проводили на кроликах породы шиншилла весом 2—3 кг. ИТ выделяли по [12] из длительно ишемизированных сердца, ампутированной конечности и печени собак. Иммунизацию осуществляли подкожным и внутрикожным введением смеси концентрированного антигена (ИТ) с полным адьювантом Фрейнда в соотношении 1:1 в шесть точек из расчета 1—1,5 мл смеси на животное. Динамику иммунного ответа контролировали в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с использованием ишемического антигенного эритроцитарного диагностикума (ЭД). ЭД получали по [17]. Контрольные заборы крови осуществляли с интервалом в семь дней.

При комбинированной иммунизации [10] сначала подкожно вводили 0,2—0,5 мл концентрированного препарата ИТ со стимулятором Фрейнда, спустя три—пять дней в течение трех дней по 0,1 мл антигена вводили субконъюнктивально, а после двухдневного перерыва, еще три дня по 0,2 мл антигена снова субконъюнктивально. Сыворотку получали на восьмой—десятый день после последней инъекции антигена.

Иммунологическая характ

Специфичность к ИТляли в реакции нейтрализ мышах. Для этого предва в различных соотношениях +37 °С и вводили в хвост

Фракционирование ической колонке 2×80 см, э циях определяли в РПГА ку пробы сыворотки и по 7,2. Наличие 7S-антител в каптоэтанолом [19]. γ-глоб нокислым аммонием при 50

Статистическую обраб графиков пользовались зна

Результ

Принимая во вним лярном веществе, внач пользовали дробные в сколько известно, что животных при раздел различные участки по

Рис. 1. Течение иммунного процесса у кроликов, иммунизированных препаратами ишемического токсина (стрелки указано время ревакцинируемых инъекций в соответствующих группах животных).
Объяснения в тексте.

зой антигена с вовлеч [3, 8]. Учитывая высо введении, использовали иммунизации.

Первичный иммун мулятором иммуноген тяжным образованием которых случаях длит тельно быстрого повы зация между 28 и 42 150 дню.

Ревакцинирующие на 150 день вызывали мом на седьмой день своему уровню первич время после ревакци титра антител в сыво 21 день между введен нию уровня антител, 1

А. Стежка

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА НА ИШЕМИЧЕСКОМУ ТОКСИНУ

...и позволило выявить, что од-
...дения органа является образо-
...ожительно полипептидной при-
...ксина [12]. Показано, что тече-
...ляется ишемическим токсином
...нном органе и выделяющимся
...кровообращения [13].
...можности получения иммунной
...единичные данные о получе-
...перфузаты аноксемированных
...й кожи собак, а также сыво-
...пользовании их при лечении
...ишемического синдрома, выз-
...ягких тканей [9, 14]. Иммуно-
...оксического перфузата ишеми-
...му, сыворотку которого через
...али в качестве лечебной [14],
...тривенного введения кроликам
...ительного раздавливания или
...стами из ишемизированной ко-
...эффективности получаемых сы-
...ических сывороток описанными
...недостаток, состоящий в том,
...использованы сложные белко-
...ишемизированного органа или
...начительно снижает специфич-
...пользования для лечебных и,
...присутствия в них антител ши-
...работы явилось получение им-
...а также ее иммунологическая

Материал и методы

...параты ИТ и получение антиишеми-
...породы шиншилла весом 2—3 кг. ИТ
...х сердца, ампутированной конечности
...кожным и внутрикожным введением
...ым адьювантом Фрейнда в соотноше-
...си на животное. Динамику иммунного
...агглютинации (РПГА) с использова-
...диагностикума (ЭД). ЭД получали
...и с интервалом в семь дней.
...начала подкожно вводили 0,2—0,5 мл
...ром Фрейнда, спустя три—пять дней
...и субконъюнктивально, а после двух-
...ена снова субконъюнктивально. Сыво-
...е последней инъекции антигена.

