

УДК 615.365:616—092.4.9

М. В. Ільчевич, Ю. О. Спасокукоцький, Л. І. Барченко

ПЕРСПЕКТИВИ ВИВЧЕННЯ ЦИТОТОКСИЧНИХ СИРОВАТОК

Розвиток і вдосконалення нових, більш точних методів дослідження, а також нові досягнення в галузі імунології, зокрема такі як розшифровка хімічної структури імуноглобулінів та виділення імуноглобулінів різних класів, дають можливість визначити деякі нові перспективи вивчення цитотоксичних сироваток. Ці перспективи стосуються насамперед удосконалення цитотоксичних сироваток з метою підвищення їх специфічності та цілеспрямованої дії.

В останній час накреслились два можливих шляхи удосконалення цитотоксичних сироваток: 1) модифікація антигену, який використовується для імунізації тварин при одержанні цитотоксичних сироваток; 2) очищення одержаних сироваток від побічних та баластних речовин.

Мабуть, одна з самих ранніх спроб модифікації антигену належить Бібу [29], який ще в 1905 р. використав для одержання цитотоксичних сироваток нуклеопротейди. За його даними, ці сироватки були строго специфічними до гомологічного органа. Але більш пізні спроби використати нуклеопротейди для імунізації тварин при одержанні цитотоксичних сироваток показали їх досить низьку антигенну активність і не підтвердили перевагу цих сироваток [23]. Так, наприклад, в дослідях Зайченка [7] середній геометричний титр антитіл до ядер печінки молодих щурів становив 1:352, а до дезоксирибонуклеопротейдної фракції ядер 1:87.

Застосування спеціальних методичних прийомів, фракційного центрифугування та біохімічних методів дає можливість використати як антиген при одержанні цитотоксичних сироваток ізольовані структури, різні клітинні фракції і навіть окремі біологічно активні речовини (ферменти, ДНК тощо).

Так, наприклад, була одержана і використана для вивчення її дії на нервові закінчення сироватка до ізольованих синапсом (34, 35). Згодом (37) ці досліді були ще більш удосконалені. Автори розділили синапсами, виділені з мозку курчати, на окремі фракції і одержали цитотоксичну сироватку по відношенню до ізольованих синапсомальних мембран. Імуногістохімічними методами було показано, що антитіла цієї сироватки реагують переважно з мембранами нервових закінчень та мембранами аксональних претерміналей.

В останні роки як у вітчизняній, так і в закордонній літературі з'являється все більша кількість досліджень, присвячених вивченню цитотоксичних сироваток, одержаних по відношенню до різних внутріклітинних структур — ядер, мітохондрій, мікросомної фракції. Аналіз літературних даних показує, що імунні сироватки, одержані до різних фракцій однієї і тієї ж клітини, відрізняються за своєю біологічною дією і можуть цілеспрямовано впливати на окремі ланцюги будь-якого процесу.

Так Зайчик [8], порівнюючи вплив цитотоксичної сироватки до цільної тканини надниркових залоз, а також антиядерної, антимітохондріальної та «антиплазмової» сироваток до фракцій клітин тієї ж тканини

на вагу надниркових залоз і α -кетогрупи кортикоїдів, виявив істотну різницю у розподілі антитіл різних сироваток і характері їх дії. Використовуючи метод флуоресценції, він виявив, що антитіла сироватки до цільної тканини фіксувались на ядрах і в цитоплазмі клітин, антитіла антиядерної сироватки фіксувались лише в ядрах, а у щурів, яким вводили антимітохондріальну і «антиплазмову» сироватки, не було виявлено в клітинах специфічної флуоресценції. Сироватки розрізнялись також і за характером їх дії на орган-мішень. Якщо введення великих доз сироватки, одержаної до цільної тканини, призводило до зниження функції надниркових залоз, то великі дози антиядерної сироватки, навпаки, викликали його активації, а антимітохондріальна та «антиплазмова», сироватки взагалі не викликали змін. Цікаво відзначити майже повне співпадання цих даних з результатами дослідів Дименштейна [6], який вивчав ті ж варіанти цитотоксичних сироваток, але одержаних по відношенню до клітин підшлункової залози щура. Результати дослідів показали, що великі дози сироватки до цільної тканини викликають ураження за типом геморагічного панкреонекрозу, «антиплазмова» сироватка в тих же дозах взагалі не викликала змін, а антиядерна, так само як в досліді попереднього автора, призводила навіть до активації клітин, що виявлялось у посиленні реакції ацинозних клітин на РНК і помітному підвищенні в сироватці крові концентрації амілази та ліпази.

