

3. Юнусова Х.А., Назаров Ш., Бабаджанов Б.Б. Некоторые показатели состояния Т- и В- систем иммунитета при шигеллезной инфекции. Мед. журн. Узбекистана.1985; 3 : 4-7.
4. Акатов А.К., Зуева В.С. Стафилококки. - М.: Медицина.;1983.
5. Бондаренко А.В., Бондаренко Вл.М., Бондаренко В.М. Пути совершенствования этиопатогенетической терапии дисбиозов. Жур. микробиол.1998 ; 5 : 96-101
6. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Б.А. Дисбактериозы - актуальная проблема медицины. Вестник Росс. акад. мед.наук.1997; 3 : 4-7.
7. Йегер Л.Клиническая иммунология и аллергология, М.:Медицина; 1990.
8. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей М.: Медицина; 1991.
9. Чахава О.В., Горская Е.М. Носительство патогенных микроорганизмов как фаза резервации возбудителя в межэпидемическом периоде. Жур. микробиол.1984; 9 : 9-11.
10. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет, М.:Медицина; 1978.
11. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека . Росс. жур. гастр., гепат., колопрок.1998; 1: 61-71.
12. Mancini G., Carbonare A.O., Haremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion. Immunochemistry 1965.; 2 : 235-239
13. Tomasi T.B., Larson L., Challacombe S.Mc., Nobb P.C. Mucosal immunity: the origin and migration patterns of cells in secretory system . J. Allergy Clin. Immunol.1980; 65: 12-15
14. Чередеев А.Н., Пиедра Д.В., Сотолонго К.К. Исследование спонтанных розеткообразующих клеток периферической крови человека. Лаб.дело.1976; 6 : 35-37.
15. Limatibul G. Chore A., Dosch H.M., Gelfand W. Theophylline modulation of E. rosette formation and indicator of T- cell maturation. Clin. and Exp. Immunol. 1978; 33 : 3 : 505.
16. Mendes M.F., Tolnai M.E., Silveira M.P. et al. Technical aspect of the rosette tests used to detect human complement receptors (B) and sheep erythrocyte-binding (T) lymphocytes. J. Immunol. 1973; 3 : 860.
17. Лебедев К.С., Понякина И.Д.Иммунограмма в клинической практике, М.: Медицина; 1990.

В.К. ОКУЛИЧ,
С. А. СЕНЬКОВИЧ,
А.Н. КОСИНЕЦ
Витебский государственный
медицинский университет,
г. Витебск, Беларусь.

УДК: 616.9-089:57.083.3

РОЛЬ ФАКТОРОВ АГРЕССИИ И ИНВАЗИИ МИКРООРГАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ IGG, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Исследованы БАПНА-амидазная, ДНК-азная и амилазная активность иммуноглобулинов, выделенных из сывороток крови хирургических больных с гнойно-воспалительными процессами. Контрольную группу составили лица, перенесшие различные оперативные вмешательства по поводу заболеваний невоспалительной природы, на момент взятия крови находившиеся в постоперационном периоде, протекавшем без гнойно-септических осложнений.

Полученные данные о БАПНА-амидазной, ДНК-азной и амилазной активности иммуноглобулинов, сывороток и микроорганизмов подтверждают модулирующее влияние инфекционного процесса на образование иммуноглобулинов, обладающих

собственной ферментативной активностью, что играет, вероятно, значимую роль в иммунном ответе макроорганизма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хирургическая инфекция, абзимы.

Имунопатология, аллергология, инфектология 2001, 2: 97-103.

THE ROLE OF INVASIVE AND AGGRESSIVE FACTORS IN CATALYTIC IGG GENERATION IN PATIENTS WITH SURGICAL INFECTION

V.K. OKULICH, S.A. SENKOVICH, D.K. NOVIKOV, A.N. KOSINETZ.

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus.

BAPNA-amidase, DNase and amylase activity of IgG received from sera of patients with surgical microbial inflammatory processes was investigated. Control group consisted of patients with non-inflammatory surgical diseases undergone surgical operations. To the investigation all members of control group were in post-operative period without any bacterial complications.

The received data concerning BAPNA-amidase, DNase and amylase activity of immunoglobulins, sera and microorganisms are confirmed the influence of infection process on abzyme formation. It may play the role in immune response of macroorganism to infection.

