



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **60891** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/68 (2006.01)**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ**  
**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НАСЛІДКІВ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА ІШЕМІЧНИМ ТИПОМ**

1

2

(21) u201100608

(22) 19.01.2011

(24) 25.06.2011

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) БИЧКОВА НІНА ГРИГОРІВНА, ГИЧКА СЕРГІЙ ГРИГОРОВИЧ, СЕРЕДА ПЕТРО ІВАНОВИЧ, ПРИСЯЖНЮК АЛЛА ПЕТРІВНА, ПЕТРИЧЕНКО ВАДИМ ГЕННАДІЙОВИЧ, ДУПЛЯК ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб оцінки ефективності лікування наслідків перенесеного гострого порушення мозкового

кровообігу за ішемічним типом, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові до та після лікування визначають концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) великого, середнього та малого розмірів на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм, отримані результати виражають в умовних одиницях як різницю концентрацій ЦІК в досліді та контролі і при збільшенні концентрації ЦІК великого розміру та зменшенні рівня ЦІК середнього та малого розмірів оцінюють ефективність лікування наслідків перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом.

Корисна модель належить до медицини, зокрема до терапії та неврології, і призначена для оцінки ефективності лікування наслідків перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом.

Цереброваскулярні розлади (ЦВР) являють собою найбільш розповсюджену патологію, яка займає третє місце в структурі загальної смертності після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Значну частину серед ЦВР займають мозкові інсульти, щорічно вражаючи від 5,6 до 7,0 млн. та забираючи життя 4,6 млн. людей на планеті. Також актуальна ця проблема і в Україні, де щорічно фіксується 110-130 тисяч інсультів з їх негативними наслідками, що призводить до професійної, соціальної та побутової дезадаптації населення [1-6].

За даними головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Неврологія» Т. Міщенко на цереброваскулярні захворювання страждає понад 3 млн. українців, лише у 2009 році було зареєстровано 105836 випадків ГПМК, причому за останні 5 років третину від загальної кількості пацієнтів із ГПМК становлять особи молодше 50 років. Внаслідок перенесеного мозкового інсульту щорічно гине до 40 тис. жителів країни, 29 тис. - стають інвалідами, з них 20 тис. - працездат-

ного віку. Економічні витрати на лікування інсультів в Європі складають 20 млрд. євро на рік [7].

Саме тому для запобігання зниження захворюваності на серцево-судинні та судинно-мозкові хвороби, інвалідності та смертності від їх ускладнень, поліпшення епідеміологічної ситуації з цереброваскулярними захворюваннями в Україні затверджена постановою Кабінету Міністрів України Державна програма запобігання та лікування серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань на 2006-2010 рр.

Дослідженнями останнього часу встановлено складний інтегральний зв'язок між морфофункціональними елементами нервової, ендокринної та імунної систем, про що свідчить наявність спільних рецепторів до лімфокінів, нейропептидів, нейромодуляторів на плазматичних мембранах клітин нервової та імунної систем організму. Показано, що нейроімунні зв'язки при різних захворюваннях нервової системи можуть змінюватись і, тим самим, призводити до порушень функції імунної системи, розвитку аутоімунних реакцій до антигенів мозку і, таким чином, впливати на розвиток ішемічного інсульту.

Однією з причин тяжкого перебігу наслідків мозкового інсульту є порушення стану імунної системи, які характеризуються підвищеним рівнем

(19) **UA** (11) **60891** (13) **U**

прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП- $\alpha$ , С-реактивний протеїн (СРП), та протизапального ІЛ-4, підвищеним рівнем молекул адгезії, які впливають на стан мікроциркуляції, периферичну та каротидну гемодинаміку, сприяють погіршенню перебігу та виникненню ускладнень з розвитком вторинної імунної недостатності, яка супроводжується дисбалансом імунорегуляторних субпопуляцій зі зниженням співвідношення CD4+/CD8+ клітин у міру поглиблення імунних порушень, зниженням вмісту натуральних кілерних клітин та наявним В-лімфоцитозом. Порушення поглинальної та переварюючої функції нейтрофілів за нашими даними сприяє підвищеному утворенню ЦІК та порушенню їх елімінації. Останні в залежності від їх розміру та активності фагоцитарної системи пацієнта можуть або знаходитись в циркуляції, або фіксуватись у тканинах ендотелію судин, а при приєднанні до антитіл (Ig M та Ig G), що входять до складу ЦІК, компонента, викликати його активацію і, таким чином, сприяти запуску пошкоджуючого патологічного процесу, активність якого значно зростає при порушенні елімінації ЦІК із організму в результаті зниження фагоцитарної активності нейтрофілів та блокування патогенними ЦІК CD2 та CD3 рецепторів на Т-лімфоцитах.