Петрунь з співавторами [21] при порівняльному вивченні дії великих доз антикортикосупраренальної (до цільної тканини), а також антимітохондріальної та антимікросомної цитотоксичних сироваток (до відповідних фракцій клітин коркової частини надниркових залоз) виявили, що сироватки, одержані проти окремих клітинних органодів, виявляють більш цілеспрямовану локальну дію, ніж сироватка, одержана по відношенню до цільної тканини. Остання у великих дозах виявляла гальмівну дію на біосинтез цілого ряду кортикостероїдів, в той час як антимітохондріальна сироватка діяла лише на процеси 21-гідроксильовання прогестерону та 17-гідроксильовання прегненолону, а антимікросомна лише на процес гідроксильовання прегненолону.

Зайчик та Веренікіна [10] виявили істотну різницю в дії великих доз цитотоксичних сироваток до цільної тканини щитовидної залози та сироваток, специфічних до окремих клітинних фракцій. В той час, як сироватка до цільної тканини викликала цілий ряд ультраструктурних змін і ушкоджувала мембрани лізосом, сироватка проти ядер і клітинних мембран викликала в клітинах зміни, характерні для процесу функціональної активації. Антимітохондріальна сироватка не діяла на мембрани лізосом і не викликала ультраструктурних змін у клітинах.

Зайчик [9] порівнював дію двох сироваток, одержаних по відношенню до ядер та мітохондрій коркової частини надниркових залоз в умовах відсутності ендогенного АКТГ у гіпофізектомованих щурів. Автор виявив, що тільки антиядерна сироватка викликає активацію функціональних резервів клітин пучкової зони, що автор пов'язує з локальною дією на апарат клітинного ядра. Антимітохондріальна сироватка на цей же процес діє дуже слабо.

Аналогічні дані одержали Колобаєв та Павлов [13], в досліді яких великі дози антиядерної гепатоцитотоксичної сироватки викликали більш виразне пригнічення біосинтетичних процесів і структурні зміни в печінці, ніж антимітохондріальна сироватка в тих же дозах.

Спасокукоцький з співавторами [25], порівнюючи дію великих доз цитотоксичних сироваток, одержаних як по відношенню до паренхіми печінки, так і до мітохондріальної фракції клітин печінки, виявили, що антимітохондріальна сироватка, на відміну від сироватки до цільної тка-

нини, викликає в основному зміни спеціалізованих елементів, не пошкоджуючи сполучнотканинну строму. На біологічні функції печінки обидві сироватки виявили в цілому однонаправлену дію.

Зеленська та Барченко [11] провели порівняльний аналіз дії на сім'яники шурів двох цитотоксичних сироваток, одна з яких була одержана по відношенню до цільної тканини сім'яника, а друга — до мікросомної фракції клітин того ж органа. Аналіз одержаних даних показав, що малі дози антимікросомної сироватки в більшій мірі, ніж сироватка до цільної тканини, виявляють дію на структуру цитоплазми клітин і посилюють в них біосинтетичні процеси. Про це свідчать більш виразна базofilія цитоплазми при забарвленні гематоксилін-еозином та більш інтенсивна реакція на РНК при забарвленні за Браше. В той же час сироватка до цільної тканини в більшій мірі, ніж антимікросомна, діє на ядра клітин.

Таким чином, використовуючи як антиген окремі внутріклітинні структури, можна одержати цитотоксичні сироватки з різними біологічними властивостями. Одержані до окремих фракцій однієї і тієї ж клітини, вони по-різному впливають на процеси життєдіяльності тканини.

Ще більш вузьку цілеспрямовану дію виявляють цитотоксичні сироватки, одержані по відношенню до окремих біологічно активних речовин.

Так, цитотоксичній сироватці, одержаній по відношенню до специфічного для мембран ферменту Na—K активованої АТФази, притаманний, мабуть, досить високий ступінь біохімічної специфічності, оскільки, за даними Глін та ін. [31], така сироватка у великих дозах пригнічувала специфічну дію тільки Na—K активованої АТФази. В той же час близькі до неї за характером дії і також локалізовані в мембранах Mg активована АТФаза та Mg—K активована АТФаза не змінювали своєї активності.

Аскарі [28] намагався одержати специфічні цитотоксичні сироватки навіть до різних просторових конформацій ферменту Na—K активованої АТФази, але зазнав невдачі. Антитіла, одержані до однієї конформації, виявились здатними пригнічувати діяльність і інших конформацій ферменту. Мабуть, це можна пояснити тим, що зміни конформації ферменту не впливали на зміни структури антигенної детермінанти.