KEY WORDS: surgical infection, abzyme

Immunopathol., allergol., infectol. 2001, 2: 97-103.

Исследование иммунного ответа при гнойно-воспалительных заболеваниях остается актуальным, так как даже использование современных схем комплексного антимикробного лечения во многих случаях не приводит к быстрому выздоровлению больных. Разработка патогенетической терапии возможна только на основе знания глубоких механизмов взаимодействия микроорганизма с иммунной системой макроорганизма. Многие аспекты иммунного ответа на факторы агрессии и инвазии микроорганизмов остаются малоизученными. Так, обычно не учитывается эффект воздействия условно-патогенной флоры и ее ферментов инвазии и агрессии как на прилежащие к гнойно-септическому очагу здоровые ткани, так и их воздействие на системы организма больного в целом [1].

Приблизительно в середине 80-х годов были выявлены антитела, обладающие собственными ферментными свойствами [2, 3], которые получили название абзимы (от английской аббревиатуры *antibody-enzyme*) или каталитически активные антитела [4]. Один из возможных механизмов образования антител с ферментными свойствами связан с феноменом антиидиотипического взаимодействия [5, 6]. К настоящему времени выделены природные абзимы из сывороток крови больных с различными аутоиммунными процессами, системными заболева-

ниями соединительной ткани, вирусными инфекциями, обладающие протеолитической, эндонуклеазной, гиалуронидазной, пероксидазной, амилазной активностью [7, 8, 9, 10, 11, 3]. Отмечено, что уровень ферментативной активности АТ при иммунизации различными АГ зависит от генетических факторов организма, определяющих каталитический иммунный ответ [12]. Существует мнение, что каталитическая инактивация АГ представляется гораздо более эффективной, чем обычное образование иммунного комплекса [13]. Удалось также получить абзимы, ускоряющие реакции и не имеющие в природных условиях соответствующих ферментов [14].

Абзимы могут оказывать собственное, обусловленное ферментативными свойствами, воздействие как на микро-, так и на макроорганизм и являются маркерами патологического процесса. На сегодняшний день практически доказано участие абзимов в патогенезе системных заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит и т.п.), заболеваний щитовидной железы (диффузный токсический зоб, тиреодит Хашимото) [8, 10, 15]. Возможно, абзимы могут оказывать и положительное влияние на течение инфекционного процесса, инактивируя микроорганизм, факторы его агрессии и инвазии и изменяя среду его обитания.

Цель работы

Изучить роль факторов агрессии и инвазии условно-патогенных микроорганизмов в формировании ферментативной активности IgG, выделенных от больных с хирургической инфекцией.

Материалы и методы. Кровь забиралась натощак с 8 до 9 часов утра, центрифугировалась со скоростью 2000 об/мин в течение 10 минут, сыворотка отбиралась, замораживалась в жидком азоте и хранилась при -25°C .

Выделение иммуноглобулинов из сывороток больных осуществлялась в несколько этапов. Первый этап - осаждение сыворотки крови 0,7% раствором риванола, обработка надосадка активированным углем [16]. Затем проводили аффинную хроматографию полученного материала на агарозе, конъюгированной с протеином А золотистого стафилококка. Хроматографическую колонку последовательно отмывали 0,01 М фосфатным буферным раствором pH 7,4, содержащим 1% раствор твин 20 и 0,01 М фосфатным буферным раствором с pH 7,4 без детергента до исчезновения белка в элюенте. Элюцию связавшихся с конъюгированным протеином А IgG вели 0,1 М глицин-HCl буфером, pH 2,8, которую контролировали по выходу белка с помощью метода Бредфорда [17, 18]. Полученные Ig концентрировали и дополнительно очищали - переосаждением в 40% растворе сульфата аммония, растворяли в минимальном объеме дистиллированной воды и проводили диализ против 2,5 л 0,9% NaCl минимум четыре раза. Препарат Ig для исследований содержал только IgG подклассов 1, 2 и 4. До проведения анализов образцы Ig замораживали в жидком азоте с последующим хранением в нем или при -25°C в холодильнике.

Контроль чистоты Ig проводили с помощью электрофореза в 10% и градиентном 4-20% полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях, а гель окрашивали Кумасси R250 или нитратом серебра [19].