Специфичность к ИТ и антиоксискую активность иммунных сывороток опреде-
...ляли в реакции нейтрализации ИТ АИС по данным биопробы на белых беспородных
...мышях. Для этого предварительно оттитрованный в биопробе препарат ИТ смешивали
...в различных соотношениях с АИС и НКС, смеси инкубировали в течение 60 мин при
...+37 °C и вводили в хвостовую вену мышам.

Фракционирование иммунных сывороток и НКС проводили на гелехроматографиче-
...ческой колонке 2×80 см, заполненной сефадексом G-200 [18]. Наличие антител в фрак-
...циях определяли в РПГА после концентрирования их до объема нанесенной на колон-
...ку пробы сыворотки и последующего диализа против физиологического раствора рН
...7,2. Наличие 7S-антител в иммунных сыворотках определяли после их обработки мер-
...каптоэтанолом [19]. γ -глобулиновую фракцию сывороток получали высаливанием сер-
...нокислым аммонием при 50 % насыщении [4].

Статистическую обработку данных РПГА проводили по [1], а при построении
...графиков пользовались значением логарифма с основанием 2.

Результаты исследований и их обсуждение

Принимая во внимание данные литературы об ИТ как низкомолеку-
...лярном веществе, вначале для получения иммунных сывороток мы ис-
...пользовали дробные введения антигена со стимулятором Фрейнда, по-
...скольку известно, что можно значительно усилить иммунный ответ у
...животных при отдельной иммунизации малыми дозами антигена в
...различные участки поверхности тела по сравнению с суммарной до-

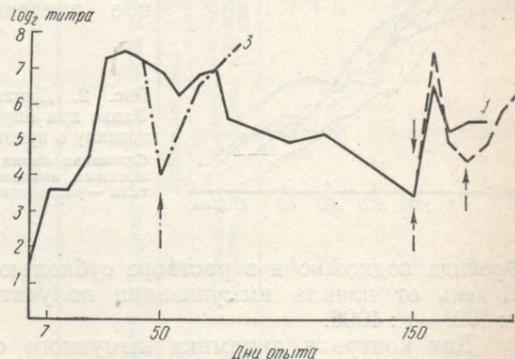


Рис. 1. Течение иммунного процесса у кроликов, иммунизированных препаратами ишемического токсина (стрелками указано время ревакцинирующих инъекций в соответствующих группах животных).
Объяснения в тексте.

зой антигена с вовлечением лишь одной группы лимфатических узлов [3, 8]. Учитывая высокую токсичность препаратов при внутривенном введении, использовался только подкожный и внутрикожный способы иммунизации.

Первичный иммунный ответ при введении препаратов ИТ со стимулятором иммуногенеза Фрейнда характеризовался длительным, затяжным образованием антител (рис. 1). Так, индуктивная фаза в некоторых случаях длилась 14—21 день. В дальнейшем, после относительно быстрого повышения титра антител, наблюдалась его стабилизация между 28 и 42 днем с последующим постепенным снижением к 150 дню.

Ревакцинирующие инъекции антигена со стимулятором Фрейнда на 150 день вызывали быстрое повышение титра антител с максимумом на седьмой день после введения, однако он не превосходил по своему уровню первичный иммунный ответ (кривая 1 и 2). В то же время после ревакцинации наблюдалось довольно быстрое снижение титра антител в сыворотках. Сдвоенная ревакцинация с интервалом 21 день между введениями антигена также не приводила к повышению уровня антител, выше первичного иммунного ответа (кривая 2).

уровне максимального первич-
ала к резкому снижению титра
шением до уровня, незначитель-

ая ревакцинация на 150 день
ейнда с интервалом пять дней,
ктивная, сопровождалась более
итром антител, чем однократная
ервалом 21 день.

льзование для ревакцинации
ИТ со стимулятором иммуно-
подколенные лимфатические уз-
ков [16] не привело к значи-
увеличению титров антител.
вность ревакцинации таким спо-
ла близкой к наблюдаемой при
ом подкожном введении анти-
тервалом пять дней.

олее эффективным для получе-
оказался комбинированный
едения антигена [10]. Сочетан-
ение ИТ со стимулятором

динамика реакции микропреципитации
определении антител к ишемическому
некоторых антиишемических сыворотках.
ания — реакция с НКС; пунктирные — с раз-
ишемическими сыворотками. По горизон-
ение антигена. По вертикали — оптическая
плотность.

