

Министерство здравоохранения БССР
Белорусский ордена Трудового Красного Знамени
научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии
Белорусское научное медицинское общество
микробиологов, эпидемиологов и паразитологов

СТРЕПТОКИНАЗА
И ДРУГИЕ
ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ
ФЕРМЕНТЫ

(Биосинтез, очистка,
экспериментальные
и клинические испытания)

- / АВГ 2007

Минск 1979

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Н.Е.САВЧЕНКО, В.И.ВОТЯКОВ – главные редакторы,
П.Г.РЫТИК, В.Н.НИКАНДРОВ – зам.главных редакторов,
В.Н.КОВЧУР – ответственный секретарь,
Т.А.ЗАВАЛИШИНА, А.И.КУЗИНА, В.М.ТКАЧ, Ю.Т.ШАРАБЧИЕВ

В сборнике опубликованы материалы по вопросам биосинтеза, очистки стрептокиназы и других тромболитических ферментов микроорганизмов. Изложены сведения о некоторых свойствах тромболитических ферментов.

Сборник предназначен для микробиологов, биохимиков, фармакологов, а также специалистов, интересующихся вопросами тромболитизиса.

С $\frac{51000 - 004}{M338 - 79}$ 3 - 79 4107000000

Раздел I. СТРЕПТОКИНАЗА И ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ
ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

УДК 577.1.615.7+576.831.214

Н.Е.Савченко, В.И.Вотяков, В.Н.Никандров

ПРОБЛЕМА ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И КОНСТРУИРОВАНИЕ
ОТЕЧЕСТВЕННОГО СТРЕПТОКОККОВОГО ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

(Минск)

Одним из весьма частых осложнений ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы являются тромбозы. Это грозное осложнение нередко обуславливает летальный исход заболевания. В работах Е.И.Чазова /1/, В.А.Люсова с соавт. /2/ приведены сведения, опубликованные в разное время в печати, согласно которым в 3,8% случаев при аутопсиях имеют место тромбоэмболии легочной артерии. Тромбоз коронарных сосудов обнаруживался при инфаркте миокарда в 31-97% случаев, атеросклерозе и гипертонической болезни - в 22-85% случаев. Инфаркт миокарда ассоциируется не только с тромбозом коронарных сосудов: в 30-40% случаев отмечаются пристеночные тромбы в полостях сердца.

Как правило, тромбозы вторичны. Это становится понятным с позиций гипотезы о противосвертывающих системах организма, развиваемой Б.А.Кудряшовым /3/. Согласно последней, организм обладает уникальной устойчивостью к внезапному повышению свертываемости крови, и лишь резкие нарушения нейро-гуморального звена вызывают угнетение защитных механизмов и образование

тромбов. Таким образом, тромбоз есть следствие глубокого расстройства функции организма в целом.

Указанное свидетельствует о важной роли нарушения свертываемости крови в патологии человека и необходимости борьбы с тромбозами. В течение длительного времени в клинической практике используются антикоагулянты. Эти соединения, снижая свертываемость крови, препятствуют тромбообразованию, но не оказывают действия на образовавшиеся тромбы. Именно поэтому их применение не дает возможности заметно снизить смертность в начальный период инфаркта миокарда /4/.

Быстрая ликвидация закупорки сосуда позволяет не только спасти жизнь больного, но и осуществить иногда быстрейшую реабилитацию его. В этих целях используют препараты, разрушающие тромбы. Существуют два приема воздействия на тромб: либо введение в русло крови протеолитических энзимов, расщепляющих фибрин (трипсин, плазмин), либо активация собственного плазминогена пациента. В настоящее время имеются также синтетические соединения, активирующие фибринолиз. Однако, на наш взгляд, использование их не совсем желательно, поскольку трудно предсказать побочные действия.

В обзоре Г.В. Андреевко /5/ подробно изложены сведения о препаратах, описанных в литературе и обладающих свойством лизировать тромбы. Нами сделана попытка охарактеризовать возможности уже используемых в клинике препаратов. Весьма сильным воздействием на тромбы обладает трипсин. Препараты трипсина применялись для лечения тромбозов /6/, однако использование его для внутривенных инъекций все же опасно /7/, так как трипсин обладает невысокой специфичностью по отношению к фибрину. Более того, в организме человека существует ряд белков - ингибиторов активности трипсина.

