

УДК 612.017.1:615.33+619:616—097

А. А. НАВАСАРДЯН, Г. А. ШАКАРЯН

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ИММУНИТЕТ

Изучалось влияние различных антибиотиков на специфические и неспецифические показатели иммунитета при иммунизации животных противобруцеллезной и противопаратифозной вакцинами и эритроцитарным антигеном. Установлено, что из испытанных антибиотиков 10 препаратов оказывали угнетающее действие на те или иные показатели естественного и приобретенного иммунитета.

Широкое применение антибиотиков в качестве лечебных, профилактических, стимулирующих и консервирующих средств в здравоохранении, ветеринарии и различных отраслях народного хозяйства способствовало выявлению все новых отрицательных сторон действия антибиотиков на макро- и микроорганизмы.

Из многосторонних действий антибиотиков на макроорганизм большой интерес представляет изучение их влияния на иммунообразовательные процессы. Решение этой проблемы является одним из важнейших условий для целенаправленного, рационального и эффективного использования антибиотиков при терапии и профилактике инфекционных заболеваний людей и животных. Проблеме изучения влияния антибиотиков на иммуногенез посвящено немало работ как отечественных, так и зарубежных авторов.

В статье изложены результаты исследований, проведенных сотрудниками кафедры микробиологии и вирусологии Ереванского зооветеринарного института, а также проблемной лаборатории антибиотиков за период с 1962 по 1975 год [6—14, 17—26].

Материал и методика

Опыты поставлены на лабораторных и домашних животных. Из антибиотиков были испытаны пенициллин, стрептомицин, мономицин, неомицин, тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин, дитетрациклин, дибиомицин, синтсмицин, левомицетин, полимиксин и канамицин.

Как правило, антибиотики вводились до начала иммунизации, одновременно с введением вакцины и в различные сроки иммунообразовательного периода. Кратность и продолжительность введения антибиотиков в организм иммунизированных животных колебались от 3 до 20 дней один или два раза в сутки. Вводились они внутримышечным

или пероральным путем. Иммунизация животных проводилась бруцеллезным, паратифозным и эритроцитарным антигенами. В качестве контроля служили иммунизированные животные, не получавшие антибиотиков.

Из специфических и неспецифических показателей иммунитета были изучены: агглютинины, комплементсвязывающие антитела, опсонофагоцитарная реакция, превентивные свойства и комплементарная активность сыворотки крови, активность лизоцима, общий белок и белковые фракции, картина крови, а также возможность передачи антител и антибиотиков потомству.

Влияние антибиотиков на те или иные показатели иммунного ответа изучалось через различные сроки их введения в организм.

Результаты и их обсуждение

В пределах журнальной статьи не представляется возможным подробно представить динамику изменения иммунобиологических показателей под действием каждого антибиотика в отдельности с указанием титров антител, степени активности или напряженности некоторых основных показателей иммунитета, морфологических и биохимических изменений в различные сроки исследования. Поэтому в сводной таблице указано только положительное или отрицательное действие антибиотиков на некоторые иммунобиологические показатели, а в отдельных случаях показано влияние антибиотиков на некоторые показатели в динамике.

Из таблицы видно, что нами было изучено влияние антибиотиков на агглютининообразовательные процессы, затем на белки и отдельные его фракций, на комплементсвязывающие антитела, комплементарную активность сыворотки крови, плазмоклеточную реакцию и опсонофагоцитарную реакцию. Другие показатели были изучены в отдельных сериях опытов, и их результаты будут изложены в тексте.

Из таблицы видно, что стрептомицин, канамицин, мономицин, неомицин и хлортетрациклин при испытанных нами дозах, кратностях и методах введения в организм оказывают угнетающее действие на агглютининообразовательные процессы при вакцинации животных против бруцеллеза, в то время как пенициллин, окситетрациклин, дитетрациклин и дибисмицин не оказывали отрицательного влияния на процессы образования агглютининов. Окситетрациклин не оказывал отрицательного действия как при пероральном, так и внутримышечном введении [10, 11, 13].

