

УДК 57.084.1: 57.083.3

ОЦІНКА ДІЇ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ПЕПТИДНИХ ПРЕПАРАТІВ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТВАРИН *IN VIVO* ТА *IN VITRO* В СИРОВАТЦІ ТА В КУЛЬТУРІ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ

Клімова О.М., Звягінцева О.В., Лавінська О.В.

Оцінка дії низькомолекулярних пептидних препаратів на моделі хронічної інтоксикації тварин in vivo та in vitro в сироватці та в культурі лімфоцитів периферичної крові. – Ю.М. Клімова, О.В. Звягінцева, Ю.В. Лавінська. – В роботі вивчали гуморальні та клітинні ланки імунорезистентності у тварин після введення розчину CuSO_4 та тварин після послідовного введення розчину CuSO_4 і пептидних імунотропних препаратів. Мета дослідження - порівняльна оцінка імунотропної дії низькомолекулярних пептидних препаратів бактеріального походження "Рузам" і "Міксфактор" на експериментальних тваринах після їх інтоксикації іонами міді. Результати дослідження показали, що препарати "Рузам" і "Міксфактор" на тлі інтоксикації проявляли виражений імунотропний ефект в гуморальній ланці імунітету. Імунотропний препарат "Міксфактор" володів слабким мітогенним ефектом і підвищував кількість бласттрансформованих лімфоцитів порівняно з контролем та дією препарату "Рузам". Також "Міксфактор" стимулює індекс відновлення нитросинього тетразолію фагоцитуючими нейтрофілами в спонтанному і стимульованому тесті на моделі хронічної інтоксикації.

Ключові слова: імунотропний препарат, бласттрансформація, резистентність, імунна відповідь.

Адреса: ІДУ „Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМНУ”, в'їзд Балакірева, 1, Харків, 61018, Україна, e-mail: lavinskaya_5@mail.ru; 2 Національний технічний університет „Харківський політехнічний інститут”, вул. Фрунзе, 23, Харків, 61002, e-mail: o_zvyagintseva@mail.ru

Evaluation of low molecular weight peptide drugs in animal chronic toxicity models in vivo and in vitro in serum and in the peripheral blood lymphocyte culture/- Ю.М. Klimova, О.В. Zvyagintseva, Ю.В. Lavinska. – This paper studied the humoral and cellular level immunoresistance in animals after introduction of CuSO_4 solution and animals after serial input CuSO_4 solution and peptide immunotropic drugs. Objective – comparative evaluation of low immunotropic peptide preparations of bacterial origin "Ruzam" and "Miksfaktor" in experimental animals after intoxication copper ions. The results showed that the "Ruzam" and "Miksfaktor" drugs against intoxication immunotropic pronounced effect in the humoral link of immunity. Immunotropic drug "Miksfaktor" had a weak mitogenic effect and increased the number of blasttransformate lymphocytes compared with the control and influence of the drug "Ruzam". Also "Miksfaktor" stimulate index recovery nitrosynny tetrazolium phagocytic neutrophils in spontaneous and stimulated test a model of chronic intoxication.

Keywords: immunotropic drug, blasttransformation, resistance, immune response.

Address: IGI «Institute of general and urgent surgery of NAMS of Ukraine», Balakireva vyizd, 1, Kharkiv, 61018, Ukraine, e-mail: lavinskaya_5@mail.ru; 2 National technical university "Kharkov polytechnic institute", Frunze st., 23, Kharkiv, 61002, Ukraine, e-mail: o_zvyagintseva@mail.ru

Вступ. Сьогодні клінічна імунологія стає все більш наукомісткою завдяки передовим підходам в області діагностики і застосування імунотропних препаратів. На основі низькомолекулярних пептидів створено багато імунотропних препаратів, які представляють собою продукти фізіологічного походження, мікробного походження, синтетичні препарати, вітаміни і антиоксидантні комплекси, рослинні препарати, ентеросорбенти, імуносупресори і

комплексні ферментні препарати здатні впливати на різні ланки імунної системи і, отже, змінювати силу, характер і спрямованість імунних реакцій [1].