Широкое распространение в клинической практике получили препараты плазмина (фибринолизина). Сочетание его с гепарином имитирует защитную реакцию естественной противосвертывающей системы и оказалось весьма эффективным в лечении тромбозов /3, 8, 9-II/. Вместе с тем быстрая инактивация плазмина антиплазминами крови, сообщения ряда авторов о невысокой фибринолитической активности препаратов плазмина, обусловленной к тому же присутствием активаторов /12/, привели к значительному сокращению использования плазмина в качестве средства тромбо-

литической терапии /7/.

Недавно в СССР получен комплексный протеолитический ферментный препарат микробного происхождения — террилитин. Сообщалось о его высокой тромболитической эффективности. Террилитин подвергнут экспериментальным и клиническим испытаниям /13/, и в настоящее время ведутся работы по освоению промышленного выпуска этого препарата. Но нельзя не обратить внимание на имеющиеся сообщения об активизирующем действии террилитина в отношении протромбина /14/.

Как указано выше, второй подход к решению вопроса тромболиза — использование активаторов плазминогена. По мнению Е.И. Чазова /1/, дальнейшие поиски наиболее эффективных фибринолитических препаратов, не дающих в то же время значительных побочных реакций, пойдут именно по такому пути. Это более рационально, так как активируется собственный профибринолизин больного. Важность активации эндогенного плазминогена в целом ряде случаев становится ясной, если исходить из концепции Astrup /15/ о дефиците активного плазмина при воспалении. Вследствие такого дефицита усиленное "выпотевание" фибриногена в экссудативную фазу воспаления нередко приводит к образованию спаек в полостях. Воздействие на систему "плазминоген-плазмин", на наш взгляд, открывает определенные перспективы также с учетом взаимосвязи плазмина с системой кининов в плазме крови /16/. Кинины способны вызывать вазодилатацию. Между тем спазм сосудов способствует тромбообразованию /2/.

В настоящее время в клинической практике опробованы два препарата, активирующие плазминоген: урокиназа и стрептокиназа. По мнению К.М.Лакина /7/, использование урокиназы (фермент выделен из мочи человека) предпочтительнее, но дело осложняется трудоемкостью и высокой стоимостью очистки препарата, необходимостью введения больших доз и пролонгированных инъекций /1, 7/. Наряду с указаниями о преимуществе урокиназы по сравнению со стрептокиназой в литературе имеются сообщения противоположного характера /2/.

В последнее время в медицине отчетливо наметилась перспектива изыскания и применения ферментатических препаратов микробного происхождения, что более выгодно экономически. Обладая узкой специфичностью, они могут найти применение там, где другие лекарственные препараты неэффективны /13/. Протеин стрепто-

киназа, синтезируемый β -гемолитическими стрептококками, является сильным активатором плазминогена. Со времени установления фибринолитической активности стрептококков прошло более 40 лет. За это время были получены препараты стрептокиназы высокой степени чистоты. В 1955 г. Tillet впервые применил стрептокиназу с лечебными целями /1, 6/. О терапевтическом эффекте стрептокиназы свидетельствуют данные многих авторов. Применение ее дает хорошие результаты при тромбозах и острых тромбозах артерий конечностей, мозга, почек, брюшной аорты, мезентериальных сосудов, тромбозах легочной артерии, инфаркте миокарда, тромбозе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей и вен мозга /1, 6, 12, 17/. В европейских странах наиболее широкое распространение получила терапия тромбозов именно препаратами стрептокиназы, которые считаются наилучшим средством лечения и занимают ведущее место среди тромболитиков /12, 17, 18/. Была обоснована также необходимость интратекального применения стрептокиназы при туберкулезном менингите /19/.

Промышленный выпуск препаратов стрептокиназы для внутрисосудистых вливаний осуществлен в ФРГ (стрептаза), Швеции (кабикиназа), ГДР (авелизин). Препарат стрептокиназы выпускается и в США (варидаза). Известен также препарат плазмина, представляющий собой плазминоген, активированный стрептокиназой (актаза).

