

УДК 615.373

И. П. Мягкая

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИРЕТИКУЛЯРНОЙ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ СЫВОРОТКИ БОГОМОЛЬЦА

Клиническое значение антиретикулярной цитотоксической сыворотки (АЦС), предложенной А. А. Богомольцем в 1924 г., трудно переоценить. Препарат хорошо зарекомендовал себя при самых различных заболеваниях, широко использовался в годы Отечественной войны, применяется и в настоящее время не только в нашей стране, но и за рубежом, выпускается многими зарубежными фирмами.

Опыт применения АЦС накоплен не только в Советском Союзе. В 1963 г. в Кельне состоялся коллоквиум, на котором были проанализированы результаты 60 тысяч наблюдений клинического применения АЦС. Было сделано заключение об эффективности ее действия при многих заболеваниях внутренних органов [38].

Вместе с тем в послевоенные годы интерес к АЦС несколько снизился. Отчасти это можно объяснить изменениями в направлении научных исследований в биологии, наблюдавшимися в первые послевоенные годы, отходом от изучения клеточных и гуморальных факторов. Ослаблению интереса к АЦС способствовала также недостаточная полнота представлений о ее действии, о показаниях и противопоказаниях для ее применения, в силу чего препарат не всегда правильно назначался и дозировался. Поэтому наряду с сообщениями о благоприятных результатах применения АЦС, были сообщения и об отсутствии эффекта и даже об осложнениях [36, 48, 49].

Обращалось внимание и на то обстоятельство, что при одних и тех же заболеваниях были получены различные результаты, что приводило к мысли о необходимости учитывать фазы болезни при назначении АЦС [1, 32]. Сообщения об успешном применении АЦС при заболеваниях с различным патогенезом из-за отсутствия объяснения механизмов эффективности, вызвали настороженное отношение к результатам. Тормозом для клинического изучения АЦС являлось и отсутствие информативных тестов ее действия.

Методический уровень научных исследований первых лет клинического применения АЦС не мог явиться надежной базой для решения всех возникавших при ее использовании вопросов. И только в последние десятилетия, благодаря достижениям клинической иммунологии и аллергологии, стало возможным по-новому подойти к оценке действия АЦС, понять причины неудач и успехов в ее применении.

АЦС была предложена А. А. Богомольцем [2] для управления функциями «активной мезенхимы», т. е. функциями клеток соединительной ткани. Идея использования цитотоксических сывороток для регуляции функций органов и тканей принадлежит И. И. Мечникову [20], однако практическая реализация ее стала возможной лишь благодаря А. А. Богомольцу, предложившему воспользоваться реакцией Борде — Жангу для определения ее титра, т. е. активности сыворотки.

Действующим началом АЦС являются гетерологические антитела, цитотоксины, специфически контактирующие с теми тканями (клетками костного мозга, а также клетками и ретикулярной стромой селезенки), которые используются в качестве антигенов для ее изготовления. Специфичность действия АЦС в настоящее время достаточно убедительно показана исследованиями не только отечественных [17], но и зарубежных исследователей [34, 47]. По-видимому, гетероантитела по механизму действия близки к нормальным антителам, которым в последние годы стали приписывать роль регуляторов клеточного обмена [35].

В лаборатории А. А. Богомольца в экспериментах на животных было установлено, что характер действия АЦС зависит от дозы: большие дозы обладают способностью подавлять функциональную активность соответствующих клеток и даже разрушать их. Это действие получило название блокирующего. Примененная в малых дозах сыворотка, наоборот, стимулирует клеточные функции. Именно это стимулирующее действие и нашло применение в клинике. Вместе с тем еще в 1933—1934 гг. киевский хирург И. Н. Ищенко, экспериментируя на мышах, установил, что применением больших доз АЦС можно удлинить срок приживаемости кожного трансплантата [10]. В дальнейшем это наблюдение нашло клиническое воплощение в современной трансплантологии в применении антилимфоцитарной сыворотки, созданной на базе АЦС.

