

БИОХИМИЯ

Э. Е. МХЕЯН, Г. Е. БАДАЛЯН

К ВОПРОСУ ДЕЙСТВИЯ ХЛОРОПРЕНА НА ЖИВОТНЫЙ
ОРГАНИЗМ

Согласно литературным данным, хлоропрен вызывает ряд патологических изменений и проявляет также наркотическое действие (В. В. Закусов [1], А. М. Троицкая-Андреева [2] и др.). Исследования В. Г. Мхитаряна [3, 4], С. В. Никогосян [5] и др. показали, что при длительном отравлении хлоропреном понижается активность ряда ферментов, нарушается обмен некоторых витаминов и тем самым корреляция обмена веществ. При хлоропреновом отравлении изменяется количество глюкозы и пировиноградной кислоты в крови как у экспериментальных животных, так и у рабочих, занятых на производстве синтетического каучука.

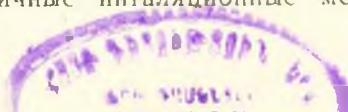
Нашей целью было изучить поглощение глюкозы и пировиноградной кислоты мозгом при хлоропреновом отравлении. Ввиду того, что в литературе имеются разноречивые данные относительно дозировки хлоропрена, что объясняется применением различных методов отравления и отсутствием количественного определения хлоропрена в тканях, во второй серии опытов путем внутривенного введения мы решили найти ту минимальную концентрацию хлоропрена, которая вызывает изменения в крови со стороны изучаемых нами ингредиентов.

Экспериментальная часть

Опыты поставлены на 4 собаках-самцах в двух сериях. Первая серия опытов поставлена на одной собаке. Поглощение пирувата и глюкозы мозгом изучалось по артериовенозной разнице в их содержании.

Предварительно сонная артерия у собаки выводилась в кожный лоскут; с противоположной стороны изолировалась наружная яремная вена, перевязывались ее ветви, за исключением задней лицевой вены, которая берет начало из мозга. Операция производилась методом, предложенным А. А. Кедровым, А. И. Науменко и З. Я. Дегтяревым [6].

Благодаря этому мы имели возможность в определенные сроки брать на исследование артериальную и венозную (отекающую из мозга) кровь. Изучив различные ингаляционные методы отравления



собак, мы остановились на методе отравления при помощи маски, видоизмененной Г. В. Матиняном [7], который на наш взгляд наиболее близок к условиям отравления на производстве.

В течение нескольких дней животное приучалось к маске. Затем, определив объем вдыхаемого воздуха за час, имелась возможность точно дозировать вдыхаемый хлоропрен.

Опыты второй серии поставлены на трех собаках. Хлоропрен вводился в наружную яремную вену в виде эмульсии на физиологическом растворе. Опыты ставились натошак. Животных кормили обычной смешанной пищей. Убедившись, что в контрольных опытах обстановка опыта не влияет на уровень глюкозы и пирувата в крови, перешли к изучению действия хлоропрена.

Первая серия опытов

Действие хлоропрена на поглощение глюкозы и пирувата мозгом. Опыты поставлены на собаке с кличкой Гайл. Собаку отравляли в течение шести месяцев непрерывно, за исключением выходных и праздничных дней. В начальном периоде отравления концентрация хлоропрена составляла 6 мг/литр, экспозиция 2 час., в дальнейшем концентрация хлоропрена постепенно увеличивалась до 20 мг/литр.

Кровь для исследования бралась до отравления, спустя две, а затем 60 мин. в процессе отравления и сейчас же после вдыхания хлоропрена. Количество глюкозы в крови определялось по методу Хагедорна и Иенсена, пировиноградной кислоты по методу Фридмана и Хауджена с видоизменением И. В. Миллер-Шабановой и Л. М. Силиной.

Прежде чем приступить к изучению действия хлоропрена, нами были поставлены контрольные опыты. Результаты контрольных опытов показали, что обстановка опыта не вызывает заметных изменений в количестве глюкозы и пирувата как в артериальной, так и в венозной крови, в результате чего не изменяется и интенсивность поглощения мозгом этих веществ.

