

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМ ИММУНОГЛОБУЛИНОМ НА СОСТОЯНИЕ ОБЩЕГО И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЭПИГЛОТТИТОМ

Савченко А.В., Попов Н.Н.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии, г. Харьков, Украина

Резюме. Проведенные исследования показали, что включение иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения (IVIg) в комплексную терапию больных острым эпиглоттитом оказывает выраженное положительное воздействие на клиническое течение заболевания и нормализацию иммунного статуса. Под влиянием IVIg-терапии у больных повышается концентрация sIgA и IgA в отделяемом гортаноглотки, в крови происходит рост содержания антител к общей антигенной детерминанте всех бактерий, повышается их аффинность, возрастают фагоцитарная и бактерицидная активность нейтрофилов, опсонизирующие свойства сыворотки. Под влиянием IVIg-терапии происходит нормализация процессов, играющих ведущую роль в развитии воспаления и дегенеративно-деструктивных процессов в надгортаннике.

Ключевые слова: иммуноглобулинотерапия, эпиглоттит.

Savchenko A.V., Popov N.N.

EFFECTS OF IVIG TREATMENT UPON LOCAL AND GENERAL IMMUNITY STATE IN THE PATIENTS WITH ACUTE EPIGLOTTITIS

Abstract. This study has shown that intravenous normal human immunoglobulin (IVIg), when included into combined therapy of acute epiglottitis, exerts positive effect upon clinical course of the disease and contributes to normalisation of immune status. Due to IVIg therapy, an increase in IgA and sIgA concentrations is observed in laryngopharynx secretions. Amounts and affinity of serum antibodies to common bacterial antigenic determinant are increased in blood, as well as opsonizing properties of blood serum. Moreover, a higher phagocytic and bactericidal activity of neutrophils is observed with such treatment. Inflammatory as well as degenerative and destructive processes in epiglottitis seem to be preventable under the influence of IVIg therapy. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 1, pp 71-76)

Введение

Эпиглоттиты в последние годы приобретают все больший вес в структуре заболеваемости ЛОР-органов лиц трудоспособного возраста. Несмотря на проводимую адекватную терапию и применение высокоэффективных антимикробных средств, у части больных наблюдается трансформация катаральной формы заболевания

в некротическую. Нередко некротическая форма заболевания осложняется стенозом гортани, флегмоной шеи, медиастинитом, парафарингитом. Проведенные нами исследования показали, что переход катарального воспаления в некроз надгортанника протекает на фоне снижения реактивности фагоцитарного и гуморального звена иммунитета.

Учитывая, что иммунные реакции играют ведущую роль в элиминации инфекционных возбудителей, определении характера воспаления и его исхода, перспективным направлением в повышении эффективности лечения лиц со сниженной иммунореактивностью является использование иммунокорригирующих средств.

Адрес для переписки:

Савченко Алина Валерьевна

Украина, г. Харьков, ул. Танкопия, 3, кв. 141.

Тел.: +38 (050) 403-76-96, +38 (075) 298-83-41.

E-mail: alinasavchenko@mail.ru

Принимая во внимание, что острый эпиглоттит протекает на фоне высокой температурной реакции, сопровождается лейкоцитозом, повышенной продукцией основных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α) и ассоциирован с низкой активностью вырабатываемых антимикробных антител, среди иммунотропных препаратов свой выбор мы остановили на иммуноглобулине нормальном человеческом для внутривенного введения (IVIg).

Известно, что введение иммуноглобулинов внутривенно обеспечивает немедленную иммунозащиту организма, что особенно важно для купирования угрозы трансформации острого катарального воспаления в некротическую форму заболевания или лечения развившегося некроза надгортанника. Для достижения иммунокорригирующего или иммуностимулирующего эффектов в случае использования большинства иммунотропных препаратов требуется, как правило, несколько дней, однако при остром эпиглоттите, в связи с быстрым прогрессированием заболевания и нарастающей лавинно клинической симптоматикой врач таким запасом времени не располагает.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы было изучение влияния иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения (IVIg) на состояние общего и местного иммунитета больных с неблагоприятным течением катаральной формы острого эпиглоттита.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 31 пациент с катаральной формой острого эпиглоттита, у которых не наблюдалось положительного клинического эффекта от проводимой традиционной терапии, а результаты иммунологических исследований прогнозировали трансформацию заболевания в некротическую форму. Средний возраст больных составлял 38 лет (16–60 лет).

