

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ АДРИАМИЦИНА И ЕГО КОМПЛЕКСОВ С ИОНАМИ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ В КУЛЬТУРЕ

Т.К. ДАВТЯН

*НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б. Алексаняна  
МЗ РА, Детский иммунологический центр Медицинского центра "Айк"*

Показано, что адриамицин и его комплексы с ионами металлов переходной валентности обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении культур *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Shigella flexneri*, резистентных как к дезинфектантам, так и к антибиотикам. Антибактериальный эффект зависит от ДНК-связывающей активности указанных препаратов. Адриамицин и его металлокомплексы усиливают также бактерицидную активность лимфоцитов человека к патогенным бактериям в культуре, однако не влияют на фагоцитарную активность лейкоцитов человека *in vitro*.

Ցույց է տրված, որ ադրիամիցինի և փոփոխական վալենտականություն ունեցող մետաղների իոնների հետ նրա կոմպլեքսներն օժտված են արտահայտված հակամանրէային ակտիվությամբ ինչպես դեզինֆեկտանտների հանդեպ ռեզիստենտ, այնպես էլ հակաբիոտիկակայուն մանրէների *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* և *Shigella flexneri* կուլտուրաների նկատմամբ: Հակաբակտերիալ էֆեկտը կախված է նշված պրեպարատների ՂՆԹ-ի հետ կապվելու ակտիվությունից: Ադրիամիցինը և նրա մետաղակոմպլեքսներն ուժեղացնում են մարդու լիմֆոցիտների բակտերիցիդային ակտիվությունը պաթոգեն մանրէների նկատմամբ, սակայն չեն ազդում մարդու լեյկոցիտների ֆագոցիտար ակտիվության վրա *in vitro* պայմաններում:

Antibacterial activity of adriamycin (ADR) and its complexes with transitor metal ions have been investigated on the model of desinfectant- and antibioticresistant pathogen bacteria *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *E.coli*. ADR, ADR-Co<sup>2+</sup> and ADR-Cu<sup>2+</sup> have potent antibacterial activity in comparison with ADR - Fe<sup>3+</sup>. ADR and its metal complexes are able to induce bactericidal activity on human lymphocytes in culture. The agents indicated are unable to suppress and influence the activity of human leukocytes phagocytosis *in vitro*.

*Адриамицин - комплексы с ионами переходных металлов - бактериальная и  
иммуномодулирующая активности*

Развитие механизмов лекарственной резистентности бактериальных, опухолевых и вирус-инфицированных клеток является основной причиной низкой эффективности современной химиотерапии онкологических и инфекционных заболеваний. Антибиотикоустойчивость бактерий зависит от наличия мутаций в хромосомных и/или плазмидных генах, продукты которых могут участвовать в ключевых процессах метаболизма и размножения бактериальной клетки [8]. Изучение механизмов развития фенотипа множественной лекарственной устойчивости является актуальной задачей медицины и биологии для создания новых препаратов и комбинаций антибиотиков, способных преодолевать фенотип устойчивости клеток. Известно, что смертность больных от вторичных инфекций на фоне противоопухолевой химиотерапии является весьма распространенным

явлением в практической онкологии [9, 11, 12]. В связи с этим изучение взаимосвязанности противоопухолевых и антибактериальных свойств известных противоопухолевых препаратов представляется чрезвычайно важным в аспекте предупреждения развития бактериальной инфекции у больных, получающих противоопухолевую химиотерапию. Значительный интерес представляет также недостаточно изученный вопрос о действии цитотоксических препаратов на индукцию иммунного ответа к различным бактериальным антигенам в культуре и механизмы действия этих препаратов на иммунокомпетентные клетки, в частности, при комплексообразовании антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков с ионами металлов переходной валентности [1, 3, 5, 6, 7].

Целью настоящей работы явилось изучение антибактериальной активности адриамицина (АДР) и его комплексов с металлами переходной валентности: АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$  и АДР- $\text{Fe}^{3+}$ , а также влияния указанных препаратов на бактерицидную и фагоцитарную активность лимфоцитов человека в культуре.

**Материал и методика.** В работе использовались следующие бактериальные штаммы: эталонный штамм *Klebsiella pneumoniae*, любезно предоставленный кафедрой микробиологии Национального института здравоохранения РА им.С.Х. Авдалбекяна, *Staphylococcus aureus* 906, резистентный к дезинфектанту — 0,2%-ному раствору хлорамина и *S. aureus* 86, чувствительный к тому же дезинфектанту; резистентный к 0,1%-ному раствору хлорамина, штамм *Shigella flexneri* 5422, чувствительный штамм *Sh. flexneri* 5931 и чувствительный к 0,1%-ному раствору хлорамина штамм *Escherichia coli* 1252.