Действие пенициллина на агглютининообразовательные процессы нами многократно изучалось при бруцеллезной инфекции на различных видах лабораторных и домашних животных, и лишь в одной серии опытов на кроликах при ежедневном двукратном введении трехкратно повышенной терапевтической дозы в течение 20 дней одновременно с началом вакцинации он оказывал угнетающее действие на выработку

Влияние антибиотиков на различные показатели иммунитета

Таблица

Антибиотики	Доза (в тыс. ЕД/кг)	Кратность введения (в днях)	Метод введения	Вид антигена	РА	РДСК	Активн. компле- мента	Сывор. белки	Плазмокл. реакция	Опсонифа- гоцит. реак- ция
Пенициллин	5—20	7—20	в/мышечно	паратифозн. бруцеллезн.	+	—	—	—	—	—
Стрептомицин	10—20	3—7	в/мышечно	паратифозн. бруцеллезн.	+	+	—	+	—	+
Хлортетрациклин	20—60	5—7	перорально	паратифозн. бруцеллезн.	+	+	—	+	+	—
Тетрациклин	10	4—6	в/мышечно	паратифозн. эритроцитар.	—	—	—	+	—	—
Окситетрациклин	10—20	5—7	перорально и в/мышечно	бруцеллезн.	—	—	—	—	—	—
Дитетрациклин	20—50	6—7	перорально	бруцеллезн.	—	—	—	—	—	—
Дибеномицин	20	6	перорально	бруцеллезн.	—	—	—	—	—	—
Синтомицин	30—90	5	перорально	паратифозн.	—	—	+	—	—	—
Левомецетин	30—90	5	перорально	паратифозн.	—	—	+	—	—	—
Неомицин	5—20	5—7	в/мышечно	бруцеллезн.	+	+	—	—	—	—
Мономицин	10—50	3—6	в/мышечно	бруцеллезн. паратифозн. эритроцитар.	+	+	+	+	+	+
Канамицин	10 5—10	5 5	перорально в/мышечно	эритроцитар. бруцеллезн.	+	+	—	+	—	—
Полимиксин	200—600 1	7 2—4	перорально в/мышечно	паратифозн. эритроцитар.	+	+	+	—	—	—

Примечание. + угнетение, — нет угнетения.

агглютининов, во всех остальных сериях опытов пенициллин на агглютининообразовательные процессы при бруцеллезе отрицательного действия не оказывал. Наоборот, были отмечены случаи, когда пенициллин в опытах на кроликах и овцах оказывал стимулирующее действие на выработку агглютининов и комплемента связывающих антител. Титр антител у опытных животных, по сравнению с контрольными, примерно на 50% был выше.

На агглютининообразовательные процессы при паратифозной инфекции оказывали угнетающее действие пенициллин, стрептомицин, мономицин и полимиксин. Хлортетрациклин, синтомицин, левомецетин при пероральном, тетрациклин при внутримышечном применении не оказывали отрицательного действия на выработку противопаратифозных агглютининов.

Отрицательное действие антибиотиков на выработку агглютининов наглядно представлено на рис. 1.

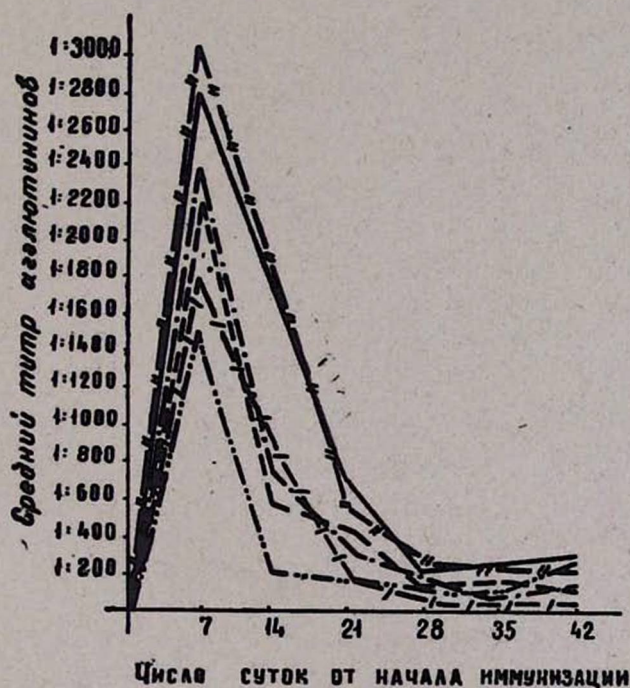


Рис. 1. Динамика антителогенеза у животных под влиянием антибиотиков.

