

УДК 612.112.94.017.1:612.398.135

В. Т. Антоненко, І. О. Лисняк

РНК ТА ЇЇ РОЛЬ У ПЕРЕНЕСЕННІ ІМУНІТЕТУ

Вивчення молекулярних механізмів, у тому числі нуклеїнових кислот у формуванні імунної відповіді на антигени, останнім часом викликає значний інтерес у дослідників, у зв'язку з теоретично обґрунтованою перспективою розробки шляху управління функцією лімфоїдної клітини. На шляху до розв'язання цієї проблеми ще багато труднощів. Проте вже тепер у вітчизняній та зарубіжній літературі є деякі дані, що свідчать на користь участі нуклеїнових кислот і, зокрема РНК, в імунітеті.

Не виключено, що РНК лімфоїдних клітин бере участь у формуванні імунологічної пам'яті, коли у відсутності антигену синтез антитіл лімфоїдною системою триває довгі роки. У плані участі РНК в імунній відповіді найбільш доказовими є дослідні з перенесення імунітету з її допомогою іншим тваринам.

Термін «імунна» РНК, часто вживаний в літературі, є коротким позначенням сумарного препарату рибонуклеїнових кислот, які, будучи віділеними з органів імунізованих тварин, здатні індукувати різні види імунної відповіді в культурі лімфоїдної тканини або в умовах *in vivo*. Для «імуної» РНК — це складний феномен, який, можливо, об'єднує кілька явищ — дію і-РНК, яку вносять у клітину ззовні, своєрідну дію РНК і фрагмента антигену у вигляді стабільного комплексу, неспецифічну стимуляцію імунокомпетентних клітин фрагментами НК, нуклеотидами.

Трансформування специфічної імунної відповіді рибонуклеїновими кислотами, одержаними з лімфоїдних органів імунізованих тварин, у клітинах «нормальних» реципієнтів досліджувалось протягом багатьох років. Перенесення гуморального [36] і клітинного імунітету [35] було продемонстроване в системі *in vitro* та *in vivo* [59].

Здатність РНК індукувати імунну відповідь особливо чітко була показана в системі *in vitro* додаванням близько 100 мкг препарату РНК в культурі лімфовузлів [10, 38]. Активність антитіл визначали в даному випадку реакціями нейтралізації [11] або гемаглютинації [68]. Було доведено, що в індукуванні імунної відповіді можуть брати участь два типи РНК: супер-антиген або комплекс РНК-антиген та інформаційна РНК, а також фрагменти деструктивного зруйнування НК, які викликають неспецифічну стимуляцію імунокомпетентної системи. Виявлені відмінності в РНК інтактних та імунізованих тварин сприяли розвитку досліджень по вивченню інтимних молекулярних механізмів розвитку сенсibilізації і синтезу антитіл [4, 47].

2. **РНК-антиген-комплекс.** Цей комплекс, здатний індукувати імунну відповідь, вперше описали Гарвей і Кемпбелл [43] та визначили його як рибонуклеопротеїд. Біологічно активний комплекс РНК-антиген було одержано при інкубації неімуних клітин з специфічним антигеном *in vitro* [13, 40]. Одним із джерел таких неімуних клітин можуть бути клітини перитонеального ексудату кроликів або щурів. Коли такі клітини інкубувати з антигеном — бактеріофагом T_2 , де суміш складається принаймні з 100 фагових частинок на макрофаг, РНК з макрофагів у комплексі з антигеном індукує імунну відповідь у культурі лімфатичних вузлів. Наявність антигену у фракції РНК доведена при застосуванні радіоактивної мітки [13, 14, 49], поділом комплексу РНК-антиген преципітацією з специфічною антисироваткою, інгібуванням імуногенності РНК антитілами, специфічними до бактеріофага [37], інактивацією комплексу протеолітичним ферментом — проназою [39]. Кількість фагового антигену, асоційованого з РНК, становить близько 10^{-5} мкг білкового азоту [39].

Імуногенність комплексу залежить не тільки від присутності антигену. Інактивація відзначалась при дії РНКаз, вільної від домішок ДНКаз [39]. Повна інактивація здійснюється при наявності високих концентрацій ферменту (фермент: субстрат = 1:15). Така відносна стійкість до деградації може бути результатом наявності зв'язків між білком фага і РНК.

На відміну від інактивації РНКазою, де активність комплексу РНК-антиген зникає повністю, обробка антифаговими антитілами або проназою виключає тільки індукування імунної відповіді в культурі лімфовузлів.