В результате ранее проведенных исследований нами были определены следующие прогностические критерии неблагоприятного развития заболевания: низкая аффинность вырабатываемых антител к ОАД бактерий, прогрессирующий рост содержания в крови средне- и низкомолекулярных иммунных комплексов, появление в крови в достоверно значимых количествах аутоантител к эластину и коллагену, повышение в 2 и более раз продукции мононуклеарами крови TNF α .

Все больные получали антимикробную терапию в соответствии с чувствительностью выделяемых из отделяемого гортаноглотки микробов, дезинтоксикационную, противовоспалительную, противоаллергическую терапию. Помимо этого всем больным был назначен иммуноглобулин

нормальный человеческий для внутривенного введения (IVIg) в дозе 0,4 г/кг массы тела курсом 5 дней.

Иммунологические исследования проводили до начала иммунотерапии и через 7, 14, 21 день после начала иммунотерапии. Были изучены основные показатели местного и общего иммунитета. При этом особое внимание уделялось анализу динамики изменения показателей, выбранных в качестве критериев неблагоприятного течения заболевания.

В качестве показателей иммунологической нормы служили результаты обследования 30 здоровых лиц того же возраста.

Лимфоциты из крови выделяли на градиенте фиколл-верографина плотностью 1,077, нейтрофилы – на градиенте двойной плотности 1,093:1,077.

Количественное содержание в крови отдельных популяций и субпопуляций лимфоцитов определяли методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции [7].

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по их способности поглощать *S. aureus* (штамм 209) [5]. Определяли фагоцитарное число (ФЧ) – число фагоцитирующих клеток и фагоцитарный индекс (ФИ) – число бактерий, поглощенных одним нейтрофилом.

Эффективность фагоцитоза опсонизированных бактерий изучали вышеприведенным методом. Опсонизацию бактерий проводили в растворе Хенкса, содержащем 20% термоактивированной сыворотки больных (ауто сыворотки) или сыворотки здоровых доноров (пул от 5 доноров) в течение 30 минут при 37°C.

Эффективность внутриклеточного киллинга (бактерицидность нейтрофилов) оценивали по методу S. Nilsen [10].

Продукцию супероксидного радикала нейтрофилами оценивали по реакции восстановления цитохрома-С [9]. Внутриклеточную генерацию радикалов исследовали с помощью флюоресцентного красителя гидроэтидина [2]. С этой целью нейтрофилы инкубировали в растворе Хенкса (рН 7,5, без фенолового красителя) в течение 15 минут с 10⁻⁴ М гидроэтидина, отмывали центрифугированием (5 минут при 1500 об/мин и t = 4°C) в избытке раствора Хенкса. Отмытые клетки использовали в реакции в концентрации 10⁶/мл. В дальнейшем нейтрофилы стимулировали 10⁻⁵ М форболмирилата ацетатом (ФМА). Образование этидиума из гидроэтидина в клетках регистрировали, измеряя интенсивность флюоресценции этидиума при длинах волн 473 нм и 610 нм на спектрофлуориметре в сантиметровых кварцевых кюветках, термостатированных при температуре 37°C, при постоянном перемешивании.

Содержание иммуноглобулинов в отделяемом гортаноглотки и сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом [6].

Содержание антител к общей антигенной детерминанте (ОАД) бактерий определяли с помощью ИФА [3]. Оптическую плотность (ОП) исследуемых образцов учитывали на аппарате «Stat Fax 303 Plus» (США). Ставили два контроля: контроль сыворотки (лунки не сенсibilизировали антигеном) и контроль антител (в лунки не вносили сыворотку). В качестве отрицательного стандарта использовали пул сывороток 10 здоровых доноров. Титр антител выражали в относительных единицах (о.е.), вычисляя по формуле: Титр АТ = ОП₄₅₀₋₆₃₀ исследуемой сыворотки / ОП₄₅₀₋₆₃₀ стандарта.