— — — — — Контрольная группа. —'—'—'—'—'—'— Пенициллино-
вая группа. — — — — — Стрептомициновая группа.
— — — — — Биомидиновая группа.
—'—'—'—'—'— Мономициновая группа.
— — — — — Мономицин + пенициллиновая
группа.

Под влиянием некоторых антибиотиков титр агглютининов как при вакцинации против бруцеллеза, так и против паратифа резко снижается (в 2—3 раза ниже у животных опытных групп по сравнению с

контрольными). Как правило, выраженное угнетающее действие антибиотиков на агглютинообразовательные процессы проявляется при одновременном их введении с вакциной.

Из той же кривой видно, что снижение титра агглютининов при всех сериях опытов происходит почти параллельно, но в отличие от опытных групп у контрольных животных во все сроки исследования он держится на высоком уровне.

Нас интересовал также вопрос о том, могут ли пенициллин и стрептомицин оказать отрицательное влияние на титр агглютининов при длительном хранении агглютинирующих сывороток. С этой целью от иммунизированных против бруцеллеза и паратифа кроликов, получавших и не получавших антибиотик, через различные сроки после начала иммунизации была взята кровь для получения агглютинирующих сывороток. Сыворотки хранились в условиях холодильника при температуре $+2-8^{\circ}\text{C}$. Исследования показали, что титры агглютининов сывороток всех групп при хранении в течение 3—4 месяцев сохранились примерно на том уровне, который был установлен при взятии крови (за период хранения сыворотки исследовались 3 раза). Таким образом, нами установлено, что пенициллин и стрептомицин не оказывали отдаленного действия на титр агглютининов сыворотки при хранении.

На выработку комплементсвязывающих антител при бруцеллезной инфекции угнетающее действие оказывают стрептомицин, канамицин, неомицин, мономицин и хлортетрациклин, т. е. те же антибиотики, которые оказывали отрицательное действие на агглютинообразовательные процессы. Пенициллин при внутримышечном, окситетрациклин при внутримышечном и пероральном, дитетрациклин и дибиомицин при пероральном введении не оказывали угнетающего действия на процесс образования комплементсвязывающих антител.

Угнетающее действие антибиотиков на выработку комплементсвязывающих антител можно показать в опытах с мономицином. В группе кроликов, получавших мономицин одновременно с вакциной против бруцеллеза, максимальный титр комплементсвязывающих антител обнаруживается на 10-й день после иммунизации с показателем среднего титра 1:72, тогда как в контрольной группе это имеет место на 15-й день после иммунизации со средним титром 1:300, т. е. под действием антибиотика титр комплементсвязывающих антител примерно в 4 раза снижается. При введении через 7 дней после начала вакцинации действие мономицина на антителогенез несколько ослабевает.

В одной серии опытов на 30 овцах мы изучали влияние неомицина на выработку полных и неполных антител при вакцинации животных против бруцеллеза. При применении неомицина в дозе 20 тыс ЕД/кг в сутки наблюдается достоверное снижение титров полных и неполных антител во все сроки исследования в течение 4 месяцев после начала вакцинации.

Стрептомицин, канамицин, мономицин, неомицин и хлортетрациклин при применении с лечебной целью одновременно с вакцинацией могут снизить напряженность иммунитета у людей и животных, иммунизированных против бруцеллеза.

Синтомицин, левомицин, мономицин и полимиксин оказывали подавляющее влияние на комплементарную активность сыворотки крови животных, иммунизированных против бруцеллеза. Хлортетрациклин при паратифе, окситетрациклин и неомицин при бруцеллезе и полимиксин при введении эритроцитарного антигена на комплементарную активность сыворотки крови при испытанных нами дозах, кратностях и методах их введения не оказывали отрицательного влияния.