Комплексы АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$  и АДР- $\text{Fe}^{3+}$  готовили в молярном соотношении АДР-металл 3:1 по методике [4, 10]. Для этого 10мкл 0,02М растворов  $\text{CuSO}_4$  и  $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  и 2мкл 0,1М раствора  $\text{FeCl}_3$  смешивали с 200мкл 3,0 М раствора АДР ("FarmItalia") и инкубировали при 4°. Чувствительность микроорганизмов к ряду антибиотиков и препаратов АДР изучали методом серийных разведений и с использованием нагруженных указанными препаратами бумажных дисков. Селекцию и наращивание бактериальных штаммов проводили по стандартной методике. Антибиотики и препараты АДР разбавляли до концентрации 20ед/мл и 2мкг/мл агара соответственно. Метаболическую активность бактериальных штаммов *Sh. flexneri* исследовали с использованием биохимической системы для идентификации энтеробактерий фирмы "LACHEMA" (Чехия). Для этого 5 мл бактериальной суспензии отмывали 3 раза физиологическим раствором и распределяли по 1 мл каждой культуры, добавляли по 2мкг препаратов АДР, АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$ , АДР- $\text{Fe}^{3+}$  и инкубировали 3ч при 37°. После этого суспензию клеток отмывали центрифугированием и по 0,1 мл суспензии добавляли в лунки 96-луночной планшетки тест-системы. Биохимическую идентификацию штаммов *S. aureus* 86 и 906 производили по активности лецитиназы. Культуры *S. aureus* 86 и 906 штаммов наращивали 24 ч при 37° на твердых питательных средах (МПА) и готовили по 5 мл бактериальной суспензии. К 1 мл каждой бактериальной суспензии добавляли 2мкг препаратов АДР, АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$ , АДР- $\text{Fe}^{3+}$ . После инкубации культур (2ч при 37°) производили посев из соответствующей пробирки на желточно-солевой агар.

Электрофорез ДНК *S. aureus* в 1,5%-ном агарозном геле проводили в присутствии АДР и его комплексов АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$ , АДР- $\text{Fe}^{3+}$ . Для этого в 20мкл ТЕ буфера добавляли по 10 мкг ДНК *S. aureus*, 2 мкг препаратов АДР и до проведения электрофореза инкубировали 1ч при 37°.

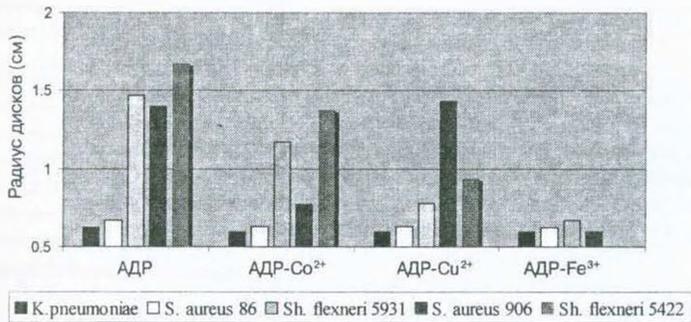
В работе использовали тонзиллярные лимфоциты человека, выделенные центрифугированием в градиенте плотности Ficoll-Paque ("Pharmacia") [1,2]. Лимфоциты в концентрации  $3,5 \times 10^6$ кл/мл культивировали в среде RPMI-1640 ("Serva"), содержащей 15% эмбриональной телячьей сыворотки ("Serva"), 2мМ L-глутамин,  $5 \times 10^{-5}$  М 2-меркаптоэтанол и 80 мкг/мл гентамицина.

Бактерицидную активность лимфоцитов в отношении *Yersinia enterocolitica* штамма

ОЗ оценивали с помощью разработанной нами методики [2]. Лимфоциты, культивированные в течение 72ч в присутствии митогена лаконоса (МЛ), АДР или его комплексов, трижды отмывали и инкубировали с бактериями в течение 24ч, после чего культуру высевали на среду, содержащую сахарозу, рамнозу, лактозу, мочевины, маннит, мальтозу и фенилаланин. Биохимическую активность стандартного штамма бактерий принимали за 100%.