В контрольных опытах поглощение мозгом глюкозы колеблется в пределах 2—6 мг %, а пирувата 0,3—0,45 мг %. Ранее же нами было показано, что мозг, в отличие от других органов (легкие и другие), интенсивно поглощает пируват из артериальной крови, что в дальнейшем подтвердилось в исследованиях Г. С. Хачатряна [8].

После контрольных опытов мы приступили к изучению действия хлоропрена. В табл. 1 приводятся данные некоторых опытов, охватывающих разные периоды отравления.

Как видно из табл. 1, в первый период отравления уровень глюкозы в артериальной и венозной крови в данный опытный день под действием хлоропрена не претерпевает существенных изменений. Однако по мере отравления исходные количества глюкозы заметно

Таблица 1

Собака Гайл

Дата	Дано	Количество глюкозы в мг/о		Разница*	Количество мочевата в мг/о		Разница
		арт.	вена		арт.	вена	
2	3	4	5	6	7	8	9
2. I—57 г.	6 г хлоропрена	69	77	—8	0,95	1,14	—0,17
		77	77	0	1,22	1,3	—0,07
		62	62	0	1,62	1,71	—0,09
		85	77	+8	1,37	1,45	—0,08
8. I—57 г.	.	71	75	—4	—	—	—
		75	66	+9	—	—	—
		71	68	+3	—	—	—
		71	77	—6	—	—	—
11. I—57 г.	.	54	58	—4	1,3	0,63	+0,67
		56	49	+7	1,45	0,72	+0,73
		45	58	—13	1,45	0,8	+0,65
		81	79	+2	0,97	0,72	+0,25
18. I—57 г.	.	75	72	+3	1,3	1,05	+0,25
		74	74	0	1,3	0,88	+0,42
		88	83	+5	1,22	0,55	+0,67
		75	86	—11	1,22	0,55	+0,67
19. I—57 г.	.	75	72	+3	1,8	1,14	+0,65
		61	61	0	1,71	0,87	+0,74
		65	81	—16	1,71	0,97	+0,74
		79	75	+4	1,55	1,71	—0,16
23. I—57 г.	.	60	62	—2	1,71	0,88	+0,83
		67	64	+3	1,62	1,05	+0,67
		76	67	+9	1,62	1,05	+0,67
		78	80	—2	1,05	1,14	—0,09
1. II—57 г.	8 г хлоропрена	79	72	+7	1,58	0,91	+0,67
		60	67	—7	1,33	0,83	+0,5
		67	63	+4	0,83	0,83	0
		65	70	—5	0,4	0,83	—0,43
7. II—57 г.	.	81	81	0	1,42	0,66	+0,76
		78	85	—7	0,83	0,49	+0,34
		80	74	+6	1,08	0,49	+0,59
		74	83	—9	0,74	0,74	0
12. II—57 г.	.	44	44	0	1,14	0,97	+0,17
		46	46	0	0,97	1,22	—0,25
		48	49	+8	0,72	0,88	—0,16
		—	—	—	—	—	—
14. II—57 г.	15 г хлоропрена	63	63	0	—	—	—
		71	71	0	—	—	—
		69	63	+6	—	—	—
		69	60	+9	—	—	—
21. II—57 г.	.	125	100	+25	0,92	1,0	—0,08
		82	90	—8	0,83	0,83	0
		88	90	—2	0,92	0,83	+0,09
		66	63	+3	0,75	1,0	—0,25