Наряду с изучением действия антибиотиков на некоторые специфические и неспецифические гуморальные факторы нами было изучено также их влияние на клеточные факторы иммунитета—иммунокомпетентные (антителообразующие) клетки, опсонофагоцитарную реакцию и морфологическую картину крови.

Влияние антибиотиков на плазмоклеточную реакцию изучалось на мышах, иммунизированных эритроцитами барана. Из антибиотиков были испытаны мономицин, тетрациклин и полимиксин (в одном варианте опытов антибиотики испытывались в комбинации с норсульфазолом). Результаты показали, что мономицин в дозе 50 тыс. ЕД/кг приводил к уменьшению общего количества плазмоклеточных клеток—9,3 против 21,9 у контрольных. Норсульфазол не оказывал отрицательного действия на течение плазмоклеточной реакции. Однако в комбинации с норсульфазолом отрицательное действие мономицина на плазмоклеточную реакцию значительно смягчается. Общее количество плазмоклеточных клеток уменьшается также при комбинированном применении тетрациклина и мономицина. Полимиксин на пролиферацию плазмоклеточных клеток селезенки мышей не оказывал заметного влияния.

В одной серии опытов испытывалось действие стрептомицина на плазмоклеточную реакцию селезенки мышей, иммунизированных противобруцеллезной вакциной. Полученные результаты показали, что под влиянием стрептомицина происходит уменьшение общего количества плазмоклеточных клеток.

Было изучено действие мономицина, стрептомицина, пенициллина, окситетрациклина, хлортетрациклина, синтомицина и левомецетина на опсонофагоцитарную реакцию. Фагоцитарная активность лейкоцитов у подопытных животных под влиянием антибиотиков изменялась. Опсонофагоцитарный показатель у иммунизированных против бруцеллеза кроликов, получавших мономицин одновременно с вакциной, в 2—2,5 раза был ниже, чем у животных, получавших препарат спустя 7 дней после иммунизации. У контрольных животных опсонофагоцитарный показатель в 4—8 раз превышал тот же показатель у животных, получавших мономицин в процессе иммуногенеза. Аналогичную картину

наблюдали и у иммунизированных кроликов, получавших стрептомицин, фагоцитоз у животных, получавших стрептомицин, был выражен слабо, в то время как у контрольных животных он был умеренным. Пенициллин и окситетрациклин у иммунизированных против бруцеллеза кроликов отрицательно не влияли на фагоцитарную активность лейкоцитов. Такие же данные были получены при испытании синтомицина, левомицетина и хлортетрациклина у кроликов, иммунизированных против паратифа.

В одном случае было изучено влияние стрептомицина на морфологическую картину периферической крови у иммунизированных против бруцеллеза животных (овец), при этом стрептомицин в дозе 10 и 20 тыс. ЕД/кг не вызывал особых сдвигов в составе форменных элементов крови.

Нами проводилось также изучение влияния антибиотиков на содержание общего белка и отдельных его фракций у животных, иммунизированных бруцеллезной и паратифозной вакцинами, а также эритроцитарным антигеном. Полученные при этом результаты показали, что под действием мономицина в дозе 15 и 50 тыс. ЕД/кг в сыворотке крови у иммунизированных бараньими эритроцитами мышей происходит уменьшение общего количества белка за счет гамма-глобулиновой фракции. При введении тетрациклина в дозе 10 тыс. ЕД/кг наблюдается увеличение общего количества белка сыворотки крови. Мономицин в дозе 10 тыс. ЕД/кг в сочетании с противопаратифозной сывороткой у зараженных паратифом кроликов не оказывал отрицательного действия на динамику белковых фракций, в частности на гамма-глобулиновую фракцию. Хлортетрациклин в дозе 20 тыс. ЕД/кг при пероральном применении в течение 7 дней у зараженных паратифом кроликов вызывал увеличение содержания общего сывороточного белка, альфа- и бета-глобулиновых фракций сыворотки крови, в то время как гамма-глобулиновая фракция уменьшалась. Синтомицин и левомицетин в дозах 30 и 90 мг/кг, хлортетрациклин—20 тыс. ЕД/кг при пероральном применении в течение 5 дней, начиная с первого дня введения паратифозной вакцины, на динамику белковых фракций сыворотки крови кроликов не оказывали существенного влияния. Не оказывали заметного влияния на состав белков сыворотки крови у иммунизированных против бруцеллеза овец также дитетрациклин и дибиомицин, примененные в дозе 20 тыс. ЕД/кг. Мономицин, окситетрациклин, стрептомицин и пенициллин в дозах 10—20 тыс. ЕД/кг на общий белок и отдельные его фракции у иммунизированных против бруцеллеза животных отрицательного действия не оказывали.