Найбільшу пошкоджуючу дію виявляють патогенні ЦІК середнього (середньомолекулярні з константою седиментації 11-19S) та малого (дрібномолекулярні з константою седиментації < 11S) розміру, які утворюються при надлишку антигену та характеризуються тривалою циркуляцією та високою комплементактивуючою здатністю [8].

Існуючі на даний час способи діагностики не можуть повною мірою достовірно оцінити ефективність лікування наслідків ішемічного інсульту.

Так відомий спосіб застосування препарату Гліцисед (Гліцин) в системі реабілітації хворих, що перенесли ішемічний інсульт, який включає клініко-неврологічний огляд хворих, оцінку рівня активності хворих за шкалою Бартеля, загальноклінічні дослідження крові, сечі, біохімічне дослідження крові, ультразвукову доплерографію судин голови та шиї, аналіз біоелектричної активності головного мозку та нейропсихологічне обстеження [9]. Застосування Гліциседу (Гліцину) було обґрунтоване позитивним його впливом на метаболічні процеси в ЦНС у хворих на ішемічний інсульт в гострому періоді, його здатністю зв'язувати низькомолекулярні токсичні продукти (альдегіди, кетони), що утворюються в зоні ішемії, виявляти антистресовий та ноотропний ефекти, знижувати летальність та зменшувати функціональний дефект [10,11].

Даний спосіб дозволяє оцінити клінічну ефективність курсового застосування препарату Гліцисед, яка полягає в покращенні психоемоціональної сфери, біоелектричної активності головного мозку та церебральної гемодинаміки обстежених хворих, що перенесли ішемічний інсульт.

Проте даний спосіб надзвичайно об'ємний, тривалий за часом і дозволяє оцінити лише комплекс клінічних параметрів, серед яких виділити один, основний та інформативний, не можливо.

Відомий спосіб оцінки ролі Флогензиму в обмеженні після ішемічного запалення, вибраний як прототип, що передбачає дослідження крові [12], а саме визначення рівня ІЛ-6 в гострому періоді інфаркту мозку доведено клінічну ефективність препарату.

Проте даний спосіб дозволяє оцінити лише один показник імунного статусу (рівень ІЛ-6) в гострому періоді ішемічного інсульту, даний спосіб є надзвичайно витратним, оскільки набір для визначення одного цитокіна коштує від 3400 гривень, подруге - займає тривалий час, в зв'язку з тим, що один набір для визначення кожного цитокіну розрахований на проведення дослідження у 90 хворих, що передбачає збирання сироваток крові у даної кількості пацієнтів протягом тривалого часу.

Задача, яку вирішує корисна модель, полягає у створенні способу оцінки ефективності лікування наслідків перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, який би був точним, інформативним, більш простим у виконанні, швидким у плані проведення дослідження, не потребував значних коштів на реактиви та дозволить отримати достовірні дані.

Технічний результат, що досягається корисною моделлю у запропонованому способі, на відміну від прототипу полягає у дослідженні в сироватці крові кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різного молекулярного розміру із визначенням вмісту найбільш патогенних ЦІК середнього та малого розмірів, які мають значення в перебігу наслідків інсульту.

Даний спосіб дозволить чітко оцінити ефективність лікування наслідків перенесеного ГПМК за ішемічним типом, є точним, інформативним, більш простим у виконанні, швидким у плані проведення дослідження, не потребує значних коштів на реактиви та дозволить отримати достовірні дані, які сприяють адекватній та достовірній оцінці тяжкості патології, вчасно призначити хворому необхідний курс лікування, враховуючи ступінь тяжкості захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який передбачає дослідження крові, згідно з корисною моделлю, що в сироватці крові до та після лікування визначають концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) великого, середнього та малого розмірів на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм, отримані результати виражають в умовних одиницях як різницю концентрацій ЦІК в досліді та контролі і при збільшенні концентрації ЦІК великого розміру та зменшенні рівня ЦІК середнього та малого розмірів оцінюють ефективність лікування наслідків перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом.