При імунній відповіді відбувається взаємодія різних популяцій клітин і утворюваних ними продуктів. Специфічні ферменти і інші білки беруть участь у клітинному впізнанні та взаємодії клітин і відіграють важливу роль у специфічних процесах транспорту. Оцінка первинної імунної

відповіді включає гіперчутливість уповільненого типу до ряду мікробних агентів [19]. Для посилення імунної відповіді застосовують імунотропні препарати, велику групу яких складають препарати мікробного походження. Такі препарати забезпечують імунний захист від мікроорганізмів, ракових клітин, токсичних та інших антигенних речовин, здатних призвести до порушення фізіологічних процесів в організмі шляхом стимуляції різних неспецифічних захисних реакцій. Активація макрофагів приводить у свою чергу до стимуляції Т-клітинної, а потім і В-клітинної ланки імунітету у зв'язку з індукцією синтезу ІЛ-1 і наступного запуску інтерлейкінового каскаду [2]. Широке розповсюдження в клінічній практиці отримали лізати бактерій роду *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Diplococcus* та ін. Також є цілий ряд інших імунокоректорів мікробного походження [1, 3, 4]. З одного боку можливі механізми дії імунотропних препаратів вивчені недостатньо. З іншого боку збільшується вантаж несприятливих факторів, у тому числі вплив солей важких металів.

Актуальним є вивчення імунотропних препаратів на тваринах, у яких були сформовані тривалі адаптивні реакції до дії солей важких металів. Як відомо, досягаючи певної концентрації в організмі, важкі метали викликають порушення фізіологічних, біохімічних процесів [5, 6], відбувається споживання іонів металів різними органами, що призводить до накопичення токсинів і продуктів життєдіяльності клітин організму, тобто самоотруєння організму [7, 8]. Детоксиканти, що використовуються для зниження токсичної дії важких металів можуть викликати поряд з терапевтичними різні побічні ефекти [9]. На теперішній час важливі дослідження нових імунотропних препаратів бактеріального походження *in vivo* та *in vitro* для оцінки їх потенційної активності до впливу солей важких металів. Також важливі порівняльні дослідження вже існуючих та нових імунотропних препаратів бактеріального походження *in vivo* та *in vitro* для оцінки їх потенційної активності. Для оцінки імунотропної дії препаратів використовуються різні об'єкти *in vivo* та *in vitro*, у тому числі експериментальних тварин [10].

Метою цієї роботи була порівняльна оцінка імунотропної дії низькомолекулярних пептидних препаратів бактеріального походження "Рузам" і "Міксфактор" на експериментальних моделях тварин у сироватці крові та в культурі лімфоцитів периферичної крові.

Матеріали і методи. Усі експериментальні маніпуляції з лабораторними тваринами проводили відповідно до норм Європейської конвенції з біоетики [11].

В роботі проводилися порівняльні дослідження двох імунотропних препаратів – нового препарату «Міксфактор» (екстракт мембран мікроорганізмів) і відомого препарату «Рузам» (екстракт з культури термофільного штаму золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*, штам С-2)) на інтактних тваринах та експериментальній моделі хронічної інтоксикації – тварини, які отримували ін'єкції сірчанокислої міді (CuSO_4) у дозі 0,32 мг іонів міді на 1 г маси печінки. Ця доза є токсичною, при якій погіршується соматичний стан тварин (млявість, пітливість, відсутність активності, втрата ваги), але без розвитку летальних випадків. Імунотропні препарати досліджували в концентрації, яка відповідала середній терапевтичній дозі для антиалергічних препаратів, виходячи з вихідної концентрації препаратів, що дорівнює 0,1%. У першій серії експериментів на тваринах препарати досліджували в двох концентраціях – 1 терапевтична доза (ТД) і 10 ТД. Подальші дослідження проводили із застосуванням однієї терапевтичної дози.

Дослідження дії імунотропних препаратів проводилися на тримісячних щурах-самцях лінії Вістар (n = 48), розподілених на 6 груп: 1-а – контрольна група інтактних тварин, тваринам даної групи внутрішньочеревинно вводили фізіологічний розчин; 2-а група – тварини з хронічною інтоксикацією (трикратне внутрішньочеревинне введення сірчанокислої міді); 3-я група – тварини з хронічною інтоксикацією, яким одноразово підшкірно ввели препарат "Рузам"; 4-а група – тварини з хронічною інтоксикацією, яким одноразово підшкірно ввели препарат "Міксфактор"; 5-а група – інтактні тварини, яким одноразово підшкірно ввели препарат "Рузам"; 6-а група – інтактні тварини, яким одноразово підшкірно ввели препарат "Міксфактор".