Аффинность антител (IgG) оценивали по методу В. Luxton, Е. Tompson [8].

Концентрацию ЦИК и их размеры оценивали методом селективной преципитации ПЭГ-6000 [4].

Содержание аутоантител к коллагену и эластину в сыворотке крови определяли методом ИФА согласно прилагаемой к набору реагентов инструкции. В качестве отрицательного стандарта использовали пул сывороток 10 здоровых доноров. Измерение оптической плотности (ОП) образцов проводили на аппарате «Stat Fax 303 Plus» (США) при длинах волн 450 и 630 нм. Уровень содержания антител (титр АТ) определяли по формуле: Титр АТ = ОП₄₅₀₋₆₃₀ исследуемой сыворотки / ОП₄₅₀₋₆₃₀ стандарта. Полученные данные выражали в относительных единицах (о.е.).

Спонтанную цитокинпродуцирующую активность мононуклеаров крови изучали в культуре клеток *in vitro* [1]. Концентрацию цитокинов в культуральной среде определяли методом ИФА

с использованием специальных тест-систем (Протеиновый контур, Санкт-Петербург, и Cyteimmune).

Полученные данные подвергали статистической обработке. Для этой цели использовали пакет прикладных программ Statgraphics. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные приведены в виде среднего арифметического значения M и среднеквадратичного отклонения σ .

Результаты и обсуждение

Наши наблюдения показали, что на 7-е сутки от начала иммунотерапии у 93,5% больных полностью исчезали или значительно уменьшались основные клинические симптомы заболевания (затрудненное глотание, боль в горле, интоксикация, диспноэ, шейная аденопатия). В этот срок у больных также наблюдались заметные позитивные сдвиги в иммунореактивности (табл. 1, 2, 3, 4). В отделяемом гортаноглотки достоверно увеличивалась концентрация sIgA и IgG, в сыворотке крови наблюдался рост содержания антител к ОАД бактерий и повышение их аффинности (табл. 2, 4). Параллельно в сыворотке крови достоверно снижалась концентрация средне- и мелкомолекулярных иммунных комплексов, существенно повышались фагоцитарная активность нейтрофилов и способность клеток к внутриклеточному киллингу, опсонизирующие свойства сыворотки (табл. 3, 4). Следствием проведенной терапии также была заметная нормализация соотношения внутриклеточной и внеклеточной продукции супероксидных радикалов нейтрофи-

ТАБЛИЦА 1. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ И СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭПИГЛОТТИТОМ ДО И ПОСЛЕ IVIG ТЕРАПИИ

Показатели	Норма	До лечения	После лечения		
			7 сутки	14 сутки	21 сутки
Лейкоциты, $\times 10^9$	6,4 \pm 0,57	17,5 \pm 3,32*	8,1 \pm 0,91***	6,8 \pm 0,93**	6,8 \pm 0,56**
Лимфоциты, %	30,9 \pm 1,16	10,1 \pm 2,01*	24,2 \pm 2,41***	27,3 \pm 2,14**	30,1 \pm 1,17**
Лимфоциты, $\times 10^9$	1,9 \pm 0,15	1,7 \pm 0,16*	1,9 \pm 0,18	1,8 \pm 0,20	2,0 \pm 0,17
CD3 ⁺ клетки, %	62,5 \pm 2,56	49,7 \pm 4,35*	50,1 \pm 4,55*	57,9 \pm 4,63	62,0 \pm 2,55**
CD4 ⁺ клетки, %	37,7 \pm 1,95	28,6 \pm 2,46*	28,8 \pm 2,56*	36,5 \pm 2,02	37,8 \pm 1,96**
CD8 ⁺ клетки, %	19,3 \pm 1,27	20,9 \pm 1,56	20,1 \pm 1,71	20,2 \pm 1,70	19,5 \pm 1,29
CD19 ⁺ клетки, %	18,1 \pm 1,46	26,9 \pm 1,64*	26,8 \pm 1,64*	21,7 \pm 1,83**	18,6 \pm 1,43**
CD25 ⁺ клетки, %	5,8 \pm 0,50	13,9 \pm 1,43*	11,3 \pm 1,54*	6,8 \pm 0,62**	6,3 \pm 0,56**
CD16 ⁺ клетки, %	8,1 \pm 0,71	9,0 \pm 0,82	9,0 \pm 0,82	8,7 \pm 0,83	8,1 \pm 0,72
CD3 ⁺ /CD19 ⁺ клетки, %	3,4 \pm 0,17	1,8 \pm 0,14*	1,8 \pm 0,16	2,6 \pm 0,21***	3,3 \pm 0,18**
CD3 ⁺ /CD25 ⁺ клетки, %	10,7 \pm 1,53	3,5 \pm 0,33*	4,4 \pm 0,42***	8,5 \pm 0,96**	9,8 \pm 1,36**