Определение БАПНА-амидазной активности сывороток проводили по методу Эрлангера в нашей модификации [1, 20].

Для определения ДНК-азной активности фракции IgG сыворотки крови в качестве субстрата использовали дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК, Sigma). Активность фракции IgG

определяли по уменьшению образования сгустка ДНК [21].

Амилазная активность сывороток и IgG определялась по модифицированному нами методу [1, 22].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере модели IBM PC AT/586, используя пакеты прикладных программ.

Результаты и обсуждение.

Нами была изучена БАПНА-амидазная, ДНК-азная и амилазная активность иммуноглобулинов G (подклассов 1, 2, 4), выделенных из крови людей с различной хирургической патологией, и соответствующих им сывороток. Все обследованные были разделены на 3 группы: первую (I) составили лица, страдающие хроническим остеомиелитом (травматического и гематогенного происхождения), во вторую (II) вошли больные с острыми гнойно-воспалительными процессами (панариции, абсцессы, флегмоны различной локализации и т. п.). Третью (III), контрольную, группу составили лица, перенесшие хирургическое вмешательство (грыжесечения, тиреоидэктомии, операции по поводу желчно-каменной болезни и т. д.), и находившиеся на момент забора крови в постоперационном периоде, протекавшем без гнойно-септических осложнений.

Получены следующие результаты.

Средний уровень БАПНА-амидазной активности иммуноглобулинов в группе больных хроническим остеомиелитом достоверно превышал уровень БАПНА-амидазной активности иммуноглобулинов контрольной группы (соответственно $0,385 \pm 0,072$ пкат и $0,154 \pm 0,03$ пкат, $P < 0,006$). Уровень БАПНА-амидазной активности антител среди лиц с различными острыми гнойно-септическими процессами также был достоверно выше, чем среди хирургических больных без гнойно-воспалительных осложнений ($0,416 \pm 0,082$ пкат, $P < 0,02$). Достоверных отличий в средних уровнях активности для групп больных с острыми и хроническими гнойными процессами обнаружено не было ($P > 0,05$). Кроме того, в опытных группах встречались лица с уровнем БАПНА-амидазной активности иммуноглобулинов, превышавшим средний уровень активности контрольной группы не менее чем на 3 среднеквадратичных отклонения – 6 из 34 обследованных в группе больных хроническим остеомиелитом (17,6%) и 6 из 47 обследованных в группе боль-

ных с острыми гнойными процессами (12,8%) (см. табл. 1).

Уровень БАПНА-амидазной активности сывороток в группе больных с острыми гнойно-воспалительными процессами был достоверно ниже, чем в контрольной группе “чистых” хирургических больных (см. табл. 1). Между остальными группами достоверных отличий в средних уровнях БАПНА-амидазной активности сывороток выявлено не было (см. табл. 1).

При исследовании ДНК-азной активности в контрольную группу не включались больные с патологией щитовидной железы, так как в литературе имеются сведения о высоком уровне этого вида абзимной активности среди лиц с поражением щитовидной железы [15], что подтверждается и нашими исследованиями. Нами обнаружено, что средний

уровень ДНК-азной активности иммуноглобулинов в группе больных хроническим остеомиелитом был достоверно выше, чем в остальных исследованных группах (см. табл. 2). При исследовании частоты встречаемости лиц с достоверно положительной ДНК-азной активностью, т. е. такой активностью, уровень которой достоверно превышает уровень спонтанного распада субстрата в контрольных пробах, было выявлено, что в группе больных с хроническими гнойными процессами она была достоверно выше, чем в других группах. Между остальными группами достоверных отличий по этому показателю выявлено не было (см. табл. 2).

При сравнении среднего уровня амилазной активности иммуноглобулинов и сывороток достоверных отличий между исследуемыми группами выявлено не было (см. табл. 3).