2	3	4	5	6	7	8	9
26. II—57 г.	15 г хлоропрена	62 56 60 76	54 65 60 76	+8 -9 ±0 +0	1,18 1,27 1,01 1,08	1,1 0,75 0,83 1,18	+0,08 +0,52 +0,08 -0,17
5. III—57 г.	.	59 54 59 54	54 57 59 69	+5 -3 ±0 -15	— — — —	— — — —	— — — —
14. III—57 г.	.	63 51 45 49	58 45 51 51	+5 +6 -6 -2	1,07 0,98 0,73 0,73	0,98 1,57 0,81 0,81	+0,09 -0,59 -0,08 -0,08
21. III—57 г.	.	46 50 48 68	44 48 48 68	+2 +2 -0 -2	1,57 1,4 1,57 0,92	1,4 1,25 1,0 1,17	+0,17 +0,15 +0,57 -0,25
9. V—57 г.	.	58 58 53 48	47 58 53 48	+11 ±0 ±0 ±0	1,85 1,5 1,42 1,27	1,35 1,27 1,35 1,35	+0,5 +0,23 +0,07 -0,08

* + процесс поглощения мозгом

— процесс отдачи мозгом

понижались и в последних опытах отмечалась гипогликемия. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными (В. Г. Мхитарян [3], С. В. Никогосян [5]). Из приведенных данных видно (рис. 1), что в течение одного-двух месяцев отравления изменение

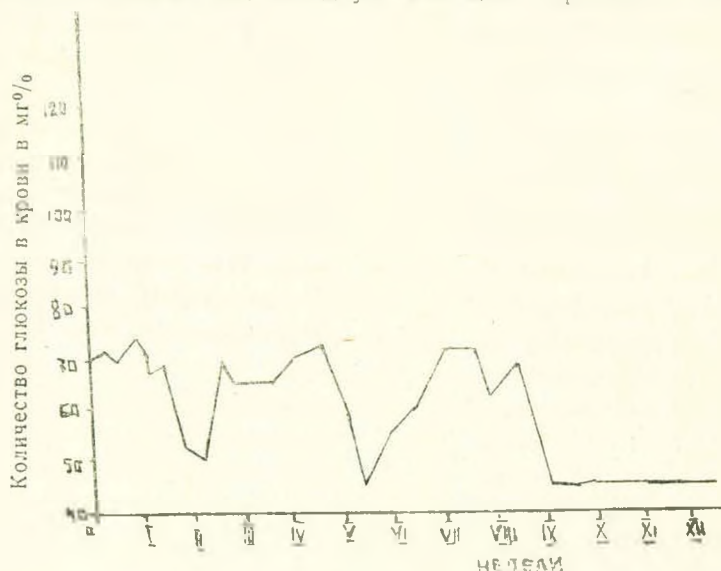


Рис. 1.

уровня глюкозы как в артериальной, так и в венозной крови происходит с заметными колебаниями, после чего устанавливается опреде-

ленный низкий уровень. Это говорит о том, что в первые месяцы отравления организм приспособляется и компенсирует действие яда. Наряду с этим, как видно из табл. 1, при длительном отравлении хлоропреном, поглощение мозгом глюкозы в каждом последующем опыте понижается и отрицательная артериовенозная разница носит систематический характер.

Из табл. 1 (начиная от 17. II—57) явствует, что, начиная с 15 дня отравления, под действием хлоропрена в данный опытный день понижается количество пирувата в артериальной и венозной крови. Наряду с этим уменьшается артериовенозная разница, а в некоторых опытах, особенно в последний период отравления, артериовенозная разница в отношении пирувата становится отрицательной.

Таким образом, длительное отравление хлоропреном приводит к заметному угнетению поглощения глюкозы и пирувата мозгом.

Вторая серия опытов

Влияние внутривенного введения хлоропрена на уровень глюкозы, пирувата в крови и на свертывание крови. Имея в виду, что результаты опытов (3 собаки) совпадают, для краткости изложения приводятся данные, полученные на одной собаке (табл. 2).