Відмінною особливістю способу, що заявляється, є використання як маркера ефективності лікування захворювання концентрації циркулюючих імунних комплексів з різною молекулярною масою, які мають патогенетичне значення в перебігу ГПМК за ішемічним типом, і при зниженні вмісту патогенних середньо- та дрібномолекулярних та при зростанні концентрації фізіологічних вели-

комолекулярних свідчить про ефективність проведеного лікування.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Для проведення дослідження у хворого беруть кров (венозну або капілярну) в кількості 2 мл. Кров центрифугують при 1500 об/хв. протягом 10 хвилин і після цього - знімають сироватку крові. Досліджувану сироватку розливають в 1, 2, 3 та 4 пробірки, як зображено на схемі. Для дослідження готують боратний буфер з рН=8,4; для чого до

55 мл 1,24% розчину борної кислоти додають 45 мл 1,9% розчину бури і доводять об'єм до 1 л. На основі боратного буфера готують 2,5%, 3,75% та 7,0% розчини поліетиленгліколю (ПЕГ) - 6000. За допомогою 2,5% розчину ПЕГ визначають концентрацію великомолекулярних ЦІК, 3,75% - середньомолекулярних, 7,0% - дрібномолекулярних. Після приготування розчинів їх послідовно додають до сироватки крові в кількості, як зображено на схемі [13].

Схема постановки:

I пробірка	II пробірка	III пробірка	IV пробірка
Контроль	Дослідні		
0,1 мл сироватки + 2,9 мл боратного буфера	0,1 мл сироватки + 0,2 мл боратного буфера + 2,7 мл ПЕГ 2,5% розчину	0,1 мл сироватки + 0,2 мл боратного буфера + 2,7 мл ПЕГ 3,75% розчину	0,1 мл сироватки + 0,2 мл боратного буфера + 2,7 мл ПЕГ 7,0% розчину

Після внесення до пробірок всіх інгредієнтів вміст перемішати. Проби інкубують 1 годину при кімнатній температурі, після чого проводять визначення концентрації ЦІК на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм у кюветі  $1 \times 1 \text{ см}^3$  за оптичною густиною відповідних зразків. Отриманий на спектрофотометрі результат відповідає концентрації ЦІК в одиницях екстинкції, а після його множення на тисячу - отримували кількість ЦІК в умовних одиницях в 100 мл сироватки крові за формулою:

$$\text{ЦІК} = (E_1 - E_0) \times 1000, \text{ де}$$

$E_1$  - дослід,  $E_0$  - контроль.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Microsoft XP "Excel".

По запропонованому способу було обстежено 127 хворих, які перенесли ГПМК за ішемічним типом, і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способом-прототипом. Контрольну групу склали 30 здорових осіб, співставляваних за віком та статтю. Обстежені хворі із наслідками перенесеного ГПМК за ішемічним типом були розподілені на 4 підгрупи за ступенем неврологічних порушень. Так, ступінь F1 передбачає відсутність неврологічних розладів, F2 - наявність легких неврологічних розладів, F3 - помірних та F4 - виражених порушень неврологічного статусу. Всі обстежені хворі отримували лікування згідно Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ішемічний інсульт (Наказ МОЗ України від 17.08.2007 №487). Додаткова терапія включала антигіпертензивні препарати та статини.

Всі хворі були розподілені на 2 групи - традиційну базисну терапію одержували 54 хворих; 73 хворим додатково до базисної терапії призначали препарат Екстра Ербісол згідно інструкції виробника та враховуючи його властивості по 2,0 мл внутрішньом'язево протягом 20 діб. Препарат Екстра

Ербісол затверджений Наказом МОЗ України від 18.08.2006 №573, реєстраційне посвідчення №UA / 5036 /01/01.

Екстра Ербісол - комплекс природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормонального походження, містить глікопептиди, нуклеотиди, амінокислоти в ізотонічному розчині NaCl.

Фармакологічна ефективність препарату обумовлена вмістом в ньому низькомолекулярних біологічно активних пептидів, які сприяють прискоренню відновлення ушкоджених та знищенню аномальних клітин і тканин. Основний імуномодуючий ефект препарату проявляється через дію на макрофагальну ланку імунної системи, яка, перш за все, відповідає за репарацію пошкоджених клітин та відновлення їх функціональної активності, а завдяки імунокоригуючій дії сприяє нормалізації показників імунного статусу, гальмує процеси перекисного окиснення ліпідів, має мембрано-стабілізуючий ефект на рівні плазматичних мембран, нормалізує баланс про- та протизапальних цитокінів, що визначає його високу терапевтичну ефективність та доцільність застосування при лікуванні як гострих, так і хронічних захворювань, в тому числі ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарду, інсульті, церебральному атеросклерозі, неврологічних порушеннях, пов'язаних із розладом мозкового кровообігу після перенесеного інсульту, при яких він сприяє заміщенню загинувших клітин здоровими і, таким чином, зменшує ступінь тяжкості захворювання.