бьюнктивно позволило через
нать АИС с титром в РПГА

о ответа в наших опытах ис-
итроцитарными диагностикума-
оньюогированы с эритроцитами
егиды. Специфичность реакции
антигеном и постановкой с нор-
ачьей сывороткой (табл. 1).
адержка РПГА антигеном как
отинационного планшета, так и
ки, что свидетельствует о спе-
аается и результатами реакции
аается незначительная спонтан-
азведениях сывороток.

е агглютинирующих, и других
иммунизированных препара-
ация микропреципитации Уанье.
и в варианте ее модификации
[5]. Результаты реакции Уанье
сыворотках иммунных кроликов
не дает возможности количе-
е в ней сыворотки, т. е., опре-
зовали качественный критерий

Таблица 1

Специфичность РПГА при определении антител к ИТ в иммунных сыворотках

Сыворотка	Разведение										К ЭД	Примечание		
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024				
№ 5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	+	—	—	прямая реакция
№ 5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	задержка антигеном по 0,2 в каждую лунку
№ 5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	задержка антигеном в третьей и шестой лунках
НКС	+++	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
НСС	+++	+++	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Примечание. НКС — нормальная кроличья сыворотка, НСС — нормальная собачья сыворотка, К ЭД — контроль эритроцитарного диагностикума.

Таблица 2

Антигитоксическая активность антиишемической сыворотки в биопробе на белых мышях

Смесь	Объем введения смеси	Эффект введения						Токсичность				
		учащение дыхания	судороги	прекращение дыхания	судорожное дыхание	смерть после прекращения дыхания	мгновенная смерть	восстановление к исходному состоянию	субтоксическая доза	токсическая доза	сильнотоксическая доза	
ИТ № 28 из сердца 3,76 мг/мл белка	0,05	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	субтоксическая доза
	0,1	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	токсическая доза
	0,2	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	сильнотоксическая доза
ИТ № 28+АИС (1:1)	0,1	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	+	+	нетоксическая доза
	0,2	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	+	+	субтоксическая доза
	0,35	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	+	+	субтоксическая доза
	0,4	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	+	+	токсическая доза
ИТ № 28+АИС (1:2)	0,2	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	+	+	нетоксическая доза
	0,3	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	+	+	нетоксическая доза
	0,6	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	+	+	нетоксическая доза
0,9	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	+	+	нетоксическая доза

их оценки (слабоположительная, положительная, резкоположительная). Получаемые нами АИС по результатам реакции Уанье можно расположить в следующем порядке: слабоположительная (\pm) < положительная (+) > резкоположительная ($++$, $+++$).

Многочисленные попытки выявить в АИС преципитирующие антитела в реакции двойной иммунодиффузии по Оухтерлони не привели нас к положительному результату. Только в одном случае АИС № 2 и № 3 дали преципитацию с сильно разбавленными антигенами (0,7 мг/мл) на 2—3 сут после постановки реакции. В других случаях, даже при применении усиления полос преципитации иммунной сывороткой против глобулинов кроликов [11], выявить их не удалось. Отсутствие полос преципитации в реакции Оухтерлони, по-видимому, связано с физико-химическими особенностями антигена.

Выделенная высаливанием сернокислым аммонием из иммунных сывороток γ -глобулиновая фракция сохранила свою активность в РПГА. Фракционирование сывороток после ревакцинации на сефадексе G-200 позволило выяснить, что антитела к ИТ связаны с 1 и 2 фракциями глобулинов, с преобладанием фракции 2, характерной для IgG [18]. Обработка сывороток меркаптоэтанолом [19] подтвердила, что определяемые в них антитела, в основном, связаны с 7S-антителами, то есть, IgG.