Для изучения активности фагоцитоза цельную гепаринизированную кровь (5 мл) инкубировали 30 мин - 1ч при 37° с целью осаждения эритроцитов. Лейкоцитарную массу собирали и центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин. Лейкоциты ресуспендировали в полной среде RPMI-1640 и подсчитывали их количество в счетной камере. Лейкоциты в концентрации  $3,5 \cdot 10^6$  кл/мл инкубировали 1ч при 37° в присутствии объектов фагоцитоза и 2 мкг/мл АДР и его комплексов. В качестве объектов фагоцитоза использовали фиксированные бактерии *S.aureus* (штамм ИНМИА 5233) и *Y. enterocolitica* (штамм ОЗ), а также пекарские дрожжи. Суспензию микроорганизмов ( $OP_{620} = 0,7$ ) добавляли к лейкоцитам в соотношении 1:10. При исследовании опсонизированного фагоцитоза в среду инкубации добавляли 100мкл аутологичной сыворотки. После двухчасовой инкубации лейкоцитов готовили стандартные цитологические препараты. Для определения активности фагоцитоза препараты окрашивали по Романовскому-Гимза и подсчитывали фагоцитарную активность и фагоцитарный индекс [5].

**Результаты и обсуждение.** Результаты проведенных исследований показали, что как АДР, так и его комплексы с ионами переходных металлов обладают весьма выраженной антибактериальной активностью, которая проявлялась по отношению как к стандартным, так и к госпитальным штаммам *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Sh. flexneri* и *E. coli*. Следует отметить также, что указанный эффект более выражен у АДР, АДР- $Co^{2+}$  и АДР- $Cu^{2+}$ , чем у АДР- $Fe^{3+}$  (рис.1).



**Рис. 1.** Антибактериальная активность АДР, АДР- $Co^{2+}$ , АДР- $Cu^{2+}$ , АДР- $Fe^{3+}$  в отношении чувствительных и резистентных к дезинфектантам бактериальных культур *K.pneumoniae*, *S.aureus* и *Sh.flexneri*.

Антибактериальный эффект препаратов наблюдался при концентрации АДР и его комплексов 200 мг/мл, в то время как при низких концентрациях препаратов (10 мкг/мл) подавление роста бактерий наблюдалось лишь в присутствии АДР. Полученные результаты свидетельствуют о том, что комплексообразование АДР с ионами металлов приводит к снижению его антибактериальной активности, что связано, по-видимому, с активацией бактериальных сидерофоров, расщепляющих металлокомплексы АДР.

С целью сравнительного изучения чувствительности бактериальных культур к препаратам АДР и антибиотикам нами были проведены эксперименты с использованием антибиотикоустойчивых штаммов бактериальных культур (табл.1).

Таблица 1. Сравнительная антибиотикорезистентность и чувствительность бактериальных культур к АДР, АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$ , АДР- $\text{Fe}^{3+}$ 

Антибиотики	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i> 86	<i>Sh. flexneri</i> 5931	<i>S. aureus</i> 906	<i>Sh. flexneri</i> 5422	<i>E. coli</i> 1252
Амикацин	+	-	-	-	-	+
Ампициллин	-	+	+	+	+	-
Гентамицин	+	-	-	-	-	+
Канамицин	+	-	-	-	-	-
Карбенициллин	+	-	+	-	-	+
Цефалотин	+	-	-	-	-	-
Левомецетин	+	-	-	-	-	+
Невиграмон	+	+	-	+	+	+
Неомицин	+	-	-	-	-	+
Полимиксин	+	+	+	+	+	+
Рифампицин	-	-	-	-	-	-
Стрептомицин	+	-	+	-	-	+
Тетрациклин	-	-	+	-	-	+
Тобрамицин	+	-	-	-	-	-
Доксициклин	-	-	-	-	-	+
Амоксациллин	-	-	+	-	-	-
Пенициллин	-	-	+	-	-	-
АДР	-	-	-	-	-	-
АДР- $\text{Co}^{2+}$	-	-	-	-	-	-
АДР- $\text{Cu}^{2+}$	-	-	-	-	-	-
АДР- $\text{Fe}^{3+}$	-	-	-	-	-	-

Примечания: «+» - наличие роста бактерий; «-» - отсутствие роста бактерий.