Результати досліджень по динаміці концентрації ЦІК різного молекулярного розміру у хворих з наслідками перенесеного ГПМК за ішемічним типом залежно від ступеня неврологічних розладів до та після проведеного лікування на фоні базисної терапії із додатковим включенням препарату Екстра Ербісол та лише базисної терапії наведено в таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Динаміка рівня ЦІК різного молекулярного розміру у хворих після перенесеного ГПМК за ішемічним типом залежно від ступеня неврологічних розладів на фоні лікування препаратом Екстра Ербісол ( $M \pm m$ )

Досліджувані параметри	Хворі із ступенем F1 (n=13)	Хворі із ступенем F2 (n=24)	Хворі із ступенем F3 (n=20)	Хворі із ступенем F4 (n=16)	Контрольна група (n=30)
ЦІК великого розміру, ум. од	$35,69 \pm 0,82^*$ $50,93 \pm 1,26^{**}$	$29,15 \pm 0,73^*$ $45,72 \pm 1,14^{**}$	$21,48 \pm 0,53^*$ $39,79 \pm 0,95^{***}$	$16,21 \pm 0,41^*$ $32,86 \pm 0,79^{***}$	$51,70 \pm 3,17$
ЦІК середнього розміру, ум. од	$46,28 \pm 1,15^*$ $32,67 \pm 0,81^{**}$	$57,39 \pm 1,42^*$ $39,47 \pm 0,98^{**}$	$79,46 \pm 1,95^*$ $51,24 \pm 1,28^{***}$	$94,18 \pm 2,35^*$ $60,29 \pm 1,51^{***}$	$34,54 \pm 2,02$
ЦІК малого розміру, ум. од	$20,97 \pm 0,52^*$ $9,78 \pm 0,24^{**}$	$39,15 \pm 0,97^*$ $17,84 \pm 0,43^{***}$	$49,85 \pm 1,24^*$ $23,19 \pm 0,57^{***}$	$59,43 \pm 1,45^*$ $28,31 \pm 0,70^{***}$	$10,94 \pm 1,13$

Примітка: в чисельнику - концентрація ЦІК до лікування препаратом Екстра Ербісол; в знаменнику - після лікування;

\* -  $p < 0,05$  - достовірність різниці показників відносно даних здорових осіб;

\*\* -  $p < 0,05$  - достовірність різниці показників до та після лікування;

n - кількість обстежених хворих.

Таблиця 2

Концентрація ЦІК різного молекулярного розміру у хворих із наслідками перенесеного ГПМК за ішемічним типом залежно від ступеня неврологічних розладів на фоні застосування традиційної терапії ( $M \pm m$ )

Досліджувані параметри	Хворі із ступенем F1 (n=9)	Хворі із ступенем F2 (n=15)	Хворі із ступенем F3 (n=18)	Хворі із ступенем F4 (n=12)	Контрольна група (n=30)
ЦІК великого розміру, ум. од	$36,24 \pm 0,91^*$ $37,85 \pm 0,92^*$	$30,07 \pm 0,75^*$ $31,56 \pm 0,74^*$	$20,96 \pm 0,52^*$ $21,53 \pm 0,54^*$	$15,67 \pm 0,39^*$ $16,58 \pm 0,41^*$	$51,70 \pm 3,17$
ЦІК середнього розміру, ум. од	$45,83 \pm 1,14^*$ $44,13 \pm 1,12^*$	$57,92 \pm 1,45^*$ $56,23 \pm 1,43^*$	$77,91 \pm 1,95^*$ $75,42 \pm 1,94^*$	$92,76 \pm 2,32^*$ $90,54 \pm 2,29^*$	$34,54 \pm 2,02$
ЦІК малого розміру, ум. од	$21,15 \pm 0,53^*$ $20,84 \pm 0,52^*$	$38,64 \pm 0,97^*$ $36,20 \pm 0,93^*$	$50,16 \pm 1,25^*$ $48,72 \pm 1,21^*$	$58,98 \pm 1,47^*$ $55,43 \pm 1,41^*$	$10,94 \pm 1,13$

Примітка: в чисельнику - концентрація ЦІК до лікування; в знаменнику - після лікування;

\* -  $p < 0,05$  - достовірність різниці показників відносно даних здорових осіб;

\*\* -  $p < 0,05$  - достовірність різниці показників до та після лікування;

n - кількість обстежених хворих.