Таким образом, влияние антибиотиков на общий белок и его фракции находится в зависимости от вида, дозы и метода введения антибиотиков.

Определенный интерес представляют наши исследования относительно действия антибиотиков на превентивные свойства иммунных сывороток.

Мономицин при введении кроликам одновременно с противобруцеллезной вакциной в дозе 20 тыс. ЕД/кг в сутки в течение 7 дней почти полностью подавлял защитные свойства иммунной сыворотки, в то время как при введении антибиотика спустя 7 дней после начала иммунизации его подавляющее действие на превентивные свойства сыворотки крови проявляется частично. Окситетрациклин в дозах 15, 20 и 45 мг/кг у иммунизированных против бруцеллеза кроликов несколько повышал превентивные свойства сыворотки крови.

В одной серии опытов были изучены превентивные свойства сыворотки крови зараженных паратифом кроликов, которые с лечебной целью получали мономицин в дозе 5 тыс. ЕД/кг и паратифозную сыворотку—0,5 мл/кг или их сочетание дважды в сутки в течение 3 дней. Результаты опытов показали, что мономицин и паратифозная сыворотка как раздельно, так и в сочетании на превентивные свойства не оказывали угнетающего влияния. Не оказывали отрицательного действия на превентивные свойства сыворотки крови телят, вакцинированных против паратифа, также мономицин, тетрациклин и стрептомицин, введенные подопытным животным в дозах 10 и 20 тыс. ЕД/кг в течение 5 дней. Эти данные, а также специально поставленные опыты позволили комбинацию мономицина с паратифозной сывороткой рекомендовать в качестве средства экстренной профилактики паратифа.

Заслуживают внимания полученные нами данные относительно действия антибиотиков на лизоцимную активность сыворотки крови иммунизированных и неиммунизированных животных.

Мономицин, введенный в организм кроликов в дозах 10 и 30 тыс. ЕД/кг в сутки однократно и многократно, приводил к снижению активности лизоцима сыворотки крови, а в дозах 10 и 20 тыс. ЕД/кг в течение 5 дней после вакцинации оказывал подавляющее влияние на титр лизоцима сыворотки крови вакцинированных и ревакцинированных против бруцеллеза телят. В этих же условиях опыта окситетрациклин на активность лизоцима сыворотки крови не оказывал отрицательного действия. Мономицин в дозе 5 тыс. ЕД/кг и паратифозная сыворотка в дозе 0,5 мл/кг, примененные как раздельно, так и в сочетании 2 раза в сутки в течение 3 дней, на активность лизоцима сыворотки крови кроликов не оказывали угнетающего действия. Хлортетрациклин в дозе 20 тыс. ЕД/кг, примененный в течение 7 дней у кроликов, зараженных перорально сальмонеллами, вызывал снижение титра лизоцима сыворотки крови.

Стрептомицин в дозе 10 тыс. ЕД/кг, введенный одновременно, и в дозах 10 и 20 тыс. ЕД/кг спустя 5 дней от начала введения паратифозной вакцины на титр лизоцима сыворотки крови телят не оказывал угнетающего влияния. Препарат, введенный телятам в дозе 20 тыс. ЕД/кг одновременно с паратифозной вакциной, на титр лизоцима оказывал подавляющее влияние. Полимиксин в дозе 1000 ЕД, введенный дву- и четырехкратно в организм белых мышей одновре-

менно с 2% взвесью бараньих эритроцитов, на лизоцимную активность сыворотки крови существенного влияния не оказывал.