Дослідження проводили з використанням наступних уніфікованих методів дослідження:

- вивчення зміни проліферативної активності Т-лімфоцитів і їх бласттрансформуючої функції за допомогою реакції бласттрансформації в культурі лімфоцитів периферичної крові після впливу препаратів "Рузам" і "Міксфактор" [12];

- визначення комплемент залежної лімфоцитотоксичності (опосередкована оцінка концентрації ізоімуних антитіл в тесті лімфоцитотоксичності) за допомогою світлової мікроскопії [13];

- визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦК) і пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ) методом спектрофотометрії [14,15];

- визначення загальної окислювально-відновної активності нейтрофілів в тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) методом світлової мікроскопії [16];

- імуноферментне визначення гострофазових білків [17,18].

Результати досліджень. Проведено три серії експериментів по дослідженню імунофізіологічної дії імунотропних препаратів "Рузам" і "Міксфактор" на інтактних тварин і на моделі хронічної інтоксикації за допомогою реакції бласттрансформації в культурі лімфоцитів

периферичної крові тварин. Підрахунок бластних клітин проводили шляхом підрахунку загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів і визначали відсоток бластних клітин. Дані, які характеризують процес бласттрансформації лімфоцитів в культурі клітин після хронічної інтоксикації и дії досліджуваних препаратів наведено в табл. 1

Таблиця 1. Зміни реакції бласттрансформації лімфоцитів в культурі клітин під дією терапевтичної дози низькомолекулярних пептидних препаратів

Table 1. Changes of blasttransformation lymphocyte reactions in cell culture under the influence of a therapeutic dose of low-molecular peptide drugs

Групи	n	Загальна кількість клітин	Загальна кількість лімфоцитів	Відсоток лімфоцитів (середнє значення)	Кількість бластних клітин	Відсоток бластних клітин (середні значення)
1. Контрольна група	8	490	398	81± 5,1	82	15±0,9
2. Тварини, яким вводили CuSO ₄	8	860	610	73 ± 3,2	198	29±1,2*
3. Тварини, яким вводили CuSO ₄ та препарат „Рузам”	8	980	580	78±9,7	215	30±3,1*
4. Тварини, яким вводили CuSO ₄ та препарат „Міксфактор”	8	810	380	89±4,6	212	28±1,8*
5. Тварини, яким вводили „Рузам”	8	680	480	85±8,7	85	12±1,7
6. Тварини, яким вводили „Міксфактор”	8	630	450	82±3,1	107	20±0,3*

Примітка: * - p<0,05 у порівнянні з контролем

Виявили достовірні відмінності в реакції бласттрансформуючих функцій лімфоцитів в досліджуваних групах тварин. В контрольній групі порівняння було досліджено 490 клітин, з них виявлено 81% лімфоцитів і 15% бластних клітин, що відповідає спонтанному рівню бласттрансформації без мітогенів. У другій групі тварин, яким вводили розчин CuSO₄ – модель інтоксикації – було досліджено 860 клітин, з них 73% лімфоцитів і 29% бластних клітин, що у два рази вище, ніж у контролі. Після хронічної інтоксикації зростає кількість бластних клітин, отже, розчин CuSO₄ створює своєрідну мітогенну дію на лімфоцити.

У третій групі тварин після введення розчину CuSO₄ одноразово ввели імунотропний препарат "Рузам". Присутність препарату достовірно не змінила реакції на введення міді: відсоток лімфоцитів достовірно не змінився, кількість бластних клітин так само, як і у тварин, яким вводили тільки розчин CuSO₄, перевищувала контрольні значення в середньому вдвічі.

В четвертій групі тваринам після введення розчину CuSO₄ проводили однократну ін'єкцію імунотропного препарату "Міксфактор", після чого вміст бластних клітин склав 28%, що відповідає показникам, отриманим у другій і третій групах.

У п'ятій групі інтактні тварини отримували тільки імунотропний препарат "Рузам". Реакція бласттрансформації була на рівні контрольних значень – відсоток бластних клітин склав 12%. Таким чином, препарат "Рузам" не має бласттрансформуючого ефекту в культурі лімфоцитів периферичної крові тварин.

У шостій групі інтактних тварин, які отримували тільки імунотропний препарат "Міксфактор", кількість бластних клітин склала в середньому 20%, що перевищувало контрольний рівень в 1,3 рази, і було в 1,65 рази вище, ніж після дії препарату "Рузам". Таким чином, препарат "Міксфактор" володіє деякими бласттрансформуючим ефектом, що перевищує

контрольний рівень значень у порівнянні з препаратом "Рузам".