Кайт [32] для вивчення деяких аспектів механізму дії Na—K активованої АТФази одержав цитотоксичні сироватки не тільки по відношенню до самого ферменту, але й окремо до його великих поліпептидних ланцюгів. З допомогою візуалізації комплексу антиген — антитіло шляхом кон'югації антитіл з феритином автор дістав можливість показати на електронномікроскопічних препаратах, що антитіла зв'язуються з нативним ферментом тільки з боку однієї поліпептидної субодиниці, яка локалізована на внутрішній поверхні плазматичної мембрани.

Цитотоксичні сироватки, одержані до дезоксирибонуклеїнової кислоти, були використані рядом дослідників для вирішення деяких теоретичних питань. При цьому антитіла анти-ДНК-цитотоксичних сироваток проявляли сувору вибірку специфічності навіть до змін просторової конфігурації молекул. Так, Гольдфарб та Замчук [5] при імунізації тварин односпіральною ДНК одержали цитотоксичну сироватку, яка специфічно діяла на односпіральну структуру ДНК.

Тан та ін. [36], використовуючи аналогічну сироватку з метою дослідження стану генного апарата клітини в процесі клітинного циклу виявили, що антитіла цієї сироватки можуть реагувати з ДНК лише на

початку S-періоду клітинного циклу. Автори гадають, що це настає в той період, коли ДНК перебуває в реплікативній формі.

Москаленко та Мітряєва [18] також використали сироватку, одержану по відношенню до односпіральної ДНК, антитіла якої реагують з деспіралізованими ділянками ДНК. Вони вивчали вплив цієї сироватки на біосинтез ДНК, РНК та білка в нормі і при репаративній регенерації. На основі одержаних даних автори прийшли до висновку, що ДНК-антитіла можуть специфічно пригнічувати процеси транскрипції та трансляції в клітинах.

Таким чином, аналізуючи наведені вище дані, можна прийти до висновку, що використовуючи як антиген окремі структури клітини і деякі біологічно активні речовини, можна одержати по відношенню до однієї і тієї ж тканини цитотоксичні сироватки з різними біологічними властивостями, які відрізнятимуться за своєю дією на окремі процеси життєдіяльності клітин. Ці сироватки відзначаються більш вузькоспецифічною цілеспрямованою дією і тому в останній час знайшли широке застосування в експерименті. Застосовуючи такі сироватки, дослідники одержують можливість вибірково діяти на окремі структури і процеси і на основі одержаних результатів давати розшифровку механізму деяких біологічних явищ. Можна припустити, що надалі такі сироватки знайдуть і практичне застосування для вузької ціленаправленої дії з метою стимуляції і нормалізації, а в разі потреби і пригнічення біологічних процесів.

Слід зауважити, що на біологічні властивості цитотоксичних сироваток впливає не тільки склад використаного антигену, але й метод його введення. Так, рядом авторів було показано [1, 2, 14], що при підшкірному введенні антигену в організмі імунізованої тварини виробляються в значно більшій кількості преципітуючі антитіла, а при внутрішньому — комплементзв'язуючі. Така різниця обумовлена тим, що при внутрішньому введенні антигену антитіла виробляються в основному в селезінці, а при підшкірному — в екстраселезінковій лімфоїдній тканині. Цитотоксичні сироватки з переважною кількістю комплементзв'язуючих антитіл за своєю біологічною дією є більш активними.

Інший метод вдосконалення цитотоксичних сироваток — очищення одержаної сироватки від побічних антитіл та баластних речовин — проводиться з метою підвищення їх специфічності. Специфічність сироваток обумовлюється набором антитіл, які є в сироватці. Антитіла в свою чергу виробляються у відповідь на антигенний склад використаних для імунізації тканин. Виходячи з того, що антигенний склад різних органів відрізняється істотними особливостями, то і одержані по відношенню до них цитотоксичні сироватки різні за своєю специфічністю. Крім того, в процесі імунізації поряд з антитілами органних антигенів, виробляються антитіла також проти загальноновидових та ізоантигенів [26].