Как было указано выше, нами исследована возможность передачи антител и антибиотиков потомству. Результаты опытов показали, что в яйцах и эмбрионах от кур-несушек, получавших антибиотик внутрь или внутримышечно, содержание последнего обнаруживалось лишь после их ферментативного гидролиза. Причем препарат обнаруживался в возрастающих концентрациях в зависимости от введенной курам-несушкам дозы антибиотика. В биосубстратах, не подвергнутых предварительной обработке (ферментативному гидролизу), препарат был обнаружен в виде следов лишь в яйцах от кур-несушек, получавших тетрациклин внутримышечно в высоких дозах (25 тыс. ЕД). Аналогичные данные получены при испытании окситетрациклина и стрептомицина.

Установлено, что при иммунизации кур-несушек бивалентной формол-квасцовой вакциной против пуллороза и колибактериоза, а также противобруцеллезной вакциной специфические антитела от них через яйца передаются эмбрионам и цыплятам. Установленный факт передачи антител и антибиотиков от иммунизированных кур-несушек яйцам и цыплятам заслуживает внимания с точки зрения выяснения возможности использования этого эффекта для профилактики инфекционных заболеваний цыплят.

Результаты наших исследований показывают, что при испытанных нами дозах и методах применения из 13 изученных антибиотиков 10 оказывали угнетающее действие на те или иные специфические и неспецифические показатели иммунитета. Следовательно, отрицательное действие большинства антибиотиков на защитные механизмы организма является очевидным фактом.

Лишь 3 антибиотика—окситетрациклин, дитетрациклин и дибиомицин, действие которых изучалось только в отношении выработки противобруцеллезных агглютининов и комплементсвязывающих антител, при пероральном их применении не оказывали отрицательного действия на изученные показатели иммунитета.

Из литературы известно, что указанные антибиотики оказывают определенное влияние на те или иные показатели иммунитета. Так, аналогичные с нашими данными результаты получили Я. Р. Коваленко и Н. Т. Татаринцев [3], О. И. Шевякова и Ю. С. Колесникова [16], А. А. Цуцаева [15] и др. Однако в ряде работ: В. Ф. Грезина и В. Ф. Ковалева [1], М. Н. Егоровой и Т. М. Кокушиной [2], М. Т. Коняева и Е. М. Карасика [4], И. М. Корпуть [5] отмечается угнетающее влияние указанных антибиотиков на иммунитет, что, возможно, связано с различием доз и методов введения антибиотиков и антигенов в организм животных.

В целях предупреждения широкого распространения антибиотикостойчивых форм микробов в настоящее время не рекомендуется при-

менять антибиотики медицинского назначения в качестве стимуляторов роста и развития молодняка сельскохозяйственных животных.

Многочисленными экспериментальными и клиническими наблюдениями установлено, что антибиотики в ряде случаев одновременно с терапевтическим эффектом могут вызывать отрицательные явления, условно именуемые «побочным» действием. Если в первые годы применения антибиотиков побочные действия не были частыми и в большинстве случаев проявлялись в виде местных нарушений, то в дальнейшем по мере получения новых антибиотиков, в частности антибиотиков с широким спектром действия, они стали возникать все чаще и нередко в более тяжелой форме.

К побочным действиям антибиотиков следует отнести, аллергические, токсические реакции и дисбактериозы, при которых наблюдается понижение реактивности организма с появлением суперинфекции, понижение свертываемости крови, нарушения в кроветворных и других внутренних органах и нервной системе, вызывающие значительные функциональные расстройства, а также различные проявления «лекарственной болезни», наиболее тяжелой формой которой является кандидомикоз слизистых и внутренних органов. Высшим проявлением последнего является кандидосепсис.

Во избежание развития побочных действий антибиотиков их следует применять лишь по строгим показаниям, соблюдая меры предосторожности.

Сказанное свидетельствует о том, что следует глубоко и всесторонне изучать побочные действия тех антибиотиков, которые широко используются при терапии и профилактике инфекционных заболеваний человека и животных, для стимуляции роста и развития молодняка сельскохозяйственных животных и при консервировании продуктов животного и растительного происхождения.