Несмотря на высокую эффективность стрептокиназы, существуют противоречивые мнения о воздействии препарата на тромбы различной давности. Приводятся факты о возможности разжижения либо свежих тромбов, либо давностью до 6 суток, 1 месяца и даже до 6 месяцев /17/. По-видимому, такую возможность можно объяснить скорее характером тромба, а не его давностью. Липемия, высокая концентрация фибриногена в крови повышают устойчивость тромбов к фибринолизу. Существенную роль играют размер, локализация, величина поверхности, степень ретракции тромба, степень денатурации фибрина, составляющего тромб /8/.

На данном этапе трудно говорить о явном преимуществе того или иного тромболитика, ибо в механизме фибринолиза еще много неясного. Тактика терапии должна исходить из особенностей состояния фибринолитической системы и характера тромба у каждого отдельного пациента, которые не всегда удается определить, к

тому же не всегда есть для этого время. Несомненно одно: стрептокиназа нашла наиболее широкое применение в качестве тромболитика.

Положительным моментом в действии препарата является и то, что в организме человека пока не найдено специфических ингибиторов стрептокиназы, за исключением антител, появляющихся после перенесенной стрептококковой инфекции. Однако экспериментально показано /20/, что стрептокиназа обладает значительно большим сродством к плазминогену, чем к этим антителам. Кроме того, в опытах *in vitro* обнаружена способность некоторых дериватов салицилата уменьшать титры антител — антистрептокиназы. Примечательно также медленное нарастание фибринолитической активности в течение 7–10 часов после окончания введения препарата /17/.

Заслуживают внимания, на наш взгляд, сообщения о различиях в действии стрептокиназы на компоненты свертывающей системы крови /21/, а также результаты, полученные в опытах на кроликах с экспериментальной "сывороточной болезнью" (вызванной пассивной обратимой субанафилактической сенсibilизацией), свидетельствующие о том, что в отличие от трипсина и плазмина введение препарата стрептокиназы предотвращает развитие миокардита и сокращает число случаев гломерулонефрита. Из испытанных тромболитических средств лишь стрептокиназа подавляла при "сывороточной болезни" развитие периаартериитов и панартериитов /22/. К сожалению, механизм действия указанного протеина изучен недостаточно. Не исключено, что у этого белка будут обнаружены новые свойства, не известные в настоящее время.

В СССР терапия тромбозов стрептокиназой пока не получила столь широкого распространения, как за рубежом, в связи с отсутствием отечественного аналога стрептокиназных препаратов и его промышленного производства. В течение двух последних десятилетий в нашей стране достигнуты следующие результаты. Институтом эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея АМН СССР получен препарат стрептокиназы для местного применения — дикиназа /23, 24/, Центральным НИИ гематологии и переливания крови разработан способ выделения стрептокиназы, пригодной для активации плазминогена и изготовления плазмина /25, 26/. В Ленинградском НИИ гематологии и переливания крови и Ленинградском НИИ вакцин и сывороток получены препараты стрептокиназы стрептококка группы А /27, 28/ и налажен выпуск стрептоки-

назы для диагностических целей.

В 1969 г. опубликовано сообщение /29/ о результатах совместных работ Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови, Института экспериментальной медицины АМН СССР и Ленинградского НИИ вакцин и сывороток по получению препаратов стрептокиназы для внутривенных инъекций из стрептококков групп G и C (стрептолиза). В настоящее время ЛенНИИВС осваивается выпуск этого препарата.

В 1975 г. в Белорусском НИИ эпидемиологии и микробиологии начато проведение аналогичных исследований. В результате удалось выделить препараты стрептокиназы стрептококка C высокой степени чистоты и активности, названные целиазой. Ведутся работы по освоению выпуска этого препарата в полупроизводственных масштабах. Ряд технологических моментов при получении целиазы, изложенных в статьях настоящего сборника, создаст реальные предпосылки для развертывания промышленного выпуска отечественного стрептокиназного препарата.