Поскольку в клинике АЦС используется в качестве препарата, обладающего стимулирующим действием, официальные документы относят ее к биологическим стимуляторам. Однако, хотя она обладает способностью стимулировать иммунный ответ, ее действие коренным образом отличается от действия остальных препаратов, относящихся к этой группе.

Неспецифические биологические стимуляторы, являясь слабыми антигенами, в зависимости от своих свойств, воспринимаются определенными иммунокомпетентными клетками, усиливая при этом активность иммунного ответа и по отношению к иным антигенам. Поэтому они используются в клинике, главным образом, при вяло текущих инфекционных процессах. Действие же гетероантител АЦС направлено на соответствующие клетки соединительной ткани и состоит, вероятнее всего, в регуляции внутриклеточных обменных процессов. При этом, благодаря тому, что в АЦС содержится целый комплекс антител, специфичных к различным клеткам соединительной ткани и крови, диапазон ее действия на их функции, в том числе и на функции клеток иммунной системы, гораздо более широкий. По Богомольцу, сыворотка обладает возможностью оказывать стимулирующее воздействие на трофическую, защитную и пластическую функции соединительной ткани, иными словами — усиливать метаболизм, иммунологическую реактивность и регенерацию тканей. А так как иммунологическая реактивность тесно связана с состоянием обменных процессов, то усиление последних применением АЦС также поддерживает функциональную активность иммунной системы, не говоря уже о непосредственном действии АЦС на ее клетки. Поэтому степень и продолжительность действия АЦС превосходит эффект неспецифических иммуностимуляторов.

Показания, установленные А. А. Богомольцем [3] для применения АЦС, основывались на его представлении о роли соединительной ткани в функциях организма, указанных выше. Исследования, выполненные в последние годы в направлении изучения физиологической роли кле-

ток соединительной ткани, из патологических процессах, по АЦС, отмеченные в эксперименте.

Учениками и последователями А. А. Богомольца под влиянием малых доз АЦС обнаружена функциональная активность различных чисел и макрофагов. Этот эффект подтвержден культурами тканей и в эксперименте.

Еще при жизни А. А. Богомольца было установлено, что введение холестерина гистiocитам сосудов. Его ученик М. Д. Глинушкин, применяя АЦС кроликам, обнаружил, что введение холестерина в его кровь приводит к снижению содержания жирных кислот. В дальнейшем снижение уровня холестерина подтверждено экспериментальными данными о снижении холестерина в крови больных атеросклерозом, лечение при более углубленном изучении обмена, мы также применяли АЦС в известной мере обмена у больных атеросклерозом [40, 45, 50] об участии макрофагов в обменных процессах, что можно предположить, что именно их функциональная активность.

В настоящее время имеет место применение АЦС на обменные процессы активности тучных клеток. В последние годы, свидетельствующие о значении АЦС в обменных процессах на животных [9, 20], так же подтверждением этого являются увеличения содержания холестерина, леченных АЦС [23], течения крови [25, 26] и в последние годы доказано, что в клетках ферментам, освобождающимися веществами при деградации в обменных процессах трофики тканей, улучшая микроциркуляцию их с внутриклеточным введением Олдрича — ставших классическими соединительной ткани.

С улучшением трофики А. А. Богомольцем связывал лечение, отмеченное под влиянием АЦС, обнаружен многочисленными клиническими [11, 18, 3]. А. А. Богомольца. Нашими исследованиями совместно с другими исследователями установлено, что при ишемической болезни повышено содержание альбумина в артериальной гипертензии. В последнем случае не дос-

ток соединительной ткани, их участия во многих физиологических и патологических процессах, позволяют объяснить результаты действия АЦС, отмеченные в экспериментальных и клинических исследованиях.

Учениками и последователями А. А. Богомольца установлено, что под влиянием малых доз АЦС усиливается пролиферация и функциональная активность различных клеток соединительной ткани, в том числе и макрофагов. Этот факт нашел подтверждение в работах с культурами тканей и в экспериментах на животных [9, 12, 27, 29].