В опытах с испытанием антиишемических сывороток в реакции нейтрализации ИТ в биопробе на белых мышах установлено, что АИС обладают антитоксическими свойствами, поскольку нейтрализуют токсичность препаратов ИТ. В табл. 2 показаны результаты одного из таких опытов, в котором использовался предварительно оттитрованный препарат ИТ № 28 и АИС № 5. Смешивание ИТ с иммунной сывороткой в соотношении 1:1 приводило как бы к «превращению» токсической дозы в субтоксическую, поскольку устранялся ее летальный эффект. Сильнотоксическая доза, вызывающая при внутривенном введении мгновенную смерть, становилась токсической, а субтоксическая — превращалась в нетоксическую. Наиболее выраженный антитоксический эффект наблюдался при смешивании указанных препаратов в соотношении 1:2. При этом полностью устранялся не только летальный эффект 1, 2, 3 токсических доз ИТ, но исчезали и другие проявления в поведении животных, связанные с его введением (судороги, временное прекращение дыхания и т. д.). Специфичность антитоксического эффекта АИС к ИТ подтверждается и отсутствием его нейтрализации при смешивании с НКС.

При оценке антитоксической активности АИС мы ориентировались на нейтрализацию летального эффекта 1 DLM — токсина и не принимали во внимание другие проявления в поведении животных, наблюдаемые и при введении субтоксических доз. То есть, за антитоксическую единицу сыворотки (АЕ) принимали то минимальное ее количество, которое предохраняло мышку весом 18—20 г от летального действия 1 DLM ИТ при внутривенном введении. Максимальный титр получаемых нами сывороток составлял 10 АЕ/мл.

Нами впервые проведено изучение закономерностей первичного и вторичного иммунного ответа на препараты ИТ. При этом нас интересовала: возможность синтеза антител к ИТ, то есть, антигенность этого вещества; особенности течения первичного и вторичного иммунного ответа; характеристика получаемых сывороток (антитоксические свойства, спектр иммуноглобулинов); разработка схемы иммунизации для получения высокоспецифических АИС с высоким титром антител,

которые можно было метода идентификации

Для изучения действия РПГА с ишемическим леном тем, что в последние, высокой чувствительности, нашла широкое применение антиоксидантных сыворотках при иммунизации

В наших опытах лятором Фрейнда кр тител. Длительное и невысокие титры антител характерной особенностью действовать на лимфоциты снижая их функциональную активность [6]. Даже в ма кроликов применение и введения его со стороны узлов не сопровождалось. Очевидно ИТ, подобно на иммунную систему и снижении периода и снижения

Из данных литературы вороток с достаточной силой на физиологический [15], необходим антигена с использованием Известно также, что тиву века глаза, со стимулятором Фрейнда тител в высоких титрах этого метода стало снижающим титром (при сравнительно незначительном). Подводя итог вета на ИТ у кроликов зависимости от при подкожном введении введений. По нашим данным кратное введение ИТ более слабой продукцией современных предстательного ответа, факт мимической функции серотониннизма [7].

Установленная цинации антител к летального ответа. Кроме известного мнения, что щихся на поздних этапах к токсинам в нов [2].

Полученный от рующих антиишеми

ительная, резкоположительная).
и реакции Уанье можно распо-
положительная (\pm) < положи-
+, +++)).

АИС преципитирующие антите-
по Оухтерлони не привели нас
одном случае АИС № 2 и № 3
нными антигенами (0,7 мг/мл)
В других случаях, даже при
и иммунной сывороткой против
не удалось. Отсутствие полос
о-видимому, связано с физико-

ислым аммонием из иммунных
анила свою активность в РПГА.
вакцинации на сефадексе G-200
Т связаны с 1 и 2 фракциями
2, характерной для IgG [18].
[19] подтвердила, что опреде-
связаны с 7S-антителами, то

ических сывороток в реакции
мышь установлена, что АИС
, поскольку нейтрализуют ток-
показаны результаты одного из
предварительно оттитрованный
ивание ИТ с иммунной сыво-
как бы к «превращению» токси-
у устранялся ее летальный эф-
ощая при внутривенном введе-
оксической, а субтоксическая —
более выраженный антиоксиче-
ни указанных препаратов в со-
странялся не только летальный
исчезали и другие проявления
о введением (судороги, времен-
специфичность антиоксического
отсутствием его нейтрализации

вности АИС мы ориентирова-
фекта 1 DLM — токсина и не
ния в поведении животных, на-
ских доз. То есть, за антиок-
нимали то минимальное ее ко-
весом 18—20 г от летального
введении. Максимальный титр
10 АЕ/мл.