Тобто, використовуючи експериментальну модель хронічної інтоксикації, у щурів виявили достовірні зміни реакції бласттрансформації в культурі лімфоцитів периферичної крові порівняно з контрольною групою тварин. "Рузам" володів десенсибілізуючим ефектом і знижував бласттрансформацію до рівня середніх контрольних значень. Дія препарату "Міксфактор" викликала певну стимуляцію бласттрансформуючого ефекту порівняно з середніми контрольними значеннями. Можна

припустити, що препарат "Міксфактор" володіє слабким мітогенним ефектом. Імунотропні препарати "Рузам" і "Міксфактор" на тлі інтоксикації іонами міді не знижували високого рівня бласттрансформуючого ефекту під дією факторів інтоксикації і середні значення відсотка бласттрансформації в цих групах відповідали рівню бласттрансформації у групі тварин, які отримували тільки сірчанокислу мідь.

Для виявлення змін гуморальних факторів імунітету досліджували концентрації ЦІК і ПСММ в сироватці крові експериментальних тварин (табл. 2)

Таблиця 2. Зміна показників гуморального імунітету в різних групах тварин під дією імунотропних препаратів "Рузам" і "Міксфактор".

Table 2. Changing the parameters of humoral immunity in animal different groups under the influence of immunotropic "Ruzam" and "Miksfaktor" drugs

Групи	n	ЦІК, од.Е	ПСММ, од.Е	Відсоток лімфоцитів з ушкодженою мембраною (ЛЦТ), %
1. Контрольна група	8	35,2±2,0	0,210±0,001	52,0±0,2
2. Тварини, яким вводили CuSO ₄	8	70,8±10,8*	0,180±0,019*	36,0±7,0*
3. Тварини, яким вводили CuSO ₄ та препарат „Рузам”	8	55,7±6,8*	0,200±0,013	39,0±2,3*
4. Тварини, яким вводили CuSO ₄ та препарат „Міксфактор”	8	30,4±1,1	0,180±0,013*	52,7±4,1
5. Тварини, яким вводили „Рузам”	8	29,1±2,4*	0,210±0,004	56,3±7,2
6. Тварини, яким вводили „Міксфактор”	8	30,7±3,4	0,200±0,002	54,0±2,7

Примітка: * - $p \leq 0,05$ у порівнянні з контролем

Результати дослідження показали, що в контрольній групі тварин показники середньої концентрації ЦІК відповідали значенням норми для щурів і склали в середньому 35,2±2,0 од.Е. Концентрація ПСММ також відповідала нормальним значенням (0,210±0,001 од.Е). Лімфоцитотоксичність (ЛЦТ) на 5% перевищувала норму.

На експериментальній моделі хронічної інтоксикації було виявлено збільшення у 2 рази концентрації ЦІК, деяке зниження концентрації ПСММ (у 1,2 рази) і зменшення кількості клітин з пошкодженою мембраною в тесті лімфоцитотоксичності у 1,4 рази.

Введення препарату "Рузам" на експериментальній моделі хронічної інтоксикації трохи знизило концентрацію ЦІК у порівнянні з другою групою (55,7±6,8), проте на 37% перевищувало контрольні значення. У цій групі тварин концентрація ПСММ достовірно не

відрізнялася, ступінь ЛЦТ достовірно знизився до 39,0±2,3% у порівнянні з контролем.

Препарат "Міксфактор" у тварин з хронічною інтоксикацією на тлі сірчанокислої міді достовірно знизив концентрацію ЦІК до контрольних значень (30,4±1,1 од.Е). Концентрація ПСММ була значно нижче контролю, ступінь ЛЦТ був на рівні контролю і складав 52,7±4,1%.

Введення препарату "Рузам" і "Міксфактор" викликало достовірне позитивне зниження концентрації ЦІК, нормалізацію концентрації ПСММ і незначне збільшення кількості лімфоцитів з альтерацією мембран.

Оцінка зміни показників (спонтанний середній цитохімічний коефіцієнт СІК СП, стимульований середній цитохімічний коефіцієнт СІК СТ, індекс стимуляції) окислювально-відновної здатності нейтрофілів в тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) наведено в табл. 3.