Наши исследования показали, что культуры *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Sh. flexneri* и *E. coli*, устойчивые к амикацину, ампициллину, гентамицину, карбенициллину, цефалотину, левомецетину, невиграмону, неомицину, полимиксину, стрептомицину, тетрациклину, тобрамицину, доксициклину, амоксациллину и пенициллину, оказались весьма чувствительными к АДР и его комплексам с ионами переходных металлов. Следует отметить также, что чувствительные и резистентные к дезинфектантам штаммы *S. aureus* и *Sh. flexneri* оказались чувствительными к широкому спектру антибиотиков, АДР и его металлокомплексов. В то же время культуры *K. pneumoniae* и *E. coli*, которые обладали выраженной чувствительностью к дезинфектантам и устойчивостью к широкому спектру антибиотиков, были чувствительными также к АДР, АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$  и АДР- $\text{Fe}^{3+}$ . Чувствительность антибиотикорезистентных штаммов бактерий к АДР и его комплексам предполагает наличие универсального механизма антибактериального действия указанных препаратов, что, по-видимому, ассоциировано с фундаментальным механизмом антибиотикорезистентности бактерий - репликацией плазмидной ДНК.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что АДР и его комплексы АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$  и АДР- $\text{Fe}^{3+}$  обладают выраженной, дозозависимой антибактериальной активностью, причем у АДР, АДР- $\text{Co}^{2+}$  и АДР- $\text{Cu}^{2+}$  она более выражена, чем у АДР- $\text{Fe}^{3+}$ . АДР и его комплексы с ионами переходных металлов способны подавлять рост патогенных бактерий, чувствительных и резистентных как к дезинфектантам, так и к антибиотикам.

Для выявления возможных механизмов действия АДР и его комплексов

на метаболическую активность бактериальных клеток нами была изучена активность некоторых ферментов как чувствительных, так и резистентных к дезинфектантам и антибиотикам штаммов *S. aureus* и *Sh. flexneri*. Выявлено, что антибактериальная активность как АДР, так и его комплексов не связана с активностью ряда ферментов, регулирующих процессы метаболизма бактериальной клетки (табл. 2 и 3).

Таблица 2. Метаболическая активность резистентного (5422) и чувствительного (5931) к дезинфектантам штаммов *Sh. flexneri* до и после воздействия АДР, АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$  и АДР- $\text{Fe}^{3+}$

<i>Sh. flexneri</i> 5422	$\text{H}_2\text{S}$	MAN	LIS	IND	ORN	SCI	URE	ONPG	VPT	INO	LIP	PHE
<i>Sh. flexneri</i> 5931												
АДР	-/-	+/+	+/+	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	+/+	-/-
АДР- $\text{Co}^{2+}$	-/-	+/+	+/+	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	+/+	-/-
АДР- $\text{Cu}^{2+}$	-/-	+/+	+/+	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	+/+	-/-
АДР- $\text{Fe}^{3+}$	-/-	+/+	+/+	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	+/+	-/-
Контроль	-/-	+/+	+/+	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	+/+	-/-

Примечания:  $\text{H}_2\text{S}$ - тиосульфатредуктаза; MAN - манназа; LIS - лизинкарбоксилаза; IND - триптофаназа; ORN - орнитинкарбоксилаза; SCI-цитратаза; URE-уреаза; ONPG-β-галактозидаза; VPT-декарбоксилаза; INO-инозидаза; LIP-фактор роста; PHE-фенилаланинкарбоксилаза. «+» - наличие ферментативной активности; «-» - отсутствие ферментативной активности.

Таблица 3. Метаболическая активность штаммов *S. aureus*, чувствительных (86) и резистентных (906) к дезинфектантам до и после воздействия АДР, АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$ , АДР- $\text{Fe}^{3+}$

<i>S. aureus</i> 906	Активность лецитиназы
<i>S. aureus</i> 86	
АДР	+/+
АДР- $\text{Co}^{2+}$	+/+
АДР- $\text{Cu}^{2+}$	+/+
АДР- $\text{Fe}^{3+}$	+/+
Контроль	+/+

Примечание: «+» - наличие ферментативной активности.