Набір антитіл, що містяться в цитотоксичній сироватці, обумовлює ступінь її видової та органної специфічності по відношенню до тканини-антигену. Терміном видова специфічність цитотоксичної сироватки визначають її здатність вступати у взаємодію з антигенами певної тканини тільки того виду тварини, по відношенню до якого вона була одержана, і не діяти на аналогічні тканини інших видів тварин. Терміном «органна специфічність» визначають здатність сироватки вибірково діяти на тканину того органа, який був використаний як антиген при її одержанні. Ступінь органної специфічності обумовлює цілеспрямованість дії цитотоксичної сироватки, і тому методи підвищення органної специфічності завжди були однією з першочергових завдань всіх дослідників, які використовували цитотоксичні сироватки.

Цікаво відзначити, що первинною причиною, яка спонукала дослідників взятись за одержання і вивчення цитотоксичних сироваток до клітинних фракцій, було з'ясування можливостей підвищити таким чином органну специфічність сироваток. Дійсно, за даними ряду авторів [3, 22, 30], органна специфічність — антимітохондріальної та антимікросомної сироваток вища, ніж сироваток до цільної тканини тих же органів. Лише в одному випадку [24] був одержаний протилежний результат.

Зараз робляться спроби виділити з клітинних фракцій найбільш органоспецифічні компоненти. Так [33], шляхом обробки дезоксихолатом — сульфатом амонію була розділена мікросомна фракція, виділена з тканини нирки курчат, на кілька субфракцій, до кожної з яких були одержані цитотоксичні сироватки. Дослідження специфічності цих сироваток за тестом подвійної дифузії в агарі показали, що найбільш специфічною виявилась субфракція 45, що містила ліпіди. Останні, на думку авторів, є матеріалом мембран і ендоплазматичного ретикулуму.

Було запропоновано ряд методів підвищення специфічності цитотоксичних сироваток як шляхом видалення з них побічних антитіл, так і шляхом виділення та використання найбільш активних складових частин сироваток.

Методи видалення побічних антитіл засновані на адсорбції їх клітинами негомологічних тканин. В деяких дослідженнях з цією метою використовували нативні тканини, але при цьому дуже знижувались титри сироваток і, крім того, сироватки набували антикомплементарних властивостей, внаслідок чого ставало неможливим контролювати їх титр в реакції зв'язування комплексу. Кращі результати дає метод адсорбції цитотоксичних сироваток консервованими тканинами. Найбільше застосування внаслідок своєї простоти і ефективності дістав метод Кузнецової [15, 16, 17]. Автор встановила, що подрібнена тканина печінки, витримана в 96° спирті на протязі двох-трьох місяців, втрачає свої органоспецифічні властивості і адсорбує із цитотоксичних сироваток лише побічні антитіла. Після такої адсорбції сироватки реагували в серологічних реакціях лише з гомологічним антигеном.

Серйозною перешкодою для широкого застосування методів адсорбції є те, що при такій обробці цим методом можуть бути використані тільки цитотоксичні сироватки з високими титрами.

Виділення та використання найбільш активних складових частин сироваток стало можливим завдяки останнім досягненням в галузі імунології.

Вже давно відомо, що антитіла містяться в гамма-глобуліновій фракції сироватки і тому виділення гамма-глобулінів з імунних сироваток і застосування їх у медичній практиці провадиться досить широко. Виділення гамма-глобуліну з цитотоксичних сироваток знайшло певне практичне застосування лише у відношенні АЛС, яка використовується для подолання імунологічної несумісності у великих дозах і тому в першу чергу потребує очистки від зайвого білка.

Проте виділення гамма-глобулінової фракції, в якій містяться різні імунологічно активні білки, дає можливість лише збільшити кількість антитіл на одиницю об'єму сироватки, не вирішуючи фактично питання про дійсне виділення діючих начал цитотоксичної сироватки антитіл-цитотоксинів.

Зараз відомо п'ять класів імуноглобулінів, які розрізняються за своїми біологічними та антигенними властивостями [4, 27]. Розробка методів виділення імуноглобулінів за допомогою декстранових біогелей або фракціонуванням та хроматографією на целюлозі дає можливість

одержувати окремо різні класи і вивчити, який клас імуноглобулінів цитотоксичної сироватки є найбільш активно діючим.

Так, наприклад Мусій [19, 20], виділив з антигепатоцитотоксичної сироватки 19S і 7S фракції імуноглобулінів і вивчив їх серологічну і цитотоксичну характеристики. Він виявив, що цитотоксини локалізовані в обох виділених фракціях, але комплементзв'язуюча активність анти-тіл майже цілком пов'язана з 19S фракцією, яка є більш активною.