Таблиця 3. Зміна показників окислювально-відновної здатності нейтрофілів в НСТ-тесті в різних групах тварин під дією імунотропних препаратів "Рузам" і "Міксфактор"

Table 3 Changing the parameters of redox capacity of neutrophils in NBT-test in animal different groups under the influence of immunotropic "Ruzam" and "Miks faktor" drugs

Групи	n	СЦК спонтаний	СЦК стимульований	Індекс стимуляції
1. Контрольна група	8	0,16±0,03	0,28±0,002	2,72±0,51
2. Тварини, яким вводили CuSO ₄	8	0,15±0,01	0,30±0,07	1,34±0,14*
3. Тварини, яким вводили CuSO ₄ та препарат „Рузам”	8	0,06±0,01*	0,42±0,05*	5,43±1,29*
4. Тварини, яким вводили CuSO ₄ та препарат „Міксфактор”	8	0,07±0,02*	0,33±0,02*	5,0±1,17*
5. Тварини, яким вводили „Рузам”	8	0,18±0,06	0,42±0,06*	6,77±3,08*
6. Тварини, яким вводили „Міксфактор”	8	0,17±0,004	0,39±0,024*	1,82±0,22

Примітка: * - $p \leq 0,05$ у порівнянні з контролем

Препарати "Рузам" і "Міксфактор" більш ніж у два рази збільшували індекс стимуляції відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) у групі тварин з хронічною інтоксикацією під дією сірчаноокислої міді. Застосування препарату "Рузам" у інтактних тварин призводило до ще більш значної стимуляції відновлення НСТ. Тест НСТ під дією імунотропного препарату "Міксфактор" не змінювався відносно контролю.

В третій і четвертій групах тварин, які отримували імунотропні препарати "Рузам" і "Міксфактор" на тлі хронічної інтоксикації розчином CuSO₄, спонтанний тест відновлення нітросинього тетразолію нативними нейтрофілами був значно нижче в порівнянні з контролем та іншими досліджуваними групами тварин. Спонтанне відновлення не змінювалося у тварин п'ятої та шостої груп під дією тільки "Рузам" і "Міксфактор". Стимульований тест відновлення нітросинього тетразолію фагоцитуючими нейтрофілами був вище під дією препарату "Рузам", ніж під дією препарату "Міксфактор". Стимуляцію цитохімічного коефіцієнту під дією досліджуваних препаратів можна розцінювати як позитивну стимуляцію фагоцитуючої функції нейтрофільних гранулоцитів.

Дослідження гострофазових білків в групах експериментальних тварин включало оцінку концентрації С-реактивного білка і ревматоїдного фактору. Проте не були виявлені достовірні зміни концентрації гострофазових білків під дією імунотропних препаратів у групі інтактних тварин і на експериментальній моделі хронічної інтоксикації.

Результати дослідження препаратів "Рузам" і "Міксфактор" *in vitro* та *in vivo* на експериментальних моделях тварин з хронічною інтоксикацією розчином CuSO₄ показали, що вони проявляють позитивний імунотропний ефект. Препарат "Міксфактор" *in vitro* має виражений мітогенний ефект і стимулює індекс відновлення нітросинього тетразолію фагоцитуючими нейтрофілами в спонтанному і стимульованому тесті на моделі хронічної інтоксикації.

Висновки.

1. Експериментальні тварини, яким вводили розчин CuSO₄, можуть бути використані як модель гуморальної сенсibiliзації організму для вивчення десенсибилізуєчої дії імунотропних препаратів. На експериментальній моделі *in vivo* отримані різні ефекти післядії препаратів "Рузам" і "Міксфактор", які виражалися зміною фізіологічної реакції.

2. Під дією сірчаноокислої міді збільшився відсоток бластних клітин порівняно з показниками контрольної групи. Застосування імунотропних препаратів "Рузам" і "Міксфактор" на тлі інтоксикації іонами міді не знижувало високого рівня бласттрансформуючого ефекту. Середні значення бласттрансформації в цих групах відповідали рівню цього показника в групі тварин з хронічною інтоксикацією.

3. Імунотропний препарат "Міксфактор" володів слабким мітогенним ефектом і підвищував кількість бласттрансформованих лімфоцитів у 1,3 рази порівняно з контролем та в 1,65 рази ніж після дії препарату "Рузам".

4. На експериментальній моделі хронічної інтоксикації було виявлено збільшення

концентрації циркулюючих імунних комплексів в 2 рази, зниження в 1,2 рази концентрації ПСММ і зменшення кількості клітин з пошкодженою мембраною в тесті лімфоцитотоксичності. Препарати "Рузам" і "Міксфактор" на тлі інтоксикації іонами міді проявляли виражений імунотропний ефект в гуморальній ланці імунітету. Препарат "Міксфактор" у тварин з хронічною інтоксикацією на тлі сірчанокислої міді достовірно знижував концентрацію ЦІК і ПСММ до контрольних значень, а ступінь лімфоцитотоксичності залишалася високою на рівні контролю.