Например, тиосульфатредуктаза не обладала активностью как до, так и после воздействия препаратов на культуру резистентного штамма *Sh. flexneri*. Следует отметить, что указанные препараты не подавляли также активность таких ферментов бактериальных клеток, как манназа, лизин- и орнитинкарбоксилаза, орнитиндекарбоксилаза *Sh. flexneri* и лецитиназа *S. aureus*. С целью выяснения влияния АДР и его металлокомплексов на генетический аппарат бактериальных клеток нами были проведены модельные эксперименты *in vitro* с использованием геномной ДНК *S. aureus*. О ДНК-тропной активности препаратов судили по изменению

электрофоретической подвижности молекул ДНК в агарозном геле, что зависит от способности указанных препаратов образовывать сложные молекулярные комплексы с короткими цепями ДНК *S. aureus*. Исследования показали, что АДР и его комплексы сильно подавляют электрофоретическую подвижность ДНК *S. aureus*, причем АДР- $\text{Cu}^{2+}$  и АДР- $\text{Fe}^{3+}$  обладают более выраженной ДНК-связывающей активностью, чем АДР и АДР- $\text{Co}^{2+}$ .

Таким образом, на основании результатов проведенных нами исследований можно сделать заключение о том, что подавление роста бактериальных клеток АДР и его металлокомплексами не обусловлено изменением метаболической активности клеток и зависит от ДНК-тропной активности и подавления репликации плазмид патогенных бактерий.

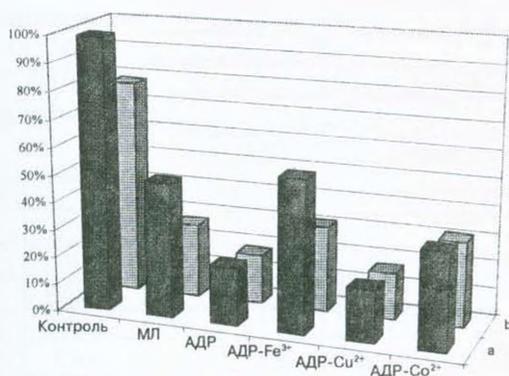


Рис. 2. Влияние АДР и его металлокомплексов на бактерицидную активность лимфоцитов человека в культуре.

Примечания: по оси ординат

а) биохимическая активность культур *Y. enterocolitica*;

б) лецитиназная активность культур *S. aureus*;

МЛ-митоген лаконоса (5мкг/мл).

Для исследования влияния АДР и его комплексов на бактерицидную активность тонзиллярных лимфоцитов в качестве клеток-мишеней были использованы стандартные штаммы *S. aureus* и *Y. enterocolitica*. Как показали результаты экспериментов (рис. 2), МЛ-активированные тонзиллярные лимфоциты способны ингибировать на 40% рост культур *S. aureus* и *Y. enterocolitica*, что проявляется уменьшением их биохимической активности. При изучении влияния указанных препаратов на цитотоксичность лимфоцитов к бактериям *Y. enterocolitica* было выявлено, что лимфоциты, инкубированные в присутствии АДР, АДР- $\text{Co}^{2+}$  и АДР- $\text{Cu}^{2+}$ , обладали более выраженной по сравнению с МЛ-активированными бактерицидной активностью, причем наиболее сильным бактерицидным действием обладали лимфоциты, обработанные АДР- $\text{Cu}^{2+}$  (ингибирование роста по сравнению с контролем на 80%) и АДР (78%). В то же время лимфоциты, обработанные АДР- $\text{Fe}^{3+}$ , обладали низкой цитотоксичностью (35%). Аналогичные результаты были получены при изучении бактерицидного действия тонзиллярных лимфоцитов

в отношении *S. aureus*. Наиболее сильная бактерицидная активность проявлялась в присутствии АДР и АДР- $\text{Cu}^{2+}$  (50%). Бактерицидная активность лимфоцитов, обработанных АДР- $\text{Co}^{2+}$ , в отношении *Y. enterocolitica* занимала промежуточное место (ингибирование роста на 60%), а при использовании в качестве мишеней *S. aureus* было сходным с действием АДР- $\text{Fe}^{3+}$  (35%).

Таким образом, на основании проведенных экспериментов можно сделать заключение о том, что лимфоциты, обработанные АДР и АДР- $\text{Cu}^{2+}$ , обладают сильно выраженным бактерицидным действием по отношению к *S. aureus* и *Y. enterocolitica*.

Механизмы, лежащие в основе бактерицидного действия лимфоцитов, могут быть связаны с активацией клеточно-опосредованных реакций (активация макрофагов и процесса фагоцитоза, активация цитотоксических клеток) или с увеличением синтеза и секреции гуморальных цитотоксических факторов (свободных радикалов и т.д.).