Ільчевич та Ніщименко [12] виділили з антитестикулярної цитотоксичної сироватки дві фракції імуноглобулінів — IgM (19S) та IgG (7S). Вивчення активності цих фракцій показало, що специфічні антитіла антитестикулярної цитотоксичної сироватки локалізовані в обох фракціях, але фракція IgG виявила більш високу комплементзв'язуючу і цитотоксичну активність. В серологічних реакціях виділені фракції імуноглобулінів виявили високу органну специфічність.

Таким чином, нові досягнення в галузі імунології, а також розробка і впровадження нових, більш досконалих методів дослідження дають змогу одержувати нові види цитотоксичних сироваток більш високої органної специфічності та з більш вузькою цілеспрямованою дією.

Л і т е р а т у р а

1. Алексеева І. М. Утворення комплементзв'язуючих та преципітуючих антитіл при різних схемах імунізації тварин тканинним антигеном.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1970, 6, 828—829.
2. Алексеева І. М. Серологічна дія антигепатоцитотоксичних сироваток з переважною комплементзв'язуючою чи преципітуючою дією *in vitro*.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1973, 19, 3, 383—387.
3. Барченко Л. І., Воробей А. І. Порівняльна серологічна характеристика антитестикулярної та антимікросомної антитестикулярної цитотоксичних сироваток.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1976, 22, 5.
4. Вершигора А. Е. Основы иммунологии. Киев, «Вища школа», 1975.
5. Гольдфарб Д. М., Замчук Л. А. Иммунология нуклеиновых кислот, М., 1968.
6. Дименштейн И. Б. Действие гетерологических панкреатоцитотоксических сывороток на поджелудочную железу крысы.— Цитотоксины в современной медиц., Киев, «Здоров'я», 1972, 6, 93—96.
7. Зайченко А. П. Возрастные особенности ядерных антигенов клеток некоторых тканей крыс. Автореф. канд. дис., Киев, 1966.
8. Зайчик А. Ш. Об активности цитотоксинов, полученных иммунизацией клеточными фракциями надпочечников.— Пат. физиол. и exper. терап., 1969, 13, 6, 52—55.
9. Зайчик А. Ш. Цитотоксины к отдельным клеточным фракциям как стимуляторы секреции в условиях гипопизектомии.— Цитотоксины в современ. медиц., Киев, «Здоров'я», 1972, 6, 71—74.
10. Зайчик А. Ш., Вереникина Б. И. К вопросу о структурных изменениях фолликулярных клеток щитовидной железы при введении антисывороток, специфических к отдельным клеточным фракциям.— Цитотоксины в соврем. медиц., Киев, «Здоров'я», 1972, 6, 63—66.
11. Зеленська Т. М., Барченко Л. І. Вивчення в порівняльному аспекті ефекту дії антитестикулярних цитотоксичних сироваток, специфічних до цільної тканини та мікросомної фракції клітин сім'яників щурів, на морфо-функціональні структури статевих залоз.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1976, 22, 5.
12. Ільчевич Н. В., Ніщименко О. В. Изучение активности IgM и IgG антител антитестикулярной цитотоксической сыворотки в серологических и цитотоксических реакциях.— Доклады АН УССР, 1975, серия Б, 10, 932—934.
13. Колобаев В. И., Павлов А. Д. Изучение действия антимитохондриальной и антиядерной гепатоцитотоксических сывороток на эритропоэз и биосинтетические процессы в печени и почках.— Цитотоксины в соврем. медиц., 1976, 7.
14. Копытовская Л. П., Богданова М. А., Савельвольф Г. Б. К изучению биологического действия антигиданевых сывороток.— Цитотоксины в соврем. медиц., Киев, «Здоров'я», 1972, 6, 3—7.
15. Кузнецова Н. И. Влияние способов обработки и консервирования на органоспецифические антигенные свойства органов человека. Сообщ. I.— В кн.: Вопросы иммунологии нормальных и злокачественных тканей, М., Медгиз, 1956, 156—163.