е закономерностей первичного
параты ИТ. При этом нас ин-
ел к ИТ, то есть, антигенность
ервичного и вторичного иммун-
ых сывороток (антиоксические
разработка схемы иммунизации
ИС с высоким титром антител,

которые можно было бы использовать для разработки серологического метода идентификации ИТ и с лечебной целью у животных.

Для изучения динамики иммунного ответа нами использовалась РПГА с ишемическими антигенными ЭД. Выбор этой реакции обусловлен тем, что в последние годы РПГА, благодаря строгой специфичности, высокой чувствительности, легкости воспроизведения и экономичности, нашла широкое применение при оценке активности различных антиоксических сывороток и определения наличия антител в сыворотках при иммунизации животных.

В наших опытах доказано, что подкожное введение ИТ со стимулятором Фрейнда кроликам индуцирует синтез антиишемических антител. Длительное и затяжное течение первичного иммунного ответа и невысокие титры антител после ревакцинации можно, очевидно, объяснить характерной особенностью ИТ — его способностью активно воздействовать на лимфоциты периферической крови и лимфоузлов, значительно снижая их функциональную активность в иммунологических реакциях [6]. Даже в условиях иммунологической перестройки организма кроликов применение подкожных ревакцинирующих инъекций ИТ и введения его со стимулятором Фрейнда в подколенные лимфатические узлы не сопровождалось выраженным повышением титра антител. Очевидно ИТ, подобно серотонину [7], обладает способностью влиять на иммунную систему организма, выражающейся в удлинении латентного периода и снижении интенсивности иммунного ответа.

Из данных литературы следует, что для получения иммунных сывороток с достаточно высоким титром антител, особенно при получении их на физиологически активные вещества животного происхождения [15], необходима длительная иммунизация большим количеством антигена с использованием стимулятора Фрейнда.

Известно также, что иммунизация кроликов антигеном под конъюнктиву века глаза, сочетаемая с внутривенным введением антигена со стимулятором Фрейнда, позволяет получать гемагглютинирующие антитела в высоких титрах [10]. В наших опытах при использовании этого метода стало возможным получать АИС с высоким гемагглютинирующим титром (1:4096) в течение 21 дня от начала иммунизации при сравнительно небольшом расходе антигена (1,5 мл на одного кролика). Подводя итог обсуждению результатов изучения иммунного ответа на ИТ у кроликов, следует отметить еще одну важную деталь: вне зависимости от применяемой схемы иммунизации, титр антител при подкожном введении ИТ со стимуляторов Фрейнда зависел от частоты введений. По нашим данным, всегда более эффективным было однократное введение ИТ, тогда как частое введение сопровождалось более слабой продукцией антител. Этот противоречивый, с точки зрения современных представлений о закономерностях формирования иммунного ответа, факт можно, очевидно, объяснить только наличием у ИТ функции серотонинподобного воздействия на иммунную систему организма [7].

Установленная нами принадлежность определяемых после ревакцинации антител к IgG свидетельствует о вторичном характере иммунного ответа. Кроме того, это важное свойство АИС с точки зрения известного мнения, что нейтрализующая активность 7S-антител, образующихся на поздних этапах иммуногенеза и связанных с IgG, по отношению к токсинам в сотни раз выше, нежели других иммуноглобулинов [2].

Полученный отрицательный результат по определению преципитирующих антиишемических антител, по-видимому, не связан с их отсут-

ственем в иммунных сыворотках. Очевидно, особые физико-химические свойства ИТ не позволяют объективизации образовавшихся преципитатов. Подтверждением этого мнения являются результаты испытания АИС в реакции микропреципитации Уанье, показавшие, что в иммунных сыворотках определяются антитела.