Отримані результати дослідження концентрації ЦІК різного молекулярного розміру до лікування співпали зі ступенем тяжкості наслідків ГПМК, коли зростання тяжкості захворювання від F1 ступеня до F4 супроводжувалося підвищенням рівня патогенних ЦІК середнього та малого розмірів та достовірним зниженням концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру. Проте додаткове включення до базисної терапії препарату Екстра Ербісол (табл.1) сприяло достовірному підвищенню концентрації фізіологічних великомолекулярних ЦІК при зниженні рівня патогенних середньо- та дрібномолекулярних. Необхідно зазначити, що відновлення нормального балансу фізіологічних та патогенних ЦІК відбулося на фоні застосування Екстра Ербісолу в кожній підгрупі хворих, незалежно від ступеня неврологічних розладів. Підвищення концентрації ЦІК великого розміру в групі хворих з F1 ступенем склало 42,7%, F2 - 56,84%, F3 - 85,24%,

а F4 - 202,71%. Аналогічно в даних підгрупах спостерігалось зниження концентрації патогенних середньо- та дрібномолекулярних ЦІК відповідно: середньомолекулярних - на 29,41%; 31,22%; 35,51% та 35,98%; дрібномолекулярних - відповідно на 53,36%; 54,43%; 53,48% та 47,64%.

Отримані результати співпали із покращенням клінічного стану хворих, в результаті чого зменшилась кількість хворих із тяжким ступенем неврологічних розладів - F3 та F4.

У групі хворих із наслідками перенесеного ГПМК за ішемічним типом, що отримували лише базисну терапію (табл. 2), після проведеного лікування відновлення нормального балансу фізіологічних та патогенних ЦІК не відбулося.

Таким чином, запропонований нами спосіб оцінки ефективності лікування наслідків перенесеного ГПМК за ішемічним типом за допомогою визначення концентрації ЦІК різного молекулярного

розміру в динаміці лікування дозволяє оцінити стан організму хворого, а також результат лікування.

Перевагою запропонованого способу є те, що він є точним, інформативним, більш простим у виконанні, швидким у плані проведення дослідження, не потребує значних коштів на реактиви та обладнання та дозволяє отримати інформативні дані, які сприяють достовірній оцінці ефективності проведеного лікування наслідків перенесеного ГПМК за ішемічним типом.

Джерела інформації:

1. Топчий Н.В. Возможности врача общей практики в профилактике и лечении cerebrovasкулярных расстройств / Н.В. Топчий, Б.Л. Мовшович, Н.В. Денисова // Рус. Мед. Журн. - 2006. - Т.14. - №29. - С.2069-2074.

2. Поливода С.Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство / С.Н. Поливода, Ю.М. Колесник, А.А. Черепок. - К.: Четверта хвиля, 2005. - 800с.

3. Міщенко Т.С. Сучасна діагностика і лікування в неврології та психіатрії. Довідник лікаря / Т.С. Міщенко, В.С. Підкоритов. - К.: ТОВ «Доктор Медіа», 2008. - 624с.

4. Маркин С.П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии / С.П. Маркин // Рус. Мед. Журн. - 2010. - Т.18. - №8. - С.445-450.

5. Зозуля І.С. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему / І.С. Зозуля, О.П. Мошенська // Укр. мед. часопис - 2009. - №4 (72). - С.67-73.

6. Завгородняя А.Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А.Н. Завгородняя, В.А. Малахов // Укр. мед. Часопис - 2006. - №2 (52). - С.32-39.

7. Масний О. Актуальні питання реабілітації сучасної неврології, психіатрії та наркології / О. Масний // Укр. мед. часопис. - 2010. - №6 (80). - С.19-21.

8. Бирюков А.А. Патогенетическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных с сочетанной хронической соматической патологией / А.А. Бирюков // Иммунология та алергология. - 2007. - №2. - С.81-82.

9. Глицисед в системе реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт / С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, С.Ф. Глушко и др. // Міжнародний неврологічний журнал. - 2007. - №2. - С.3-8.

10. Гусев Е.И. Реабилитация в неврологии / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, А.Б. Гехт // Неврологическое обозрение. - 2007. - №1 (02). - С.5-9.

11. Скоромец А.А. Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта / А.А. Скоромец, В.В. Ковальчук // Журнал неврологии и психиатрии. - 2007. - №2. - С.21-24.

12. Віничук С.М. Роль флогензиму в обмеженні післяішемічного запалення / С.М. Віничук, Т.М. Черенько // Лікарська справа. - 2007. - №3. - С.33-37.

13. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylenglycol precipitation / V. Haskova, J. Kastik, L. Riha [et al.] // Immunol. Forsch. - 1977. - Bd. - 154. - №4. - P.399-486.