Таблица 2

Собака № 1

Дата	Введено	Количество глюкозы в крови в мг%/о			Количество пирувата в крови в мг%/о		
		до введ.	через 5'	через 20'	до введ.	через 5'	через 20'
2. I—57 г.	контроль	72	76	76	1,00	1,00	1,00
4. I—57 г.	хлоропрен 10 мг в 1 мл физ. раствора	73	59	60	1,12	1,12	1,01
5. I—57 г.	•	81	83	86	1,55	1,55	1,22
7. I—57 г.	хлоропрен 20 мг	70	54	51	1,45	1,55	1,14
8. I—57 г.	•	80	66	61	1,62	1,8	1,62
9. I—57 г.	•	88	82	86	1,55	1,3	1,3
10. I—57 г.	•	81	88	90	1,37	1,3	1,37
11. I—57 г.	хлоропрен 40 мг	85	67	65	0,97	0,3	0,3
12. I—57 г.	•	83	79	92	1,05	1,3	1,05
14. I—57 г.	•	100	106	107	1,71	1,14	1,05
15. I—57 г.	•	38	34	42	2,08	2,03	1,87
16. I—57 г.	хлоропрен 80 мг	45	40	42	1,37	1,3	1,37
17. I—57 г.	•	81	75	74	1,05	1,14	1,14
23. I—57 г.	хлоропрен 160 мг	78	76	76	1,05	0,97	1,05
24. I—57 г.	•	76	80	80	1,22	1,51	1,14
26. I—57 г.	хлоропрен 320 мг	80	76	82	1,14	1,05	0,9
30. I—57 г.	•	75	75	75	1,8	0,87	1,45
7. II—57 г.	хлоропрен 640 мг	65	78	78	0,91	0,83	0,83
12. II—57 г.	•	78	83	85	1,84	1,84	1,5
14. II—57 г.	хлоропрен 1 г	80	83	76	1,75	2,03	1,5

Как видно из табл. 2, первое введение хлоропрена в количестве 10 мг вызвало понижение глюкозы в крови. Между тем, при повторном введении того же количества (опыт от 5. I. 57 г.) никаких изме-

нений не наблюдается. Удвоение дозы хлоропрена приводит снова к понижению уровня глюкозы в крови. Интересно, что эффект от 20 мг хлоропрена наблюдался в двух опытах, а при последующих—третьем и четвертом введении (опыты от 9. I и 10. I—57 г.)—это количество также не привело к изменению глюкозы в крови. Возможно, что у животных происходит процесс приспособления к хлоропрену. Для подтверждения этого, в последующих опытах мы постепенно увеличивали количество введенного хлоропрена, после того, когда замечали, что под его действием отсутствовали изменения в уровне глюкозы в крови.

Как видно из табл. 2, та же закономерность отмечалась и при введении хлоропрена в количестве 40 мг. При дальнейшем увеличении количества введенного хлоропрена (до 1 г) последний не вызвал заметных сдвигов в количестве глюкозы в крови, что подтверждает наличие процесса приспособления к хлоропрену.

Необходимо отметить, что как и при оравлении ингаляционным путем внутривенное введение хлоропрена вызывает волнообразные изменения уровня глюкозы в крови. Подобная закономерность в отношении количественных сдвигов пирувата в крови не наблюдалась. Из табл. 2 видно, что введение хлоропрена всегда вызывает изменение количества пирувата в крови, независимо от дозы и повторности введения, а именно: хлоропрен в некоторых опытах вызывал повышение пирувата в крови через 5' и заметное понижение через 20' после его введения почти во всех опытах. Уровень пирувата в крови в течение всего периода отравления постепенно повышается, что совпадает с литературными данными [4, 5].

Заслуживают внимания и те внешние явления, которые наблюдались у собак при внутривенном введении хлоропрена. У всех трех подопытных собак небольшие дозы хлоропрена (60—100 мг) вызывали легкое беспокойство, слюнотечение, мидриаз. Спустя 1,5—2' после введения хлоропрена в выдыхаемом воздухе чувствовался резкий запах хлоропрена. Наличие резкого запаха в выдыхаемом собачьим воздухом свидетельствует, что при внутривенном его введении одним из основных путей выделения хлоропрена являются легкие. Это подтверждается патолого-анатомическими изменениями в легких после падения собак. Более большие дозы хлоропрена (0,5—1,0) сразу же после введения вызывали сильное возбуждение, мидриаз, судороги, которые переходили в тоническое сокращение мышц передних и задних конечностей.