Таблица 1

Результаты исследования БАПНА-амидазной активности сывороток и иммуноглобулинов больных с хирургической патологией

БАПНА-амидазная активность (шкат)	I	II	III	Достоверность
Сыворотки	1,162±0,145 (n=27)	0,732±0,174 (n=16)	1,414±0,132 (n=36)	P _{I-II} >0,05 P _{I-III} >0,05 P _{II-III} <0,02
Иммуногло-булины	0,385±0,072 (n=34)	0,416±0,082 (n=47)	0,154±0,03 (n=31)	P _{I-II} >0,05 P _{I-III} <0,006 P _{II-III} <0,02
Частота лиц с повышенным уровнем активности Ig G	6 из 34 (17,6%)	6 из 47 (12,8%)	0 из 31 (0%)	P _{I-II} >0,05 P _{I-III} <0,01 P _{II-III} <0,05

Таблица 2

ДНК-азная активность Ig больных с хирургической патологией

ДНК-азная активность (УЕ)	I	II	III	Достоверность
Средний уровень активности	28,29±4,22 УЕ (n=31)	17,98±2,45 УЕ (n=54)	15,09±2,59 УЕ (n=31)	P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ >0,05
Частота лиц с достоверно положительной активностью	17 из 31 (54,8%)	16 из 54 (29,6%)	7 из 31 (22,6%)	P ₁₋₃ <0,01 P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ >0,05

Таблица 3

Результаты исследования амилазной активности сывороток и Ig больных с хирургической патологией

Амилазная активность (УЕ)	I	II	III	Достоверность
Сыворотки	208,74±0,18 (n=23)	261,56±25,27 (n=16)	237,65±19,82 (n=34)	P>0,05
Иммуно-глобулины	1,43±0,18 (n=36)	2,21±0,73 (n=21)	1,94±0,25 (n=33)	P>0,05

Значимой корреляционной зависимости между уровнями БАПНА-амидазной активности Ig и соответствующих им сывороток не наблюдалось. Также не выявлено существенной корреляции между уровнями амилазной активности IgG и соответствующих сывороток. Не наблюдалось значимой корреляции и между уровнями БАПНА-амидазной, ДНК-азной и амилазной активности иммуноглобулинов и сывороток.

При сравнении амилазной активности у больных с гнойными процессами, у которых из гнойного очага были выделены различные виды микроорганизмов, не прослеживалось четкой зависимости между видом микроорганизма и уровнем амилазной активности Ig больных.

При исследовании БАПНА-амидазной активности IgG было выявлено, что активность IgG, выделенных от больных, у которых из раневого отделяемого высевались грамотрицательные палочки (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*), была выше, чем у IgG, выделенных от больных, у которых высевались грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus epidermidis*), но это отличие было недостоверным (см. табл. 4).

При исследовании микроорганизмов высокий уровень БАПНА-амидазной активности был выявлен у 100% штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. У *Proteus mirabilis* обладали высокой активностью

90% штаммов. У *Proteus vulgaris* обнаруживали активность в 100% случаев. Среди штаммов *Escherichia coli* активность высокой степени выявлена у 60,87%. Среди штаммов *Acinetobacter baumannii* активность высокой степени не обнаружена. Из 9 исследованных штаммов рода *Enterobacter* высокая активность обнаружена у 11,1%. Также расщепляла БАПНА *Klebsiella pneumoniae* – 100% (4 штамма - 0,705±0,194 пкат), *Klebsiella oxytoca* – 50% (2 штамма - 0,782±0,501). В то же время 100% штаммов *Staphylococcus aureus* активностью не обладали. Микроорганизмы видов *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Morganella morganii*, (1 штамм) БАПНА-амидазной активностью не обладали (см. табл. 5).

При исследовании зависимости уровня ДНК-азной активности иммуноглобулинов от вида микроорганизмов, выделенных от больных, оказалось, что средний уровень активности у лиц, от которых высевался золотистый стафилококк (ДНК-азная активность видовой признак), был выше, чем у больных, от которых высевалась микрофлора, не обладавшая ДНК-азной активностью, но это отличие было недостоверным (соответственно 24,5±3,85 УЕ, n=17 и 13,73±5,33 УЕ, n=15). В группе лиц, от которых был высеян золотистый стафилококк, частота встречаемости больных с достоверно повышенным уровнем ДНК-азной активности иммуно-

Таблица 4

Зависимость уровня БАПНА-амидазной активности Ig от вида микрофлоры, выделенной от больного