16. Кузнецова Н. И. Влияние способов обработки и консервирования на органоспецифические антигенные свойства органов человека. Сообщ. II.— В кн.: Вопросы иммунологии нормальных и злокачественных тканей. М., Медгиз, 1956, 164—176.
17. Кузнецова Н. И. Получение специфических сывороток к органам человека.— В кн.: Вопросы иммунологии нормальных и злокачественных тканей, М., Медгиз, 1956, 248—253.
18. Москаленко И. П., Митряева Н. А. Исследование биологической активности антител к ДНК.— Вопросы мед. химии, 1974, 20, 6, 608—610.
19. Мусій Й. Л. Серологічна і цитотоксична характеристика 19S і 7S антитіл проти печінкової кролячої сироватки при первинній імунологічній відповіді.— Доповіді АН УРСР, серія Б, 1970, 5, 452—455.
20. Мусій Й. Л. Характеристика серологічної і цитотоксичної активності 19S і 7S глобулінів проти печінкової кролячої сироватки при вторинній імунній відповіді.— Доповіді АН УРСР, 1970, серія Б, 6, 550—553.
21. Петрунь Н. М., Литвинчук Н. К., Шульгинова З. И. Сравнительное изучение влияния антикортикосупрессорной, антимиохондриальной и антимиросомальной цитотоксических сывороток в большой дозе на биосинтез кортикостероидов.— Пат. физиол. и эксперим. терап., 1970, 3, 28—31.
22. Родионов Г. А., Король С. А. Гистоморфология печени здоровых белых крыс разного возраста при применении гепатоцитотоксической митохондриевой сыворотки.— В кн.: Механизмы старения, К., 1963, 105—110.
23. Соколов А. В. К серологической характеристике нейрцитотоксических сывороток.— Цитотоксины в соврем. медиц., Киев, «Здоров'я», 1967, 4, 127—132.
24. Спасокукоцкий Ю. О., Алексеева И. М., Галенко Т. И. Порівняльна серологічна характеристика антигепатоцитотоксичних сироваток, одержаних імунізацією тварин ізольованими мітохондріями клітин печінки та екстрактом тканин суцільної печінки.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1970, 16, 3, 341—343.
25. Спасокукоцкий Ю. А., Алексеева И. Н., Зеленская Т. М., Галенко Т. И. Серологическая характеристика и биологическое действие антипаренхиматозной и антимиохондриальной гепатоцитотоксических сывороток.— Цитотоксины в соврем. медиц., Киев, «Здоров'я», 1972, 6, 39—44.
26. Уманский Ю. А., Федоровская М. И., Ветрова Е. П. К вопросу о выявлении специфичности цитотоксических сывороток.— Цитотоксины в соврем. медиц., Киев, «Здоров'я», 1969, 6, 121—125.
27. Чернохостова Е. В. Биологические особенности антител, принадлежащих к разным классам иммуноглобулинов.— Усп. совр. биол., 1972, 73, 3, 444—457.
28. Askari A. The effects of antibodies to Na^+ , K^+ —ATPase on the reactions catalyzed by the enzyme.— Ann. New York Acad. Sci., 1974, 242, 343—354.
29. Beebe S. P. Cytotoxic serum produced by the injection of nucleoproteids.— Journ. Exp. Med., 1905, 6, 7.
30. Davis J. S., Bollet A. J. Effects of Antibodies on Mitochondria.— J. Clin. Invest., 1962, 41, 12, 2142—2149.
31. Glynn I. M., Karlish S. J. D., Cavieres J. D., Ellory J. C., Lew V. L., Jorgensen P. L. The effects of an antiserum to Na^+ , K^+ —ATPase on the ion-transporting and hydrolytic activities of the enzyme.— Ann. New York Acad. Sci., 1974, 242, 357—371.
32. Kyte J. The reactions of sodium and potassium ion-activated adenosine triphosphatase with specific antibodies.— Journ. of Biol. Chemistry, 1974, 249, 11, 3652—3660.
33. Okada T. S., Sato A. G. Production of a highly tissue-specific antiserum against a particular subfraction separated from kidney microsomes.— Nature, 1963, 197, 4873, 1216—1217.
34. Ratieri M., Levi G. Antisynaptosome antibodies affect synaptosomal permeability to neurotransmitters.— Nature (new biology), 1973, 245, 142, 89—91.
35. Ratieri M., Bertollini A. Specificity and cross-reactivity of antisynaptosome antibodies.— Brain Research, 1974, 65, 297—302.
36. Tan E. M., Richard A., Lerner G. An immunological study of the fates of nuclear and nucleolar macromolecules during the cell cycle.— J. molec. Biol., 1972, v. 68, p. 107—114.
37. Zivett B. G., Rostal J. A. P., Jeffrey P. Z., Austin Z. Antigenicity of isolated synaptosomal membranes.— Exptl. Neurol., 1974, 43, 2, 330—334.

Відділ імунології та цитотоксичних сироваток
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця
АН УРСР, Київ

Надійшла до редакції
22.III 1976 р.