Примечания: * – $p < 0,05$ достоверность отличий показателей больных от показателей здоровых лиц;

** – $p < 0,05$ достоверность отличия показателей больных после лечения от показателей больных до лечения.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ ЭПИГЛОТТИТОМ ДО И ПОСЛЕ IVIG-ТЕРАПИИ

Показатели	Норма	До лечения	После лечения		
			7 сутки	14 сутки	21 сутки
	В слюне	В отделяемом гортаноглотки	В отделяемом гортаноглотки	В слюне	
sIgA, г/л	0,30±0,03	0,70±0,03*	0,88±0,09* **	0,37±0,04**	0,31±0,03**
IgA, г/л	0,15±0,02	0,43±0,04*	0,52±0,05*	0,20±0,03**	0,16±0,02**
IgM, г/л	0,13±0,02	0,29±0,03*	0,36±0,04*	0,18±0,03* **	0,12±0,02**
IgG, г/л	0,63±0,03	0,98±0,08*	1,26±0,11* **	0,75±0,08**	0,65±0,03**

Примечания: те же, что и для табл. 1.

ТАБЛИЦА 3. ФАГОЦИТАРНАЯ И БИОЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ БОЛЬНЫХ ЭПИГЛОТТИТОМ ДО И ПОСЛЕ IVIG-ТЕРАПИИ

Показатели	Норма	До лечения	После лечения		
			7 сутки	14 сутки	21 сутки
Активность нейтрофилов в отношении неопсонизированных бактерий					
ФЧ, %	75,6±7,1	56,2±6,7*	69,7±7,6	74,9±8,2**	76,1±7,3**
ФИ	5,7±0,6	3,8±0,41*	5,0±0,6**	5,6±0,7**	5,7±0,6**
Число выживших бактерий после фагоцитоза, %	5,0±0,5	10,4±1,1*	5,8±0,9**	5,2±0,6**	5,0±0,5**
Активность нейтрофилов в отношении опсонизированных аутосывороткой бактерий					
ФЧ, %	91,5±8,3	67,9±8,8*	79,8±8,5	86,6±8,8**	87,9±9,1**
ФИ	9,6±0,6	5,4±0,8*	7,9±0,8**	8,9±0,9**	9,4±0,9**
Число выживших бактерий после фагоцитоза, %	4,0±0,45	8,2±0,8*	5,2±0,9**	4,6±0,6**	4,3±0,6**
Продукция нейтрофилами супероксидных радикалов					
Восстановление цитохрома С, нМ/мин	1,4±0,3	3,5±0,6*	2,3±0,5* **	1,8±0,3**	1,5±0,3**
Внутриклеточная генерация радикалов, % от суммарной	39,4±4,2	26,4±2,8*	31,0±4,5	38,6±4,3**	40,1±4,3**

Примечания: те же, что и для табл. 1.