Еще при жизни А. А. Богомольца возник вопрос о роли поглощения холестерина гистиоцитами (макрофагами) в генезе атероматоза сосудов. Его ученик М. Д. Гацанюк [6] показал, что введение стимулирующих доз АЦС кролику сопровождается уменьшением содержания холестерина в его крови и тканях. При этом нарастало также и содержание жирных кислот, что указывало на усиление липолиза. В дальнейшем снижение уровня холестерина под влиянием АЦС было подтверждено экспериментальными исследованиями [16]. Появились упоминания о снижении холестерина и беталипипротейдов в крови больных атеросклерозом, леченных АЦС [46]. Проверая эти факты при более углубленном изучении влияния АЦС на показатели липидного обмена, мы также пришли к заключению о возможности применением АЦС в известной мере нормализовать нарушения липидного обмена у больных атеросклерозом [21]. Основываясь на сообщениях [40, 45, 50] об участии макрофагов в процессах метаболизма липидов, можно предположить, что указанные явления обусловлены стимуляцией их функциональной активности.

В настоящее время имеется достаточно оснований связывать влияние АЦС на обменные процессы со стимуляцией ею и функциональной активности тучных клеток. Изменение морфологических особенностей последних, свидетельствующее об этом, а также нарастание их количества установлено в условиях применения АЦС как в эксперименте на животных [9, 20], так и в клинических наблюдениях [5]. Косвенным подтверждением этого является обнаруженное в наших исследованиях увеличение содержания гепарина в крови больных атеросклерозом, леченных АЦС [23], а также связанные с ним изменения свертывания крови [25, 26] и проницаемости капилляров [24]. Исследованиями последних лет доказано, что, благодаря содержащимся в тучных клетках ферментам, освобождающимся наряду с биологически активными веществами при дегрануляции и разрушении, они активно участвуют в обменных процессах. По-видимому, немаловажное значение для трофики тканей, улучшающейся под влиянием АЦС, имеет нормализация микроциркуляции их, о чем свидетельствуют результаты пробы с внутрикожным введением трипановой сини и пробы Мак — Клюра —

Однорича = ставших классическими в оценке активности функций соединительной ткани.

С улучшением трофической функции соединительной ткани А. А. Богомольц связывал снижение повышенного артериального давления, отмеченное под влиянием лечения АЦС. И хотя этот факт был обнаружен многочисленными наблюдениями отечественных и зарубежных клиницистов [11, 18, 39, 42], он не мог быть объяснен при жизни А. А. Богомольца. Нашими радиоиммунологическими исследованиями, проведенными совместно с А. А. Яковлевым, установлено, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) атеросклеротического генеза повышено содержание альдостерона в крови, более выраженное при артериальной гипертонии. В процессе лечения АЦС оно снижается, но в последнем случае не достигает нормальных значений.

По-видимому, одной из причин устранения вторичного альдостеронизма при лечении АЦС является улучшение функционального состояния клеток печени благодаря улучшению ее трофики. Задержка жидкости в тканях ряда больных, рассматриваемая обычно как отражение недостаточности сократительной функции миокарда, может также являться следствием вторичного альдостеронизма. Нашими исследованиями установлено, что при лечении таких больных АЦС содержание натрия в крови уменьшается, а калия — увеличивается. Этими обстоятельствами можно отчасти объяснить уменьшение застойных явлений, а также увеличение толерантности к физической нагрузке, обнаруженное при велоэргометрических исследованиях у наших больных. Следует указать, что и в исследованиях, выполненных прежде, отмечены факты, указывающие на ряд механизмов, имеющих значение для улучшения деятельности сердца: повышение уровня кальция в крови [8], нарастание ацетилхолиноподобных веществ [13, 28].

Приведенные данные позволяют приблизиться к понижению клинических наблюдений о благоприятных результатах применения АЦС [19, 37, 38, 41, 46] при заболеваниях сердца.