Спустя 5—6' эти явления переходили в мышечную атонию и собака впадала в наркотическое (сонливое) состояние. Введение 1 г хлоропрена на 5—6 день приводило к обильному кровохарканию (пенистая кровь) и летальному исходу.

При вскрытии имел место резко выраженный отек легких, между тем как другие органы (печень, мозг и др.) макроскопически не изменились. Выраженные изменения в легких можно объяснить, во-

первых, тем, что при внутривенном введении хлоропрен сначала попадает в легкие; во-вторых, выделение хлоропрена через легкие способствует увеличению концентрации его в легких.

В начальных опытах этой серии мы заметили, что введение хлоропрена влияет также на время свертывания крови. Это послужило причиной изучения времени свертывания крови под влиянием хлоропрена. Время свертывания крови определялось по методу Масс и Макро. Полученные данные приведены в табл. 3.

Из табл. видно, что хроническое действие хлоропрена вызывает удлинение времени свертывания крови, что проявляется в понижении процесса свертывания в исходных пробах крови по мере отравления животного хлоропреном. По-видимому, причина этого заключается в нарушении печеночной функции при хлоропреновом токсикозе. На этом фоне внутривенное введение хлоропрена в различных дозах приводит к сокращению времени свертывания, что возможно, обуславли-

Таблица 3
Действие внутривенного введения хлоропрена на время свертываемости крови

Дата	В в е д е н о	Время свертываемости крови в мин.		
		до введения	через 5'	через 20'
18. III—57 г.	контроль	5	5	4,5
20. III—57 г.	хлоропрен 10 мг в 1 мл физ. раствора	5	1	2
22. III—57 г.	хлоропрен 20 мг	7	4	3
25. III—57 г.	хлоропрен 100 мг	9	5	0,5
1. IV—57 г.	хлоропрен 150 мг	13	7,5	3
4. IV—57 г.	хлоропрен 300 мг	9	4	4
5. IV—57 г.	хлоропрен 400 мг	9	5	0,5
8. IV—57 г.	хлоропрен 500 мг	9	5	3
6. V—57 г.	хлоропрен 800 мг	10	8	3

вается непосредственным воздействием хлоропрена на процесс свертывания. Для выяснения этого вопроса нами были проведены опыты *in vitro*. Определялось одновременно время свертывания одной и той же крови в двух пробах. В одну из них сейчас же после взятия крови добавлялось определенное количество свежеперегнанного хлоропрена в виде эмульсии на физ. растворе, а в контрольную — только физ. раствор в том же объеме. Как видно из табл. 4, под действием хлоропрена резко сокращалось время свертывания крови.

Представляет интерес действие хлоропрена на свертывание крови, стабилизированной оксалатом или гепарином. Как показывают данные, добавление хлоропрена на оксалатную или гепаризированную кровь также приводит к резкому сокращению времени свертывания крови (табл. 4).

Приведенные данные свидетельствуют, что хлоропрен оказывает непосредственное влияние на процесс свертывания.

Таблица 4

Действие хлоропрена на свертываемость крови *in vitro*

Количество добавленного вещества на 1 мл крови	Время свертываемости данной крови в мин.	
	без хлоропрена	с хлоропреном
1 мг хлоропрена	7	2
	5	1
0,5 мг хлоропрена	3	1
	4	1,5
0,2 мг хлоропрена	2	0,5
"	2,5	0,5
щавелевокислый натрий	не свертывается	9
1 мг хлоропрена		10
гепарин 1 мг хлоропрена	30	3
	30	3

Обсуждение результатов

Известно, что организм обладает способностью приспосабливаться к действию некоторых фармакологических и токсических веществ. В наших опытах также отмечалось явление приспособления организма животного к некоторым сторонам действия хлоропрена, что особенно отмечалось в отношении количественных сдвигов глюкозы в крови. Интересным является то обстоятельство, что процесс приспособления к хлоропрену не проявляется в отношении изменений количества пирувата в крови и времени свертывания крови.