5. Показано, що досліджувані препарати однотипно впливали на фактори гуморальної

ланки імунітету тварин. Після дії тільки досліджуваних препаратів "Рузам" і "Міксфактор" виявили достовірне позитивне зниження концентрації ЦІК і нормалізацію концентрації ПСММ.

6. Препарат "Міксфактор" *in vitro* проявляв мітогенний ефект і стимулював відновлення нітросинього тетразолію фагоцитуючими нейтрофілами в спонтанному і стимульованому тесті на моделі хронічної інтоксикації.

7. Досліджувані імунотропні препарати не викликали синтезу гострофазових білків (ревматоїдного фактору і С-реактивного білка).

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г. Н. Дранник – 4-е изд., доп. – К: 2010. – 552 с.
2. Коляда Т. И. Адаптационный синдром и иммунитет / Т. И. Коляда, Ю. Л. Волянский, Н. В. Васильев, В. И. Мальцев. – Х.: Основа, 1995. – 268 с.
3. Нестерова И. В. Иммуотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине / И. В. Нестерова, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1. – № 3. – С. 18 – 29.
4. Сепиашвили А. И. Иммуотропные препараты: Классификация, проблемы и перспективы / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 2. – № 1. – С. 39 – 45.
5. Linder M. C. Biochemistry of copper. / Linder M.C. – Plenum Press, New Yourk, 1991. – P. 1 – 13.
6. O'Halloran T.V. Metallochaperones: An Intracellular Shuttle Service for Metal Ions / O'Halloran T.V., Culotta V.C. // J. Biol. Chem. – 2000. – V. 275 (33) – P. 25057 – 25060.
7. Карабанов А. В. Анализ мутаций в гене АТР7В и опыт прямой ДНК-диагностики при гепатолентикулярной дегенерации / А. В. Карабанов, И. В. Овчинников, С. Н. Иллариошкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – № 4. – С. 44 – 47
8. Gerbasi V. A mutation in the АТР7В copper transporter causes reduced dopamine beta-hydroxylase and norepinephrine in mouse adrenal / Gerbasi V., Lutsenko S., Lewis E. J. // Neurochem Res. – 2003. – V. 28 (6). – P. 867 – 873.
9. Машковский М. Д. Лекарственные средства / [М. Д. Машковский]; под ред. Н. А. Литвина. – [16-е изд.]. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
10. Nadon N. L. Exploiting the rodent model for studies on the pharmacology of lifespan extension / N. L. Nadon // Aging cell. – 2006. – V. 5. – P. 9 – 15.
11. Розвиток ідей біоетики у європейському контексті: матеріали ІV Міжнародного симпозиуму з біоетики / упор. С.В. Пустовіт, В.Л. Кулініченко, О.Г. Карагодіна. – Київ: СФЕРА, 2006. – 160 с.
12. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К.: "Здоров'я", 1978. – 160 с.
13. Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина, 1987.
14. Константинова Н. А. Оценка патогенных и непатогенных иммунных комплексов / Н. А. Константинова. – М.: Метод. рекомендации МЗ СССР, 1986. – 128 с.
15. Николайчук В. В. Способ определения «средних молекул» / В. В. Николайчук, В. М. Моин, В. В. Кирковский [и др.] // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13 – 18.
16. Медицинские лабораторные технологии и диагностика / [справочник под ред. А. И. Карпищенко]. – СПб.: Интермедика, 1999. – 656 с.
17. Інструкція по використанню діагностичному латексного для виявлення ревматоїдного фактору в сироватці крові людини методом латексної аглютинації "РФ – латекс-тест" ТОВ НВЛ "Гранум", Харків, державний реєстраційний номер № 7042/2007.
18. Інструкція по використанню діагностичному латексного для виявлення С-реактивного білку в сироватці крові людини методом латексної аглютинації "СРБ – латекс-тест" ТОВ НВЛ "Гранум", Харків, державний реєстраційний номер № 7042/ 2007.
19. Звягинцева О.В. Особенности изменения иммунорезистентности под действием стрессорных факторов у экспериментальных животных различных возрастных групп / О.В. Звягинцева, Е.М. Климова // X Международный симпозиум «Биологические механизмы старения», Харьков, 16 – 19 мая 2012 г. – Харьков. – 2012. – С. 24 – 25.

Отримано: 11 березня 2012 р.

Прийнято до друку: 12 листопада 2012 р.