Не исключено, что усиление метаболизма под влиянием АЦС является причиной снижения содержания сахара в крови экспериментальных животных [28, 33] и больных [44]. Однако для выводов о влиянии АЦС на углеводный обмен, на функции эндокринных желез и содержание гормонов в крови имеющихся в литературе данных недостаточно. Они могут рассматриваться лишь как предварительные.

Таким образом, материалы последних лет, отражающие физиологическую роль клеток соединительной ткани, а также исследования, направленные на изучение действия АЦС, подтверждают правильность представлений А. А. Богомольца о большом значении соединительной ткани в осуществлении обменных процессов, а также о возможности коррекции ряда их нарушений с помощью АЦС.

Не меньшее значение придавал А. А. Богомолец роли соединительной ткани в механизмах защиты, т. е. в иммунных механизмах. Исследования, выполненные учениками А. А. Богомольца, показали, что под влиянием АЦС происходит стимуляция иммунного ответа: нарастает титр антител при иммунизации животных-доноров иммунными сыворотками [15, 17].

Под влиянием АЦС повышаются титры гетерофильных антител [31], изоантител [43]. В крови животных, получающих стимулирующие дозы АЦС, нарастает содержание гамма-глобулинов [4]. Усиление иммунного ответа при лечении АЦС больных атеросклерозом установлено по содержанию иммуноглобулинов крови [22]. Применение АЦС сопровождается повышением фагоцитарной активности нейтрофилов [7, 22, 30].

Методические возможности последних лет позволили более широко изучить влияние АЦС на систему иммунитета. Нашими совместными исследованиями с Э. В. Гюллингом и Г. П. Кравчуком установлено, что с помощью АЦС можно усилить эндокринную функцию тимуса, сниженную при атеросклерозе. Полученные материалы позволили заключить, что АЦС, повышая функциональную активность всех клеток иммунной системы, является биологическим иммуностимулятором широкого действия, влияющим на все звенья иммунного ответа. Комплекс гетероантител по отношению к клеткам иммунной системы, содержащихся в АЦС, по-видимому, обуславливает стимуляцию их функций, близкую к физиологической, чем отличается от действия различных химических иммуностимуляторов, обладающих способностью повышать

активность отдельных звеньев желаемый эффект. Поэтому возможностью стимулировать функции системы, имеет несомненные иммуностимуляторы.

В отношении влияния АЦС на соединительную ткань новых данных пластической функции соединительной ткани убедительно показаны исследования, выполненные, смотря на это в современной АЦС применяется неоправданно, которых хирургов к АЦС, во что нередко данные об усилении использовались для обоснования, чего результаты не всегда оправдываются.

Таким образом, обобщенные данные к настоящему времени к изучению АЦС А. А. Богомольца об основных новых методический уровень о физиологических функциях и углубляют сведения о механизмах важных процессы организма. ятных результатов применения обосновывают новые показания.

Как средство патогенетического процесса, АЦС не утрачивает, при все участвующих в терапии. Значение использования широкого применением иммуностимуляторов, явлением все новых указаний целесообразно применение и

Имеющиеся в литературе исчерпывающими. Клинический, заслуживает углубленного

Анализ механизма действия свидетельствует о том, что описанной терапии и может при заболеваниях.

PRESENT-DAY OF THE A. A. BOGOMOLETZ

The present day methodical level of the main lines of ACS action indication can, depending on the dose, connective tissue cells, thus affecting tissue regeneration. ACS is a valuable method used in clinic.

Therapy Department No. 1,
Advanced Training Institute for Doctors

активность отдельных звеньев иммунитета, вызывая при этом не всегда желаемый эффект. Поэтому АЦС как препарат, обладающий способностью стимулировать функции тимуса, центрального органа иммунной системы, имеет несомненные преимущества по сравнению с иными иммуностимуляторами.

В отношении влияния АЦС на репаративные процессы в поврежденных тканях новые данные не получены. Повышение активности пластической функции соединительной ткани под влиянием АЦС довольно убедительно показано в экспериментальных и клинических исследованиях, выполненных в первые годы ее изучения. Однако несмотря на это в современной хирургии и травматологической клинике АЦС применяется неоправданно мало. Отрицательному отношению некоторых хирургов к АЦС, возможно, способствовало то обстоятельство, что нередко данные об ускорении заживления ран здоровых тканей использовались для обоснования лечения язв иного генеза, вследствие чего результаты не всегда оправдывали надежды [14].