Молекулярний розмір комплексу РНК-антиген був визначений методами аналітичного центрифугування, електрофорезу в поліакриламідному гелі, хроматографії на ко-

лонках МАК [54]. З допомогою хроматографії на колонках МАК сумарна РНК розділялась на три фракції із значеннями: 4 S, 16 S, 23—28 S. Всі три фракції були досліджені на здатність індукувати синтез IgG-антитіл у культурі лімфовузлів. Тільки фракція 23—28 S здатна викликати синтез 7 S антитіл. Молекулярна вага РНК у цій фракції відповідає 1×10^6 і була обчислена із значення S за Спіріним [63].

Є відомості про більш низький молекулярний розмір активних форм РНК, які комплексують з антигеном [46, 47]. Показано, що з антигеном комплексуються 4—5 S РНК.

Питання про те, чи синтезується РНК знову в клітині, яка вступає в комплекс з антигеном, або вона вже існує у вигляді великої кількості стабільних копій, розв'язане при застосуванні актиноміцину D, який є інгібітором ДНК-залежного синтезу РНК. РНК, одержана з антигенстимульованих клітин перитонеального ексудату, інкубованих з актиноміцином D, здатна індукувати імунну відповідь синтезом імуноглобулінів класу G в культурі лімфовузлів [31]. Ці дані свідчать про те, що така РНК існує в клітині до контакту її з антигеном у досить стабільних формах і, можливо, у вигляді великої кількості копій.

Деякі автори вказують на те, що комплекс РНК-антиген є артефактом і не здатний індукувати імунну відповідь при інкубації згаданого комплексу з імунокомпетентними клітинами *in vitro* або при введенні його тваринам [60]. Описано [61] формування комплексів, які не мають імуногенної активності, між антигеном і синтетичними РНК типу полі-U, полі-A. Відзначено також формування неімуногенного комплексу, коли РНК одержували з нестимульованих клітин перитонеального ексудату та інкубували з мічним солюбілізованим антигеном *in vitro*; комплексу, який елюювався з колонки МАК фракцією 23—28 S. Але коли суміш РНК і солюбілізованого антигену інкубували в середовищі, що містить клітинний сік макрофагів, комплекс РНК-антиген набував здатність індукувати імунну відповідь у системі *in vitro* [41]. Дія клітинного соку при формуванні імуногенного комплексу РНК-антиген, очевидно, пов'язана з присутністю якогось фактора, який, можливо, має ферментативну активність [41]. Такий фактор клітинного соку був виявлений в 100 000 g супернатанті і становить термолабільний білок та присутній тільки в імунних системах [11]. Утворення комплексу РНК-антиген залежить від температури, рН і фактора клітинного соку та свідчить про те, що ця реакція за своєю природою, можливо, має ферментативний характер [41]. Згаданий фактор клітинного соку (фермент ?) проявляє також надзвичайно високу специфічність і щодо РНК. РНК, виділена з мозку, дріжджів, клітин *HeLa*, не утворювала імуногенного комплексу в присутності солюбілізованого антигену і фактора клітинного соку [31].

Цей фактор, специфічний щодо РНК, можливо, каталізує утворення комплексів з білковими антигенами певних конформаційних значень шляхом утворення зв'язків білок-нуклеїнова кислота, відмінних від тих, що відзначаються при звичайному зв'язуванні будь-якого білка з НК. Якщо феномен утворення імуногенного комплексу за своєю природою ферментативний, то йдеться про високоспецифічний субстрат — РНК імунокомпетентних систем.

Питання про те, до якого класу рибонуклеїнових кислот належить «іmunна» РНК цього типу, залишається відкритим.

2. *i*-РНК та її участь у перенесенні імунітету. Інший тип імуногенної РНК, відмінної від РНК-антиген-комплексу і також здатний індукувати синтез антитіл, описали Адлер та ін. [10]. У цьому випадку РНК діє як месенджер РНК. Спроби виявити антиген у цій РНК при застосуванні радіоактивної мітки, преципітації з специфічною антифаговою сироваткою виявились безрезультатними. Проназа як протеолітичний фермент не усувала трансформуючої здатності цієї РНК [10].

Ці дані свідчать про те, що ця РНК відмінна від РНК, яка комплексується з антигеном. РНК за повністю усуває трансформуючий ефект РНК у досить малих кількостях (фермент : субстрат = 1 : 75 [10]).

При впливі цієї РНК на культуру тканини на четвертий—шостий день утворюються антитіла класу IgM. Розділення РНК на фракції із застосуванням колонок МАК та визначення біологічної активності фракцій показало, що активність притаманна РНК в області S 10—12. Одноланцюжкова 10 S РНК має молекулярну вагу близько 2×10^6 . РНК такого розміру теоретично здатна кодувати білок з молекулярною вагою близько 27 000.