ТАБЛИЦА 4. АКТИВНОСТЬ АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭПИГЛОТТИТОМ ДО И ПОСЛЕ IVIG-ТЕРАПИИ

Показатели	Норма	До лечения	После лечения		
			7 сутки	14 сутки	21 сутки
IgA, г/л	1,7±0,16	3,0±0,49*	3,2±0,51*	2,2±0,25* **	1,7±0,16**
IgM, г/л	1,8±0,18	2,6±0,21*	2,7±0,27*	2,1±0,23**	1,7±0,18**
IgG, г/л	12,6±1,14	19,9±3,37*	20,3±3,23*	17,3±2,81*	13,0±1,14**
Содержание антител к ОАД бактерий, о.е.	–	2,1±0,3*	2,3±0,3* **	1,6±0,2*	1,1±0,1**
Аффинность антител, о.е.	> 1000	505±110,5*	876±184,4**	> 1000**	> 1000**
ЦИК, г/л					
- крупномолекулярные	0,87±0,04	1,26±0,06*	1,23±0,07*	0,91±0,06**	0,88±0,05**
- среднемoleкулярные	0,58±0,04	1,02±0,04*	0,78±0,05* **	0,60±0,05**	0,60±0,05**
- мелкомoleкулярные	0,41±0,02	0,93±0,04*	0,62±0,05* **	0,43±0,02**	0,38±0,02**
Аутоантитела, о.е.					
- к коллагену	–	1,9±0,21*	1,7±0,22*	1,3±0,20* **	1,1±0,1**
- к эластину	–	1,8±0,20*	1,7±0,22*	1,3±0,19* **	1,1±0,1**

Примечания: те же, что и для табл. 1.

ТАБЛИЦА 5. АКТИВНОСТЬ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭПИГЛОТТИТОМ ДО И ПОСЛЕ IVIG-ТЕРАПИИ

Цитокины, пг/мл	Норма	До лечения	После лечения		
			7 сутки	14 сутки	21 сутки
IL-1 β	89,4 \pm 16,3	213,6 \pm 40,3*	148,9 \pm 41,5	88,5 \pm 16,7**	90,3 \pm 17,2**
IL-6	69,7 \pm 13,9	148,0 \pm 32,4*	100,7 \pm 30,4	75,8 \pm 15,6**	71,1 \pm 15,0**
TNF α	103,6 \pm 21,7	240,7 \pm 43,5*	140,1 \pm 39,4**	102,7 \pm 26,5**	103,5 \pm 22,4**

Примечания: те же, что и для табл. 1.

лами. Со стороны мононуклеарных клеток крови прослеживалась выраженная тенденция к снижению продукции основных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α) (табл. 5). В то же время у больных не отмечалось достоверных изменений в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов и уровне содержания аутоантител к коллагену и эластину (табл. 1, 4).

Большинство изученных показателей иммунитета восстанавливалось до нормальных значений к 14-м суткам наблюдения (табл. 1, 2, 3, 4). Вместе с тем в этот срок отмечалась тенденция к повышенному содержанию в слюне и сыворотке отдельных классов иммуноглобулинов, достоверно повышенная концентрация антител к ОАД бактерий, уровень антител к коллагену и эластину. Полная нормализация показателей иммунитета происходила к 21-м суткам от начала иммунотерапии (табл. 1, 2, 3, 4).

Обращает на себя внимание тот факт, что между положительной динамикой нормализации прогностических показателей неблагоприятного развития заболевания и клиническим течением прослеживалась четкая зависимость. Замечено, что исчезновение клинических симптомов заболевания несколько опережало нормализацию иммунного статуса больных. Примечательно, что ни у одного пациента, получавшего IVIG-терапию, не наблюдалось трансформации катаральной формы заболевания в некротическую. Срок пребывания больных в стационаре уменьшался вдвое по сравнению с больными, не получавшими IVIG-терапию.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что IVIG-терапия оказывает выраженный клинический и иммунокорректирующий эффекты. Под ее влиянием увеличивается продукция антимикробных антител и их аффинность, повышаются опсонизирующие свойства сыворотки, снижается уровень аутоантител к коллагену и эластину и концентрация мелко- и среднемолекулярных ЦИК, нормализуется уровень в сыворотке крови всех классов иммуноглобулинов. Наблюдаемое повышение концентрации антител к микробам и их аффинности, несомненно, выступает фактором, способствующим элими-