Таким образом, обобщение опыта по экспериментальному и клиническому изучению АЦС показывает правильность представлений А. А. Богомольца об основных направлениях ее действия. Вместе с тем новый методический уровень исследований, а также новые данные о физиологических функциях системы соединительной ткани расширяют и углубляют сведения о механизмах ее влияния на различные жизненно важные процессы организма. Они позволяют понять причину благоприятных результатов применения АЦС при различных заболеваниях и обосновывают новые показания для ее использования.

Как средство патогенетической терапии, действие которого направлено на мобилизацию возможностей организма в борьбе с патологическим процессом, АЦС не утратила своего значения и в настоящее время, при все учащающихся случаях осложнений лекарственной химиотерапии. Значение использования АЦС возрастает также в связи с широким применением иммуносупрессивных препаратов, а также с появлением все новых указаний на заболевания, в терапии которых целесообразно применение иммуностимулирующих средств.

Имеющиеся в литературе данные о действии АЦС не являются исчерпывающими. Клинический опыт прошлого, во многом эмпирический, заслуживает углубленного всестороннего изучения.

Анализ механизма действия и клинической эффективности АЦС свидетельствует о том, что она является ценным средством патогенетической терапии и может применяться в комплексном лечении многих заболеваний.

I. P. Myagkaya

PRESENT-DAY IDEAS ON THE MECHANISM
OF THE A. A. BOGOMOLETZ ANTIRETICULAR CYTOTOXIC SERUM ACTION

Summary

The present day methodical level of scientific research made it possible to confirm the main lines of ACS action indicated by Bogomoletz. ACS is a preparation whose application can, depending on the dose, inhibit or increase the functional activity of the connective tissue cells, thus affecting the immune system, metabolism processes and tissue regeneration. ACS is a valuable means for pathogenetic therapy and should be widely used in clinic.