Доказом того, що РНК має природу месенджера, служать експериментальні дані із застосуванням радіоактивного уридину, його інкорпорації в РНК та інгібуванням її синтезу в присутності актиноміцину D [16].

Ці дані свідчать про те, що ця форма РНК синтезується в клітині при впливі антигену на клітини імуносистем [17]. Більш чітким доказом месенджер-природи РНК є синтез нових білків, не властивих клітинам, які служать реципієнтом для РНК [18]. Було показано, що імуногенна *i*-РНК здатна індукувати синтез антитіл у клітинах реципієнта, які несуть алотипові маркери [10, 16, 62]. Алотипові маркери у кроликів виявлялись в обох легких і тяжких ланцюгах імуноглобулінів та були генетично детерміновані. РНК, виділену з клітин перитонеального ексудату, заздалегідь стимульованих антигеном (T_2 -фаг) з алотипом донора a_1a_1/b_1b_1 , додавали до культури лімфовузлів з ало-

типом a_3a_3/b_5b_5 . В результаті було показано, що в культурі лімфатичної тканини синтезуються імуноглобуліни класу IgM , які мають алотип донора (a_1a_1/b_4b_4). Ці результати чітко демонструють ті властивості РНК, які має інформаційна РНК.

Як уже було відзначено, ця РНК може теоретично кодувати білок з молекулярною вагою 27 000, але це не узгоджується з феноменом перенесення алотипових маркерів. У такому разі виникає необхідність постулювати множинний набір молекул РНК, здатних провадити синтез усіх ланок імуноглобулінів.

Докази на користь синтезу антитіл з допомогою і-РНК, яку вносять у клітини ззовні, були також одержані в дослідях з індукції синтезу гемолізинів у культурі клітин селезінки кролика [10, 11]. Клітини одержували з кролячої селезінки генетичної лінії b_4b_4 , а РНК виділяли з селезінки кролика лінії b_5b_5 , імунізованого еритроцитами барана. Клітини інкубували з і-РНК і вносили в напіврідкий агар з еритроцитами для визначення кількості антитілоутворювальних клітин методом зонального гемолізу. Внесення в ту ж систему анти-алотипових сироваток анти- b_4 або анти- b_5 дозволяло встановити кількість клітин, що утворюють антитіла донорського і реципієнтного алотипів. Антитілами донорського алотипу, синтезованими на матриці «донорської» РНК, було зумовлено 73—84% зон гемолізу.

Є ряд посередніх даних, що свідчать на користь імуногенної активності саме і-РНК при індукції синтезу гемолізинів під впливом РНК з селезінки імунізованих мишей. Так, Станчев [8] виділяв з селезінки імунізованих мишей різні види РНК: цитоплазматичну, ядерну, рибосомальну — та індукував з її допомогою синтез гемолізинів у клітинах селезінки *in vitro*. Найбільш активною виявилась фракція ядер, багата на і-РНК.

Ляшенко та ін. [5], працюючи з цією ж системою, виділили з тотального препарату «імуноної» РНК фракцію з підвищеною здатністю до комплексування з одноклановою ДНК. Ця здатність є однією з ознак інформаційної РНК [7]. Виділена фракція виявилась у 10 разів активнішою тотального препарату РНК, в досліді з індукції синтезу гемолізинів клітинами селезінки.

Були також виявлені [57, 67] комплекси РНК — ДНК, у формуванні яких брала участь і-РНК з клітин імунних систем.

На жаль, не досліджена біологічна активність у системі *in vitro*, оскільки препарати РНК не мають достатньої чистоти, а фракція після хроматографування на колонці МАК, що відповідає 10—12 S РНК, при електрофорезі дає до семи чітких смуг, які відповідають, можливо, індивідуальним і-РНК [37].

Механізм дії «імуноної» РНК такого класу, можливо, зводиться до феномену існування зворотної транскриптази [18]. Цей фермент був відкритий [64] в онкогенних вірусах. Пізніше було показано, що зворотна транскриптаза присутня і в лімфоїдній тканині, клітинах тимуса [20, 64], а крім того сам фермент, одержаний з лімфоїдної тканини, функціонує в багатьох разів активніше, коли в ролі матриці використовується саме така форма «імуноної» РНК [50].

3. *Перенесення клітинного імунітету з допомогою РНК.* В літературі є також дані про здатність перенесення клітинного імунітету з допомогою РНК, виділеної з імунних систем. З допомогою інкубації клітин лімфатичних вузлів, виділених у інтактних кроликів з РНК, виділеної з тієї ж тканини кроликів, імунізованих шкірним алотрансплантатом, вдалося передати трансплантаційний імунітет [9, 55].