Согласно данным, полученным В. Г. Мхитаряном [4], хлоропрен заметно подавляет активность тиоферментов (холинэстераза, аденозинтрифосфатаза, сукциндегидраза, ксантиноксидаза) в различных органах, понижает количество SH групп в тканях. П. Флещ и Б. Голдстоун [9] установили понижение количества восстановленного глутаттона в коже кролика. Известно, что тиоферменты играют важную роль в окислительных процессах. И поэтому можно предполагать, что под действием хлоропрена в мозгу понижается интенсивность окислительных процессов, в том числе и окисление глюкозы. Кроме того, хлоропрен, обладая наркотическим действием, может угнетать поглощение мозгом глюкозы. Этим мы склонны объяснить понижение способности мозга поглощать глюкозу и пируват при хлоропреновом отравлении.

Имея в виду значение SH групп в процессе свертывания крови, мы заинтересовались вопросом выяснения действия хлоропрена на количество SH групп в цельной крови.

С этой целью нами были поставлены опыты, в которых определялось количество SH групп ампериметрическим титрованием. Как видно из табл. 5. хлоропрен в количестве 10 мг/мл почти наполовину понижает количество SH групп в цельной крови.

По всей вероятности, под действием хлоропрена тканевые белки, в том числе и ферменты, активность которых не обуславливается SH группами, претерпевают определенные изменения.

Подобное действие хлоропрена на SH группы и на ускорение процесса свертываемости крови, по-видимому, обуславливается непосредственным воздействием хлоропрена на фибриноген, содержащий, как известно, много SH групп. С этой целью нами были поставлены опыты с раствором фибриногена, полученного по методу Л. Фирро и др. [10]. Исследования по-

казали, что при наличии хлоропрена фибриноген выпадает в осадок в виде нитей фибрича. Белки, сравнительно бедные SH группами, как альбумины и глобулины сыворотки, частично выпадали в осадок только при наличии больших количеств хлоропрена. Опыты с белками, не содержащими SH групп — казеиноген, показали, что хлоропрен их не осаждает. Не взирая на примитивность этих опытов, можно заключить, что хлоропрен избирательно действует на SH группы. Об этом свидетельствуют также результаты, полученные В. Г. Мхитаряном. Так как в организме большинство белков содержат SH группы в неодинаковом количестве, вероятно потому и хлоропрен в целом оказывает разностороннее действие на организм. В наших опытах отмечалось, что большие дозы хлоропрена подавляют пероксидазную активность картофельной вытяжки. В литературе имеются данные о том, что у животных, отравляемых хлоропреном, частично подавляется карбоангидразная активность (В. Г. Мхитарян [4]), каталазная активность (С. В. Никогосян [11]).

Таблица 5
Определение количества SH групп
ампериметрическим титрованием

Количество SH групп в 0,1 мл крови, выраженное в мл 0,001 м р-ре $HgCl_2$	
без хлоропрена	с хлоропреном
1,21	0,62
1,12	0,67
1,18	0,51
1,07	0,52

В ы в о д ы

1. Длительное воздействие хлоропрена приводит к уменьшению уровня глюкозы и повышению уровня пирувата в крови.

2. У животных, подвергшихся длительному отравлению хлоропреном, подавляется поглощение глюкозы и пирувата мозгом.

3. При длительном хлоропреновом отравлении время свертывания крови удлиняется. После введения хлоропрена в данный опытный день отмечается сокращение времени свертывания крови. Подобный эффект хлоропрен проявляет также *in vitro*, который обуславливается денатурацией фибриногена под действием хлоропрена.

4. Хлоропрен *in vitro* понижает количество SH групп в крови и денатурирует белки, богатые SH группами.