Therapy Department No. 1,
Advanced Training Institute for Doctors, Kiev

Список литературы

1. Билибин А. Ф. Применение АЦС в клинике инфекционных болезней.— В кн.: Лечебное действие АЦС. М., 1946, с. 44—47.
2. Богомолец А. А. Методологическая ценность цитотоксических стимуляторов. Избранные труды. Киев: Изд-во АН УССР, 1957. т. 2, с. 30—33.
3. Богомолец А. А. Антитрикулярная цитотоксическая сыворотка (АЦС) как метод специфической стимуляции защитных, трофических и пластических функций физиологической системы соединительной ткани (показания и противопоказания для терапевтического применения АЦС).— В кн.: Лечебное действие антитрикулярной цитотоксической сыворотки. М., 1946, с. 5—14.
4. Бойко А. С. Влияние больших и малых доз АЦС на содержание белковых фракций сыворотки крови и связанных с ними липидов.— В кн.: Тез. докл., посвящ. 80-летию со дня рождения акад. А. А. Богомольца. Киев, 1961, с. 25.
5. Варфоломеева А. А. Цитологическая характеристика эффективности АЦС при длительных незаживающих ранах и обширных ранениях мягких тканей.— Мед. журн. АН УССР, 1946, 15, с. 163—177.
6. Гацанюк М. Д. Вплив АЦС на кількість холестерину, жирних кислот і води в органах дорослих і старих кроликів.— Мед. журн. АН УРСР, 1940, 10, № 4, с. 1069—1084.
7. Зергебловська В. М. Зміна фагоцитарної активності лейкоцитів крові при скарлатині під впливом АЦС.— Фізіол. журн. 1956, 2, № 3, с. 123—130.
8. Зильберман Ф. О. Зміна кількості кальцію в сироватці крові експериментальних тварин під впливом АЦС.— Мед. журн. АН УРСР, 1946, 15, с. 59—64.
9. Зодун Н. М. О переживании клеточных элементов различных видов соединительной ткани после смерти животных при применении АЦС.— В кн.: Физиология и патология соединительной ткани и антитрикулярная цитотоксическая сыворотка: Тез. докл. Киев, 1958, с. 37—38.
10. Іщенко І. М. Гомотрансплантація шкіри на білих мишах.— Мед. журн., 1935, 4, № 3—4, с. 585—598.
11. Кавецкий Н. Е. Антитрикулярная цитотоксическая сыворотка академика А. А. Богомольца в клинике внутренних болезней.— Мед. журн. АН УССР, 1947, 16, с. 484—487.
12. Кавецкий Р. Е. Влияние антитрикулоэндотелиальной сыворотки на рост и обмен веществ ретикулоэндотелиальных элементов в культуре тканей: Труды I Всесоюз. съезда патологов. Киев, 1929, с. 65—66.
13. Красновская М. С. К вопросу о нервной регуляции функционального состояния системы соединительной ткани.— В кн.: Тез. докл., посвящ. 80-летию со дня рождения А. А. Богомольца. Киев, 1961, с. 106—108.
14. Кушкий Р. О., Шарапова Т. П. Итоги применения антитрикулоэндотелиальной цитотоксической сыворотки при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.— В кн.: Вопросы острой внутренней клиники. М., 1949, с. 214—220.
15. Лысенко И. П. Опыт применения АЦС для получения иммунных сывороток.— В кн.: Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. Киев, 1941, с. 461—467.
16. Манафова М. И. Действие АЦС на холестериновый обмен при различном функциональном состоянии организма.— В кн.: Реактивность соединительной ткани в норме, патологии и эксперименте. Баку, 1962, с. 42—43.
17. Марчук П. Д. Застосування АЦС як специфічного стимулятора для підвищення титрів противодифтерійних сироваток.— Мед. журн. АН УРСР, 1944, 13, с. 111—114.
18. Методическое письмо по применению антитрикулярной цитотоксической сыворотки (АЦС) / Сост. Марчук П. Д. Киев, 1968.
19. Марчук П. Д., Король С. А., Уманский Ю. А. Получение моносpezifических цитотоксических сывороток и изучение распределения меченных радиоизотопом цитотоксинов в организме крыс.— Цитотоксины в современной медицине. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, 1, с. 92—100.
20. Мечников И. И. Клеточные яды (цитотоксины).— Русский архив патологии, клин. мед. и бактериологии, 1901, 9, № 2, с. 101. Цит.: Академическое собрание сочинений, 1952, т. 7, с. 237—301.
21. Мякая И. П. Влияние применения АЦС при атеросклерозе на липидный обмен.— Врач. дело, 1977, № 9, с. 8—12.
22. Мякая И. П. Антитрикулярная цитотоксическая сыворотка как средство стимуляции системы иммунитета.— Журн. микробиологии. 1978, № 12, с. 82—86.
23. Мякая И. П., Глухова В. А. Гепариновая активность крови больных атеросклерозом при лечении антитрикулярной цитотоксической сывороткой.— Гипертензивная болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность, 1972, вып. 4, с. 106—109.
24. Мякая И. П., Бачинская Л. Ю. Мукополисахариды сыворотки крови и проницаемость капилляров больных атеросклерозом, леченных антитрикулярной цитотоксической сывороткой. Тер. архив, 1972, 45, № 1, с. 70—73.