Микрофлора, выделенная от больных	Средний уровень БАПНА-амидазной активности Ig (пкат)	Достоверность
Грамотрицательные палочки	0,42±0,078 (n=19)	P>0,05
Грамположительные кокки	0,283±0,057 (n=12)	

Таблица 5

Результаты исследования БАПНА-амидазной активности микроорганизмов

Вид микроорганизма		Количество исследованных штаммов	% высоко активных (>1 пкат)	Средний уровень активности (пкат)
Грамм-отрицательные палочки	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31	31 (100%)	2,631±0,16
	<i>Escherichia coli</i>	23	14 (60,87%)	1,27±0,17
	<i>Proteus mirabilis</i>	20	18 (90%)	3,02±0,31
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	0 (0%)	0,447±0,11
	<i>Enterobacter spp.</i>	9	1 (11,1%)	0,617±0,402
	<i>Proteus vulgaris</i>	5	5 (100%)	1,88±0,33
	Всего	94	79 (84,04%)	2,13±0,14
Грамм-положительные кокки	<i>Staphylococcus aureus</i>	26	0 (0%)	0
	<i>Staphylococcus capitis et epidermidis</i>	9	0 (0%)	0
	Всего	35	0 (0%)	0

Зависимость уровня ДНК-азной активности Ig от вида микроорганизмов, вызвавшей патологический процесс.

Микрофлора, выделенная от больного	Средний уровень ДНК-азной активности	Частота лиц с достоверно положительной ДНК-азной активностью
<i>S. aureus</i>	24,5±3,85 УЕ (n=17)	10 из 17 (58,82%)
Микроорганизмы без ДНК-азной активности	13,73±5,33 УЕ (n=15)	3 из 15 (20%)
Достоверность	P>0,05	P<0,05

глобулинов была достоверно выше, чем у больных, от которых высевались микроорганизмы, не обладающие ДНК-азной активностью (соответственно 58,82%; 10 из 17 и 20%; 3 из 15, P<0,05).

Заключение

Основной целью нашей работы явилось исследование образования абзимов в ответ на ферменты агрессии и инвазии микроорганизмов, вызвавших инфекционный процесс. Гнойно-воспалительные процессы при хирургической инфекции протекают, как правило, очень интенсивно с поступлением в организм больного большого количества ферментов и других продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Вследствие этого, в соответствии с теорией идиотип-антиидиотипического взаимодействия можно ожидать выработки большого количества антител с ферментными свойствами.

В результате проведенных нами исследований было установлено, что у лиц с инфекционным процессом наблюдается повышенный уровень иммуноглобулинов с ферментативными свойствами. Этот факт подтверждает предположение о том, что длительное антигенное воздействие микробными ферментами стимулирует образование иммуноглобулинов с ферментными свойствами. Полученные данные свидетельствующие о зависимости уровня абзимной активности от вида микроорганизма, вызвавшего патологический процесс и наличия у него определенных видов ферментной активности, указывают на то, что образование антител с ферментными свойствами, связанное с инфекционным процессом, протекает по антиидиотипическому механизму.

Выявленная нами явная зависимость уровня ДНК-азной активности Ig от вида микроорганизма, вызвавшего патологический процесс, полностью согласуется с идиотип-антиидиотипической гипотезой образования абзимов, т. к. этот вид активности

встречается почти у всех штаммов золотистого стафилококка и у большинства грамотрицательных палочек и почти не встречается у прочей кокковой микрофлоры. Отсутствие четкой связи уровня БАПНА-амидазной активности Ig с видом микроорганизма, высеянного из патологического очага, можно объяснить широким распространением протеолитической активности у микроорганизмов, в том числе и сапрофитной флоры.

Повышенный уровень абзимной активности является косвенным признаком увеличения синтеза антиидиотипических антител вообще (антигенная стимуляция микробными ферментами постоянно происходит и у здоровых лиц за счет проникновения через барьеры и разрушения сапрофитной микрофлоры). Учитывая, что по главенствующим сейчас представлениям данные антитела оказывают в большей степени супрессорное действие на синтез антител 1^{-го} порядка и иммунных Т-лимфоцитов, можно предполагать, что у лиц с распространенными гнойно-септическими заболеваниями имеются нарушения в регуляции клеточного и гуморального иммунитета, что, возможно, и явилось собственно причиной возникновения гнойного процесса, а возникшее параллельно повышение уровня ферментной активности антител явилось как бы лишь маркером возникшего сбоя в системе иммунитета.