Է. Ե. ՄԵՆՅԱՆ. Դ. Ե. ԲԱԴԱԼՅԱՆ

ԿԵՆԴԱՆԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ՎՐԱ ՔԼՈՐՈՊԼԵՆԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ
ՀԱՐՅԻ ՄԱՍԻՆ

Ա. մ փ ո փ ու մ

Մենք ուսումնասիրել ենք շների մոտ ուղեղի կողմից գլյուկոզային պիրոխազոզաթթվի կլանման պրոցեսը շնչառական ճանապարհով քլորոպրենյուլին խոնավորման ժամանակ, նշված նյութերի քանակների դարկերակներից ապրանքային տարրերու թվումը որոշելու միջոցով, ինչպես նաև քլորոպրենի սառչեր քանակների ներկրակային ներարկումները ազդեցությունը արյան մեջ գլյուկոզային և պիրոխազոզաթթվի մակարդակի, արյան մակարդման տեղություն վրա: Չորս շան վրա կատարված փորձերի արդյունքները ցույց են տալիս, որ քլորոպրենին երկարատև ազդեցություն հետևանքով ընկճվում է գլյուկոզային ու պիրոխազոզաթթվի կլանումը ուղեղի կողմից, գլյուկոզային մակարդակն արյան մեջ զգալիորեն իջնելով հասնում է հիպոգլիկեմիայի սահմաններին, միաժամանակ արյան մեջ բարձրանում է պիրոխազոզաթթվի մակարդակը:

Քլորոպրենային երկարատև թունավորման ժամանակ, նշված փոփոխությունների հետ միասին, արյան մակարդակի թվում ժամկետը երկարում է: Հետաքրքրական է այն, որ փորձի տվյալ օրը քլորոպրենի ներարկումը կրճատում է արյան մակարդակի թվում ժամկետը: Քլորոպրենը արյան մակարդակի թվում ժամկետի վրա նույնպիսի ազդեցություն է ունենում նաև *in vitro*, որը, ինչպես ցույց տվեցին ֆիրրինոգենի լուծույթի հետ կատարված փորձերը, պայմանավորված է ֆիրրինոգենի ընադրվումով: Պետք է նշել նաև, որ քլորոպրենը առաջացնում է ընդհանուր արյան SH խմբերի քանակի իջեցում և ընդհանրապես բնադրվում է SH խմբերով հարուստ սպիտակուցները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Закусов В. В., Библиотека Ленинградского ин-та гигиены труда и профессиональных заболеваний и Труды Ленинградского ин-та охраны труда ВЦСПС, XXV, 64, 1936.
2. Андреева, Троицкая А. М., Библиотека Ленинградского ин-та гигиены труда и профессиональных заболеваний и труды Ленинградского ин-та охраны труда ВЦСПС, XXV, 45, 1936.
3. Мхитарян В. Г., Тезисы докладов II Закавказского съезда физиологов, биохимиков и фармакологов, Тбилиси, 1956.
4. Мхитарян В. Г., Тезисы докладов I выездной научной сессии, Ереван, 23, 1957.
5. Никогосян С. В., Диссертация, Ереван, 1954.
6. Кедров А. А., Науменко А. И. и Дегтирев З. Я., Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 9, 10, 1954.
7. Матинян Г. Б., Известия АН АрмССР (серия биологических и сельскохозяйственных наук), 6, 47, (на арм. языке), 1957.
8. Хачатрян Г. С., Диссертация, Ереван, 1957.
9. Peter Flesch and Sheldon B. Goldstone Sciece, vol. 113, 2, 126, 1951.
10. L. Fierro, D. Auprot et F. Vega Rev. Inst. salub., 87, 9, 1948 цит. по Балаховский С. Д., Балаховский И. С. Методы химического анализа крови, 1953.
11. Никогосян С. В., Сборник трудов ин-та эпидемиологии и микробиологии (на арм. языке), Айпетрат, вып. 1, 153, 1951.