Л и т е р а т у р а

1. Чазов Е.И. Тромбозы и тромбоэмболии в клинике внутренних болезней. М., 1966. - 2. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Бокарев И.Н. Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней. М., 1976. - 3. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М., 1975. - 4. Niemeuer V., Rasche H., Diehl K. - *Klin. Wschr.*, 1969, 47, 7, 371-375. - 5. Андреевко Г.В. - В наст. сборнике, с. 10. - 6. Вольф М., Рансбергер К. - Лечение ферментами. М., 1976. - 7. Лакин К.М. Лекарственная регуляция свертывания крови. М., 1971. - 8. Андреевко Г.В. Фибринолиз. Химия и физиология процесса. М., 1967. - 9. Пономарева А.Г. Фибринолитическая и антикоагулянтная терапия в профилактике и лечении сосудистых тромбозов и эмболий. Автореф. дис. докт. Ростов-на-Дону, 1968. - 10. Янушкевичус З., Блужас И. Основные положения клинического применения антикоагулянтов и фибринолитических средств. Каунас, 1965. - 11. Андреевко Г.В. - В кн.: Лечение антикоагулянтами и фибринолитическими средствами. Каунас, 1967, 12-16. - 12. Подильчак М.Д., Подильчак Э.М. - *Клин. хирургия*, 3, 66-71, 1971. - 13. Имшенецкий А.А., Касаткина И.Д., Броцкая С.З., Коршунов В.В. - В кн.: Проблемы медицинской энзимологии. М., 1970, 270-277. - 14. Шатаева Л.К., Орлиевская О.В., Самсонов Г.В. - Там же, 278-287. -

15. Astrup T. *Biologie des Plasmins*. Stuttgart, 1967. -
16. Яровая Г.А. -В кн.: *Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов*. М., 1969, 275-315. - 17. Малиновский Н.Н., Натрадзе Д.А., Козлов В.А. - *Сов. медицина*, 1972, 7, 55-60. -
18. Donner L. - *Кардиология*, 1972, II, 36-39. - 19. Fletcher A.P. - *J. Clin. Invest.*, 1954, 33, I, 69-76. - 20. Bruhn H.D. - *Thromb. et Diath. Haemorrh.*, 1973, 30, I, 221-222. - 21. Ambrus J.L. et al. - *Amer. J. Cardiol.*, 1960, 6, 2, 462-475. - 22. Cohen Sh.G., Sapp Th.M. - *Circulat. Res.*, 1961, 9, 4, 851-855. - 23. Стручков В.И., Григорян А.В., Гостищев В.К. и др. *Протеолитические ферменты в гнойной хирургии*. М., 1970. - 24. Прищеп М.К., Галачьянц О.П., Гнездицкая Э.В. -В кн.: *Ферменты микроорганизмов*. М., 1973, 280-283. - 25. Липкович Н.Н. Разработка рациональных методов получения плазмина и стрептокиназы и изучение некоторых биологических и физико-химических свойств этих препаратов. Автореф. дис. канд. М., 1967. - 26. Розенберг Г.Я., Липкович Н.Н. -В кн.: *Современные проблемы гематологии и переливания крови*. М., 1968, вып. 40, 371-376. - 27. Тукачинский С.Е., Дембо М.А., Турченко Е.И., Давыдова Т.И. - *Прикл. биохим. микробиол.*, 1969, 5, 4, 469-474. - 28. Семенова Е.А. Препарат стрептокиназы для диагностических целей и методика его применения. Автореф. дис. канд. Л., 1973. - 29. Дембо С.А., Осипов С.Н., Шляпочникова Г.П. -В кн.: *Система свертывания крови и фибринолиз*. Киев, 1969, 44-45.

THE PROBLEM OF THROMBOLYTIC THERAPY AND DESIGNING
STREPTOCOCCAL FIBRINOLYTIC PREPARATION IN THE USSR
N.E.Savchenko, V.I.Votyakov, V.N.Nikandrov

A brief characteristic of fibrinolytic preparations used in clinic is presented. Advantages of streptokinase are attempted to be grounded on the basis of literature analysis. Present state of developing therapeutic streptokinase preparations in the USSR is defined.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Раздел I. Стрептокиназа и проблемы создания тромболитических препаратов

Савченко Н.Е., Вотяков В.И., Никандров В.Н. Проблема тромболитической терапии и конструирование отечественного стрептококкового фибринолитического препарата 3

Андреевко Г.В. Регуляция фибринолиза в экспериментальных условиях 10

Ландау Н.С., Егоров Н.С. Фибринолитические ферменты непатогенных микроорганизмов 26