По результатам нашей работы можно сделать следующие **выводы**:

1. У больных хирургического профиля с гнойно-воспалительными процессами наблюдается повышенный уровень ДНК-азной и БАПНА-амидазной активности иммуноглобулинов.

2. Частота встречаемости больных с достоверно положительной ДНК-азной активностью иммуноглобулинов была достоверно выше в группе лиц, патологический процесс у которых был вызван золотистым стафилококком (наличие ДНК-азной ак-

тивности является его видовым признаком), что свидетельствует о зависимости уровня абзимной активности от вида микроорганизма, вызвавшего воспалительный процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Окулич В.К., Косинец А.Н., Москалев К.В., Сенькович С. А. Ферментная активность IgG у больных хирургической инфекцией. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 1999; №1: 111-4.
2. Щуров Д. В. Каталитические антитела (обзор). Молекулярная биология 1997; 1: 5-15
3. Shuster A.M., Gololobov G.V., Kvashuk O.A. DNA hydrolyzing autoantibodies. Science 1992; 256: 665-7.
4. Leatherbarrow R.J. Designer catalytic antibodies. Nature 1989; 338: 206-7.
5. Иммунология. Под ред У. Пола. М.; 1988: 2.
6. Monroe J.G., Green M.I. Anti-idiotypic antibodies and disease. Immunol. Invest 1986; 15: 263-86.
7. Азаренок К.С., Генералов И.И., Доценко Э.А. Иммуноглобулины класса G с гиалуронидазной активностью и возможные механизмы их образования. Иммунология 1989; 2: 15-17.
8. Барановский А.Г., Матушин В.Г., Власов А.В. и др. ДНК- и РНК-гидролизующие антитела из крови пациентов с различными формами вирусных гепатитов. Биохимия 1997; 12: 1358-66.
9. Генералов И.И., Шур И.И., Железняк Н.В. ДНК-азная активность иммуноглобулинов. Реферативный журнал. Иммунология. Аллергология. Деп. в ВИНТИ 14.07.92, №2290: В92.
10. Жильцов И.В., Генералов И.И., Доценко М.Л. Ферментативная активность препаратов IgG у больных вирусными гепатитами. Проблемы современной медицины и фармации. Витебск; 1998; 1: 109.
11. Paul S. Natural catalytic antibodies. Mol.Biotechnol 1996; 5: 197-207.
12. Stephens D.B., Thomas R.E., Stanton J.F., Iverson B.L. Polyclonal antibody catalytic variability. Biochem J. 1998; 332: 127-34. .
13. Sun M., Gao Q.S., Li L. Proteolytic activity of an antibody light chain. J. Immunol. - 1994; 153: 5121-6.
14. Schultz P.G., Lerner R.A. Science 1995; 269: 1835.
15. Сидорская Е.В. Определение ДНК-азной активности иммуноглобулинов G как критерий иммунологической диагностики заболеваний щитовидной железы. Фундаментальные и клинические аспекты медицины и фармации. Тезисы докладов Студенческая медицинская наука XXI века; 1999; 91.
16. Иммунологические методы: Пер. с нем. Под ред. Г. Фримеля. М.: 1987
17. Шишкин С.С. Использование связывания красителей для количественного определения содержания белка в растворах (обзор). Вопросы медхимии 1982; 5: 134-41.
18. Erlanger B.F., Kokowsky N., Cohen W. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin. Arch. Biochem. Biophys 1961; 95: 271-6.
19. Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот. Электрофорез и ультрацентрифугирование (практическое пособие). М.; 1981.
20. Москалев К.В., Конорев М.Р., Азаренок К.С. Гидролиз бензоиларгинин-р-нитроанилида поликлональными антителами Реферативный журнал. Иммунология. Аллергология 1990; 12: 44.
21. Пат.1066 РБ, МСІ С12Q 1/34, С12N 9/22. Способ определения ДНК-азной активности. / Конорев М.Р., Азаренок К.С., Генералов И.И., Голубева А.Г. (РБ). № 243 А; 06.04.93.; опубл. 14.08.96.
22. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии.- Беларусь; 1982.