нации этиологических инфекционных агентов. Под влиянием IVIG-терапии также происходит стимуляция фагоцитоза и внутриклеточного киллинга. Полученные данные также свидетельствуют о том, что IVIG-терапия оказывает выраженный эффект в отношении иммунных процессов, играющих важную патогенетическую роль в развитии и прогрессировании заболевания. В результате ранее проведенных исследований нами показано, что такими факторами выступают мелко- и среднемолекулярные иммунные комплексы, аутоантитела к коллагену и эластину, повышенная продукция провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α), экзопродукция нейтрофилами супероксидных радикалов. Эти факторы прямо или опосредованно, через активацию системы комплемента, выброса в межклеточное пространство фагоцитарными клетками литических ферментов и других факторов с литическими свойствами, инициацию микротромбообразования способны усиливать воспаление и отек ткани надгортанника, вызывать ишемию ткани, снижать местный иммунитет, индуцировать повреждение матрикса хряща, фрагментацию коллагена, дегенеративно-деструктивные процессы в надгортаннике.

Выводы

1) Включение IVIG в комплексную терапию больных острым эпиглоттитом оказывает выраженное положительное воздействие на клиническое течение заболевания и измененные параметры иммунитета. Под влиянием IVIG-терапии у больных повышается антимикробный иммунитет, происходит нормализация иммунных процессов, играющих ведущую роль в развитии воспаления, и дегенеративно-деструктивных процессов в надгортаннике.

2) У больных острым эпиглоттитом отмечается четкая зависимость между нормализацией иммунного статуса и благоприятным клиническим течением заболевания. Нормализация клинического статуса несколько опережает нормализацию иммунного статуса больных.

3) Определенные ранее иммунологические показатели неблагоприятного течения катаральной формы эпиглоттита могут служить критериями эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. Лыков А.П., Сахнов Л.В. Козлов В.А. Продукция цитокинов (интерлейкин 1 β , ФНО α) мононуклеарами крови у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Иммунология. – 1998. – № 1. – С. 57-59.

2. Михальчик Е.В., Хараева З.Ф., Шиян С.Д., Коркина Л.Г. Влияние интерлейкина-2 и γ -интерферона на «дыхательный взрыв» макрофагов: изменение внутриклеточной продукции радикалов и углевод-специфичных взаимодействий // Биол. мембраны. – 1996. – Т. 13, № 4. – С. 361-365.

3. Филатова С.В. Особенности клинико-иммунологического действия ликопида при некоторых хронических заболеваниях ЛОР-органов // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 37-42.

4. Фролов В.М., Пинский Л.Л., Пересадин Н.А. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. – 1991. – № 5. – С. 22-24.

5. Харачева З.Ф., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Изучение механизма активирующего

действия препарата «Суперлимф» на нейтрофилы больных инфекционными заболеваниями, вызванными *Staphylococcus aureus* // Иммунология. – 2003. – № 2. – С. 86-89.

6. Чиркин В.В., Веников Ю.Ю., Кожевников Г.И. Спектрофотометрический метод определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов трех классов // Иммунология. – 1990. – № 3. – С. 75-77.

7. Штерх В., Эммрих И. Определение клеточных маркеров методом мембранной иммуофлюоресценции // Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – С. 254-268.

8. Luxton R.W., Thompson E.J. Affinity distributions of antigen-specific IgG in patients with multiple sclerosis and in patients with viral encephalitis // J. Immunol. Meth. – 1990. – Vol. 131. – P. 277-282.

9. McCord J.M., Fridovich I. The reduction of cytochrome C by milk xanthine oxidase // J. Biol. Chem. – 1968. – Vol. 243. – P. 5753-5763.

10. Nielsen S.L., Black F.T., Storgaard M., Obel N. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of *Staphylococcus aureus* in human neutrophil granulocytes // APMIS. – 1995. – N 103. – P. 460-468.

поступила в редакцию 15.05.2007

принята к печати 29.06.2007