Вотяков В.И., Рытик П.Г., Лопатина Л.А., Ткач В.М. Опыт разработки технологии получения микробного фибринолитического препарата целиазы 33

Раздел II. Вопросы биосинтеза фибринолитических ферментов микроорганизмами

Рытик П.Г., Кузина А.И., Шарабчиев Ю.Т., Шатило Н.Л., Погудо А.И. Микробиологические аспекты получения препарата стрептокиназы (целиазы) 38

Шарабчиев Ю.Т., Шкуматова Л.Б. Опыт создания музея стрептокиназоактивных культур и идентификация β -гемолитических стрептококков группы С 43

Шкуматова Л.Б. Изучение естественной изменчивости β -гемолитического стрептококка, адаптированного к питательной среде 48

Егоров Н.С., Ландау Н.С. Биосинтез протеаз фибринолитического действия некоторыми микроорганизмами 52

Шатило Н.Л., Никандров В.Н., Кузина А.И., Дымонт Т.А., Погудо А.И. Особенности биосинтеза экстрацеллюлярных энзимов клонами β -гемолитического стрептококка штамма 921 58

C O N T E N T S

Section I. Streptokinase and problems of creating thrombolytic preparations

Savchenko N.E., Votyakov V.I., Nikandrov V.N. The problem of thrombolytic therapy and designing streptococcal fibrinolytic preparation in the USSR 3

Andreevko G.V. Regulation of experimental fibrinolysis 10

Landau N.S., Egorov N.S. Fibrinolytic enzymes of non-pathogenic microorganisms 26

Votyakov V.I., Rytik P.G., Lopatina L.A., Tkach V.M. Experience in working out the technology of microbial fibrinolytic preparation produc. 33

Section II. Questions of fibrinolytic enzyme biosynthesis by microorganisms

Rytik P.G., Kuzina A.I., Sharabchiev Yu.T., Shatilo N.L., Pogudo A.I. Microbiological aspects of streptokinase preparation production 38

Sharabchiev Yu.T., Shkumatova L.B. Experience of making streptokinase active culture stock identification of streptococcus β -hemolyticus group C 43

Shkumatova L.B. Study of natural variability of Streptococcus hemolyticus adapted to the cultural medium 48

Egorov N.S., Landau N.S. Biosynthesis of fibrinolytic proteases by some microorganisms 52

Shatilo N.L., Nikandrov V.N., Dymont T.A., Pogudo A.I. Peculiarities of extracellular enzyme biosynthesis by streptococcus β -hemolyticus strain in 921 clons 58

Кузина А.И., Шатило Н.Л., Погудо А.И., Буденная Г.Н. Усовершенствование питательной среды для культивирования β -гемолитического стрептококка группы С	64	Kuzina A.I., Shatilo N.L., Pogudo A.I., Budenaya G.N. Improvement of culture medium for cultivation of streptococcus β -hemolyticus group C	
Шарабчиев Ю.Т., Базыльчик Е.А. Применение метода диализа питательных сред для культивирования стрептококка и получения стрептокиназы	65	Sharabchiev Yu.T., Bazylchik E.A. Application of the method of culture medium dialysis for streptococcus cultivation and streptokinase production	
Раздел III. Очистка и свойства препаратов стрептокиназы		Section III. Purification and properties of the streptokinase preparations	
Лопатина Л.А., Никандров В.Н., Ткач В.М., Пленина Л.В. Актуальные аспекты получения очищенного препарата целлиазы	70	Lopatina L.A., Nikandrov V.N., Tkach V.M., Plenina L.V. Actual aspects of obtaining the purified preparation cellulase	
Ткач В.М., Пленина Л.В., Карезо Н.В., Пыжова Н.С. Разработка схемы очистки стрептокиназы С	79	Tkach V.M., Plenina L.V., Karezo N.V., Pyzhova N.S. Working out a scheme of streptokinase purification	
Пленина Л.В., Карезо Н.В., Пыжова Н.С. Использование некоторых сорбентов в схеме очистки стрептокиназы	85	Plenina L.V., Karezo N.V., Pyzhova N.S. Usage of some sorbents in the scheme of streptokinase purification	
Смирнова Е.М., Алексеева В.Н., Немирович-Данченко М.М., Шапкова Н.М. Использование методов гель-фильтрации и ионообменной хроматографии для очистки стрептокиназы	89	Smirnova E.M., Alexeeva V.N., Nemirovich-Danchenko M.M., Shashkova N.M. Usage of gel-filtration and ion exchange chromatography methods for streptokinase purification	
Никандров В.Н., Денисевич В.А., Ефимов А.В. Изучение лизиса фибринового сгустка под действием стрептокиназы с помощью турбидиметрии	95	Nikandrov V.N., Denisevich V.A., Efimov A.V. A study of lysis of a fibrinous clot under the action of streptokinase by turbidimetry	
Никандров В.Н., Дымонт Т.А., Пыжова Н.С. Активность стрептокиназы при инкубации в растворах различных соединений	101	Nikandrov V.N., Dymont T.A., Pyzhova N.S. Activity of streptokinase incubated in solutions of different compounds	
Ткач В.М., Карезо Н.В. Использование ионообменников в очистке стрептокиназы	108	Tkach V.M., Karezo N.V. Use of ion exchangers for streptokinase purification	
Шкуматова Л.Б., Шимкевич Р.Л., Бируля И.П., Кузина А.И. Применение гамма-лучей для стерилизации стрептокиназы	112	Shkumatova L.B., Shimkevich R.L., Birulya I.P., Kuzina A.I. Use of gamma-rays for sterilization of streptokinase	