25. Мякая И. П., Мхитарян Л. С., розом сывороткой Богомольца и 1975, № 4, с. 107—111.
26. Мякая И. П., Мхитарян Л. С., мокоагуляции у больных атеросклерозом.— Врач. дело, 1976, № 4, с. 71.
27. Нейман И. М. О специфичности сыворотки в современной медицине. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 16—21.
28. Саркисян А. А., Хачатрян С. А. цитотоксической сыворотки.— Цитотоксическая сыворотка. М., 1946, с. 5—14.
29. Сбитнева М. Ф., Шиходыров В. при острой лучевой болезни у мышей.— Госмедиздат УССР, 1956, с. 119—125.
30. Синай А. Я. Вплив цитотоксичної тканини на продукцію норадреналіну.— Мед. журн. АН УРСР, 1940, 10, № 4, с. 1069—1084.
31. Спасокукоцкий Ю. О., Яхін Н. метод функционального дослідження.— Мед. журн. АН УРСР, 1940, 10, № 4, с. 1069—1084.
32. Стражеско Н. Д. О закономерности цитотоксической сыворотки.— Труды конференции. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 119—125.
33. Хачатрян С. А. К вопросу о моносpezifических цитотоксических сыворотках в современной медицине.— Труды конференции. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 119—125.
34. Anigstein L., Anigstein D. M. V. marrow, brain, thyroid, pancreas covering 30 years researches a Rep. Biol. and Med., 1974, 32, N 1.
35. Ardry R., Courtin A., Nguyen T. l'activite cellulaire.— Ann. pharm. 1974, 32, N 1.
36. Bach F. ACS-Serum of prof. Bogomoletz.— Mat. Dis., 1945, N 4, p. 62—64.
37. Bardach M. M., Sobieski E. J., avec le serum ortho — biotique p. 269—275.
38. Bode G. Dei Therapie mit antir. 16 November 1963 in Köln. Lancet, 1964, 1, p. 115—116.
39. Graveline A. Terapia citotossica nuova, 1952, 15, p. 436—437.
40. Day A. J. Lipid metabolism by Lipid., Res., 1967, N 5, p. 185—186.
41. Kihn B. Das antireticulare Serum zinsische und soziale Altesprobungs Kurses für Geriatrie. Wie
42. Marechal R., Feddersen K. C. 1958, 12, S. 822—826.
43. Messerlin A., Leveque J., Rung. luence du serum de Bogomoletz
44. Meucci M., Torrigiani G. Il sier sindromi encefalovasculopatiche
45. Pachauri S. P., Jacotot B., Bei experimental atherosclerosis un Biol., 1976, 14, N 3, p. 250—251.
46. Schmidt S. Bogomoletztherapie
47. Seifert H. Über die Dosierung Forsch., 1960, 119, s. 258—266.
48. Solomon W. M., Stecher R. M. observation on 44 cases.— J. La
49. Steidle R. Allergische Serientz letzkur.— Med. Klinik, 1955, 50
50. Werb Z., Cohn Z. A. Cholesterol 134, p. 1545—1565; p. 1570—1571