Таблица 4. Влияние АДР, АДР- $\text{Co}^{2+}$ , АДР- $\text{Cu}^{2+}$  и АДР- $\text{Fe}^{3+}$  на фагоцитарную активность ЛПКЧ

Препарат	ОНЗ фагоцитоз						ОЗ фагоцитоз	
	<i>S.aureus</i>		<i>Y.enterocolitica</i>		<i>S.cerevisiae</i>		<i>S.cerevisiae</i>	
	ФА	ФИ	ФА	ФИ	ФА	ФИ	ФА	ФИ
Контроль	93±3	13±5	92±5	13±6	71±12	2.6±0.9	65±9	2.6±0.2
АДР	95±2	12±2	89±6	13±4.5	81±7	3.6±0.8	71±7	3.4±1.4
АДР- $\text{Fe}^{3+}$	92±4	11±5	93±4	14±4.5	81±5	3±0.3	57±7	3.5±1.5
АДР- $\text{Cu}^{2+}$	95±2	11±3	88±7	14±3	63±0.7	2.6±0.3	59±1.2	2.3±1.1
АДР- $\text{Co}^{2+}$	95±3	11±2	95±4	14±4.5	73±0.9	2.9±0.3	69±8	3±1.1

Примечания: ОНЗ - опсониннезависимый; ОЗ - опсонинзависимый; ФА - фагоцитарная активность; ФИ - фагоцитарный индекс, ЛПКЧ - лимфоциты периферической крови человека.

При изучении влияния АДР и его комплексов на процессы фагоцитоза в качестве объектов были использованы как общепринятые *S. aureus* и пекарские дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, так и редко используемый объект - *Y. enterocolitica*. При использовании в качестве объектов фагоцитоза пекарских дрожжей были исследованы как опсониннезависимый, так и опсонинзависимый фагоцитоз. Результаты экспериментов представлены в табл.4. Как показал статистический анализ результатов, достоверных изменений фагоцитарной активности (ФА) и фагоцитарного индекса (ФИ) при действии АДР и его комплексов как на опсонинзависимый, так и опсониннезависимый фагоцитоз при использовании всех трех указанных микроорганизмов не обнаружено. Меньшие значения ФА и ФИ при использовании в качестве клеток-мишеней *S. cerevisiae* обусловлены большими размерами дрожжей.

Таким образом, процессы фагоцитоза микроорганизмов оказались устойчивыми к действию АДР и его комплексов с некоторыми металлами переходной валентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексян Ю.Т., Давтян Т.К.* Иммуный ответ культивируемых лимфоцитов и получение гибридом, продуцирующих человеческие моноклональные антитела. 141, Ереван, 1995.
2. *Давтян Т.К., Аванесян Л.А., Гукасян В.З., Алексян Ю.Т.* Бюл. Эксп. Биол. Мед. 7, 60-62, 1999.
3. *Давтян Т.К., Алексян Ю.Т., Гринчук Т.М., Игнатова Т.Н., Меликсетян М.Б., Сорокина Е.А.* Иммунология, 5, 33-37, 1994.
4. *Давтян Т.К., Гюльханданян А.В., Гамбаров С.С., Нагапетян К.Г., Алексян Ю.Т., Игнатова Т.Н.* Цитология, 2, 135-144, 1996.
5. *Давтян Т.К., Меликсетян М.Б., Алексян Ю.Т., Игнатова Т.Н.* Цитология. 6/7, 91-97, 1993.
6. *Давтян Т.К., Меликсетян М.Б., Игнатова Т.Н., Алексян Ю.Т.* Цитология, 4, 54-60, 1993.
7. *Меликсетян М.Б., Давтян Т.К., Иванова И.В., Алексян Ю.Т., Игнатова Т.Н.* Цитология, 6/7, 98-104, 1993
8. *Cullinane C., Cutts S.M., Van Rosmalen A., Phillips D.R.* Nucleic Acid Res. 22, 2296-2303, 1994.
9. *Gautman S., Chikalla N., Ganapathi R., Gamilton Th.* Cancer Res. 51, 928-937, 1991.
10. *Hasinoff B.B.* Biochem. Cell Biol. 68, 1331-1336, 1990.
11. *Olson R.D., Mushlin P.S.* FASEB J. 4, 3086-3097, 1991.
12. *Teillaud J.L., Gruel N., Moncuit J. et al.* Biomed Pharmacother. 52, 282-290, 1998.

Поступила 22.III.2000