В настоящее время назрел вопрос об унификации основных методов исследования при изучении побочного действия антибиотиков.

Ереванский зооветеринарный институт

Поступила 29/XI 1976 г.

Ա. Ա. ՆԱՎԱՍԱՐԴՅԱՆ, Գ. Ա. ՇԱԲԱՅԱՆ

ԱՆՏԻԲԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԻՄՈՒՆԻՏԵՏԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է անտիբիոտիկների ազդեցության բնույթը օրգանիզմի իմունոլոգիական ռեակցիայի մի շարք ցուցանիշների վրա, կենդանիների հակաբորուցելուզային, հակապարատիֆային վակցինաներով, ինչպես նաև ոչ բակտերային հակածնով իմունացնելիս:

Փորձերից ստացված արդյունքները վկայում են այն մասին, որ օրգանիզմի բնական և ձեռք բերովի իմունիտետի որոշ ցուցանիշներ կասեցվել են մեր կողմից փորձարկված անտիբիոտիկների կողմից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Грезин В. Ф., Ковалев В. Ф. Ветеринария, 1968, 12, 63.
2. Егорова М. Н., Кокушина Т. М. В кн.: Труды Ленинградского научно-исследовательского института антибиотиков, т. 1. Л., 1958, 235.
3. Коваленко Я. Р., Татаринцев Н. Т. Ветеринария, 1962, 2, 18.
4. Коняев М. Т., Карасик Е. М. Ветеринария, 1968, 2, 41.
5. Корпуть И. М. Ветеринария, 1974, 11, 59.
6. Навасардян А. А. Известия АН АрмССР (биол. науки), 1962, т. XV, 89.
7. Навасардян А. А. Известия сельхоз. наук МСХ АрмССР, 1963, 8, 95.
8. Навасардян А. А. Известия АН АрмССР (биол. науки), 1963, 9, 47.
9. Навасардян А. А. Мат. докл. конференции молодых научных работников Ереванского зооветинститута. Ереван, 1965, 65.
10. Навасардян А. А. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1973, т. XIII, 6, 29.
11. Навасардян А. А., Седракия Р. Г. Научные тр. Ставропольского сельскохозяйственного института, 1973, в XXXVI, 254.
12. Навасардян А. А. Там же, 1974, в XXXVII, т. V, 117.
13. Навасардян А. А. Известия сельхоз. наук МСХ АрмССР, 1975, 3, 87.
14. Навасардян А. А. Научные тр. Ставропольского сельхоз. института, 1975, в XXXVIII, т. 5, 65.
15. Цуцаева А. А. Тр. Харьковского мед. института, 1963, в. 59, 59.
16. Шевякова О. И., Колесникова Ю. С. Антибиотики, 1959, 1, 66.
17. Шакарян Г. А., Нуразян А. Г., Навасардян А. А. Антибиотики, 1965, 4, 337.
18. Шакарян Г. А., Навасардян А. А. Известия АН АрмССР, 1965, т. XVIII, 8, 56.
19. Шакарян Г. А., Навасардян А. А. Ветеринария, 1965, 5, 30.
20. Шакарян Г. А., Нуразян А. Г., Навасардян А. А. Известия АН АрмССР (биол. науки), 1966, т. XIX, 4, 9.
21. Шакарян Г. А., Навасардян А. А. В кн.: Проблемы иммунитета сельхоз. животных. М., 1966, 325.
22. Шакарян Г. А., Нуразян А. Г., Навасардян А. А. Докл. на IX Международном конгрессе микробиологов М., 1966, 461.
23. Шакарян Г. А., Навасардян А. А. Биологический журнал Армении, 1970, 7, 99.
24. Шакарян Г. А., Навасардян А. А. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1972, т. XII, 2, 22.
25. Шакарян Г. А., Навасардян А. А. Там же, 1972, т. XII, 1, 27.
26. Шакарян Г. А., Навасардян А. А., Кочикян Г. В. Тр. Ставропольского сельхоз. института, 1975, в XXXVIII, т. V, 67.