Кафедра терапии № 1 Киевского
университета усовершенствования врачей

25. Мягкая И. П., Мхитарян Л. С., Липкан Г. Н. Влияние лечения больных атеросклерозом сывороткой Богомольца на показатели гемокоагуляции.— Клинич. медицина, 1975, № 4, с. 107—111.
26. Мягкая И. П., Мхитарян Л. С., Липкан Г. Н. Изменение некоторых показателей гемокоагуляции у больных атеросклерозом в процессе лечения сывороткой Богомольца.— Врач. дело, 1976, № 4, с. 79—82.
27. Нейман И. М. О специфичности цитотоксинов и механизме их действия.— Цитотоксины в современной медицине. Киев: Здоровье, 1966, 3, с. 5—11.
28. Саркисян А. А., Хачатрян С. А. К вопросу о механизме действия антиретиккулярной цитотоксической сыворотки.— Цитотоксины в современной медицине. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 16—21.
29. Сбитнева М. Ф., Шиходыров В. В. Применение миелоцитотоксической сыворотки при острой лучевой болезни у мышей.— Цитотоксины в современной медицине. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 254—261.
30. Синий А. Я. Вплив цитотоксичної стимуляції і блокади фізіологічної системи злучної тканини на продукцію нормальних антитіл.— Журн. мед. циклу, 1933, 3, № 1, с. 119—125.
31. Спасокукоцкий Ю. О., Яхін Н. Б. Визначення титру гетерофільних аглютининів як метод функціонального дослідження ФССТ.— Мед. журн. АН УРСР, 1950, 20, № 1, с. 61—62.
32. Стражеско Н. Д. О закономерности течения хронических инфекций и о лечении их цитотоксической сывороткой.— В кн.: Физиологическая система соединительной ткани. Труды конференции. Киев, 1941, с. 873—880.
33. Хачатрян С. А. К вопросу о механизме действия АПС на углеводный обмен.— Цитотоксины в современной медицине. Киев: 1960, 2, с. 138—139.
34. Anigstein L., Anigstein D. M. W. Effects of selected tissue antisera — spleen — bone marrow, brain, thyroid, pancreas, pituitary, thymus, etc.— in vivo or in vitro: a review covering 30 years researches at the University of Texas Medical Branch.— Texas Rep. Biol. and Med., 1974, 32, N 2, p. 369—390.
35. Ardry R., Courtin A., Nguyen Trong Thu. Les anticorps antitissulaires regulateur de l'activite cellulaire.— Ann. pharm. franc., 1966, 24, p. 717—784.
36. Bach F. ACS-Serum of prof. Bogomoletz in the treatment of reumatism.— Ann. Rheumat. Dis., 1945, N 4, p. 62—64.
37. Bardach M. M., Sobieski E. J., Tosquelles. Premiers resultats therapeutiques obtenus avec le serum ortho — biotique en medicine humaine.— Arch. hospital, 1949, N 9, p. 269—275.
38. Bode G. Dei Therapie mit antireticulären Seren.— Bericht über das 2 Colloquium am 16 November 1963 in Köln. Landarzt, 1964, 40, s. 1312—1314.
39. Graveline A. Terapia citotossica antireticoendoteliale; e siero di Bogomoletz.— Clinica nuova, 1952, 15, p. 436—437.
40. Day A. J. Lipid metabolism by macrophages and its relation to atherosclerosis.— Adv. Lipid., Res., 1967, N 5, p. 185—207.
41. Kihn B. Das antireticuläre Sera in der Behandlung der Alterskrankheiten.— In: Medizinische und soziale Altesprobleme. Vorträge des zweiten Österreichischen Fortbildungskurses für Geriatrie. Wien, 1958, s. 365—370.
42. Marechal R., Feddersen K. C. Die Therapie mit zytotoxischen Seren.— Med. Mschr., 1958, 12, S. 822—826.
43. Messerlin A., Leveque J., Rungs. Augmentation du taux des isoagglutinines sous l'influence du serum de Bogomoletz.— Montpellier med., 1952, N 41—42, p. 1018—1030.
44. Meucci M., Torrigiani G. Il siero antireticolare citotossico di Bogomoletz (EAS) nelle sindromi encefalovasculopatiche.— Rass. Studi Psichiatrici, 1957, 46, p. 397—413.
45. Pachauri S. P., Jacotot B., Beaumont J. L. Studies on aortic foam cells observed in experimental atherosclerosis under altered reticuloendothelial activity.— Indian. J. Exp. Biol., 1976, 14, N 3, p. 250—253.
46. Schmidt S. Bogomoletztherapie.— Z. ges. in. Med., 1959, 14, S. 269—271; 317—319.
47. Seifert H. Über die Dosierung von Anti — Organiseren beim Tier.— Z. Immun — Forsch., 1960, 119, s. 258—266.
48. Solomon W. M., Stecher R. M. Antireticular cytotoxic serum in treatment of arthritis: observation on 44 cases.— J. Lab. Clin. Med., 1948, 33, p. 768—771.
49. Steidle R. Allergische Serienreaktion und «Belastungszustand» nach einer Bogomoletzkur.— Med. Klinik, 1955, 50, s. 1305—1306.
50. Werb Z., Cohn Z. A. Cholesterol metabolism in the macrophage.— J. Exp. Med., 1971, 134, p. 1545—1565; p. 1570—1590; 1972, 135, p. 21—44.

Кафедра терапии № 1 Киевского института
усовершенствования врачей

Поступила в редакцию
8.XI 1980 г.