Клейнер Г.И., Дендзе Б.Б.
Освобождение ферментных пре-
паратов от пирогенного липо-
полисахарида на примере L-
аспарагиназы E.coli . . .

Kleiner G.I., Dendze B.B. Pro-
duction of lipopolysaccharide
(LPS) pyrogen-free L-aspara-
ginase (L-asp) preparation

116

Раздел IV. Экспериментальные
и клинические испытания
тромболитических ферментов

Section IV. Experimental and
clinical trials of the
thrombolytic enzymes

Натрадзе Д.А., Николаевич
И.А., Масленников С.Г. Фибри-
нолитическая терапия тром-
боэмболии легочной артерии

124

Natradze D.A., Nikolaevich
I.A., Maslenikov S.G. Fibri-
nolytic therapy of pulmonary
artery thromboembolism

Савченко А.Н., Шевчук А.П.,
Ленсу С.М., Красовская Т.П.
Влияние стрептокиназы на
фибринолитическую активность
крови в эксперименте

128

Savchenko A.N., Shevchuk A.P.,
Lensu S.M., Krasovskaya T.P.
The influence of streptokina-
se on blood fibrinolytic ac-
tivity in the experiment

Терешин И.М., Вавилин Г.И.
О фибринолитической активнос-
ти некоторых ферментов мик-
робного происхождения . . .

130

Tereshin I.M., Vavilin G.I.
On fibrinolytic activity of
some microbial enzymes

УДК 577.15:616.151.5+576.8.06

О фибринолитической активности некоторых ферментов микробного происхождения. Терещин И.М., Вавилин Г.И. Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты. Мн., 1979, с.130-133.

Изучена фибринолитическая активность ферментов микробного происхождения в зависимости от механизма их действия, способа иммобилизации, доз препарата и метода введения. Иммобилизация приводила к пролонгации специфического действия препарата в два-три раза.

Библиография: 19 названий.

Перевод рефератов на английский язык подготовлен сотрудниками Белорусского НИИ эпидемиологии и микробиологии Е.Г.Басалаевой, Л.Н.Вариводской, М.Е.Сергиевской. Рисунки И.Скалабова.

Стрептокиназа и другие
тромболитические ферменты
(Биосинтез, очистка, экспериментальные
и клинические испытания)

Подписано к печати 28.12.79. АТ 07009. Формат 60 x 84 1/16.
Бумага типографская № 1. Усл.печ.л. 8,37, уч.-изд.л. 8,0.
Тираж 500 экз. Заказ 50. Цена 1 р. 20 к.

Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии. Минск, Ногина, 3.
Отпечатано на ротационной типографии Белсовинфо.
Минск, пл.Свободы, 23.