Согласно нашим данным, АИС обладают антитоксическими свойствами, что было установлено в биопробе на белых беспородных мышах при внутривенном введении им смесей ИТ+АИС. Мы считаем свойство АИС нейтрализовать ИТ очень важным, поскольку введение иммунных антиишемических сывороток животным с экспериментальным ишемическим патологическим процессом позволит выявить те характерные нарушения, которые развиваются вследствие накопления ИТ в крови, и на этом основании определить его значение в патогенезе данного заболевания.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что ИТ обладает антигенными свойствами и при введении кроликам индуцирует выработку специфических антител, а интенсивность иммунного ответа зависит от способа, частоты и места его введения. Полученные нами антиишемические иммунные сыворотки обладают антитоксическими свойствами, нейтрализуя действие препаратов ишемического токсина, что установлено в биопробе на белых беспородных мышах.

V. T. Antonenko, V. A. Stezhka

IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF IMMUNE SERUM TO ISCHEMIC TOXIN

Summary

The data are presented testifying that ischemic toxin possesses antigenic properties and when administered to rabbits with Freund's stimulant it induces the production of specific antibodies. The immune response intensity depends on the method, frequency and site of the toxin administration. The obtained anti-ischemic immune sera possess antitoxic properties and neutralize the action of the ischemic toxin preparations.

Central Research Laboratory, Advanced Training
Institute for Doctors, Kiev

Список литературы

1. Ашмарин И. П., Воробьев А. А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л., 1962. 180 с.
2. Бойд У. Основы иммунологии. М.: Мир, 1969. 647 с.
3. Воробьев А. А., Васильев Н. Н. Адьюванты (неспецифические стимуляторы иммуногенеза). М.: Медицина, 1969. 206 с.
4. Вязов О. Е. Лабораторная иммунология. М., 1967. 356 с.
5. Гитис Е. И., Казакевич Р. Л., Коврикова Н. П. и др. Использование модифицированной реакции Уанье для выявления циркулирующих антител.— Врч. дело, 1971, № 4, с. 136—140.
6. Голубева Н. Н., Варданян И. К., Кособокова В. Ф., и др. Действие ишемического токсина на некоторые показатели реактивности лимфоцитов.— В кн.: Острая ишемия органов и меры борьбы с постишемическими расстройствами. М., 1973, с. 204—205.
7. Девойно Л. В. Изучение роли серотонина в формировании иммунных реакций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Рязань, 1972. 30 с.
8. Здродовский П. Ф., Гурвич Г. А. Физиологические основы иммуногенеза и его регуляция. М.: Медицина, 1972. 88 с.
9. Крук И. Н. Роль токсемического фактора в патогенезе синдрома длительного раздавливания (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Львов, 1970. 30 с.

10. Левин В. И. Получение и введение антигена.— Лаб. дело, 1971, № 1, с. 98—100.
11. Маянский А. Н. Иммунология в экспериментальной и клинической иммунологии. М.: Медицина, 1971. 304 с.
12. Оксман Т. М., Далин Л. В. Иммунология. М.: Медицина, 1971. 304 с.
13. Оксман Т. М. Острая ишемия (авторские исследования): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1971. 30 с.
14. Пересторонин С. А., Эйзенберг Г. С. Изучение трансплантационной несовместимости.— В кн.: Острая ишемия органов. М., 1973, с. 280—285.
15. Проценко В. А., Синица В. П. Синтез и свойства антиишемических сывороток.— Лаб. дело, 1972, № 7, с. 136—138.
16. Стефани Д. В., Медунин В. П. Синтез и свойства иммуноглобулинов человека.— В кн.: Иммунология. М., 1971, № 10, с. 33—35.
17. Avrameas S., Tandon E. Immunization with o-dianisidine as adjuvant.— J. Immunol., 1969, 6, p. 67—70.
18. Slopka S. Immunologia. M., 1963, 117, N 3, p. 1—2.
19. Uhr J. W., Finkelstein I. M. Sedimenting antibodies.— J. Biol. Chem., 1963, 238, N 3, p. 1—2.

Центральная научно-исследовательская лаборатория усовершенствования врачей
Киевского института усовершенствования врачей