Вивчаючи перенесення трансплантаційного імунітету з допомогою РНК на мишах лінії $C_{57}Bl$ зроблено висновок [52], що РНК, виділена з лімфатичних вузлів і селезінки мишей, сенсibilізованих до пухлини, переносить клітинний імунітет не сенсibilізованим тваринам.

При дослідженні впливу на клітинний імунітет РНК з печінки інтактних мишей показано [30], що введення РНК гальмує утворення гемаглютининів у відповідь на імунізацію еритроцитами барана. Депресорний вплив РНК на клітинний імунітет був специфічним і усувався РНКазою.

Водночас існує думка про те, що РНК, екстрагована з інтактною лімфоїдною тканини, спричиняє імунодепресивну дію, що позначається на строках виживання шкірного трансплантата [12]. Подовження строку виживання шкірного алотрансплантата у імунодефіцитних шурів, які одержували нормальну РНК, описане в літературі [12, 53]. При введенні РНК з інтактною лімфоїдною тканиною збільшується строк виживання трансплантата від самця до самки мишей [66] та кроликів [9]. Досліди [30] підтверджують імунодепресивну дію алогенної нормальної РНК, виділеної з селезінки мишей.

З допомогою «імуноної» РНК вдалося здійснити імунологічну перебудову лімфоцитів [56]. Індукція здійснювалась при короткочасному контакті клітин лімфатичного вузла неімуного кролика з РНК з лімфовузлів тканин, які перебувають у стані трансплантаційного імунітету. Сенсibilізовані «імуноною» РНК клітини вводили кролику-реципієнту, в організмі якого вони викликали реакцію відторгнення трансплантата або реакцію «трансплантат проти хазяїна» [42, 65].

Деякі успіхи досягнуті і в індукції з допомогою «імуноної» РНК протипухлинного імунітету. РНК виділяли з лімфатичної тканини шурів, яким прищепили пухлину. Введення цієї РНК щурам, яким уже прищепили пухлину, дозволяло відчутно уповільню-

вати пухлинний ріст [12, 53]. Останнім часом вдалося індукувати специфічний антипухлинний імунітет у людини з допомогою людської «імуної» РНК [48, 69].

В деяких випадках вдалося індукувати імунологічну толерантність при введенні препаратів РНК або часточок, що містять РНК (мікросоми, рибосомальні агрегати-полісоми), виділених з лімфатичних органів самців новонародженим мишам [66]. Ці дані свідчать про те, що толерантність до трансплантатів шкіри самців може бути індукована у новонароджених мишей лінії *C₅₇Bl/6J* введенням мікросом, рибосом і РНК, екстрагованої з селезінки ізогенних самців-донорів. Можна припустити, що індукція толерантності з допомогою згаданих структур в основному залежить від індукційного начала — РНК, яка міститься в мікросомах і полісомах.

Можна гадати, стосовно до трансплантаційного імунітету, що РНК, екстрагована з лімфоїдної тканини, а також цитоплазматичні структури (мікросоми, полісоми) містять фактор (і-РНК), який відповідає за біосинтез трансплантаційного антигену і, будучи введеним реципієнту, продовжує синтез донорського трансплантаційного антигену в імунних системах хазяїна, включаючи механізми, які забезпечують індукцію імунологічної толерантності, тобто здійснюється часткова перебудова генома лімфоїдних клітин та їх функціональної активності, яка за деякими своїми характеристиками має схожість з лімфоцитами донора [1].

4. *Неспецифічна стимуляція імунної системи нуклеотидами.* «Імунна» РНК, будучи екзогенною інформаційною субстанцією, може зазнавати різних зруйнувань у цитоплазмі клітин імунної системи організму, і, нарешті, продукти її розпаду — нуклеотиди, можуть викликати стимуляцію або імунодепресію імуносистем (в даному випадку неспецифічну [2, 3]).

Найбільш ґрунтовно це питання висвітлене в серії праць [21—25], автори яких досліджували не тільки РНК і ДНК, а також і різні оліго-, полі- та мононуклетиди. При цьому звертали увагу на те, що посилення антитілогенезу було виражене більш значно при дробному введенні антигену з нуклеїновими кислотами. Величина активних осколків дорівнювала двом — п'яти нуклеотидам. Були також успішно досліджені штучні синтетичні полімери рибонуклеотидів у дослідах з індукції синтезу антитіл [23, 25]. Отже, згадані автори основний акцент роблять на ролі нуклеїнових кислот та продуктів їх деградації та висловлюють припущення про неспецифічну стимуляцію імунної відповіді.

Близькі висновки зроблені [58] при дослідженні дії ДНК і РНК з печінки інтактних мишей, а також продуктів їх розпаду на імунну відповідь (антиген — бичачий γ -глобулін). Відзначено скорочення індуктивної фази, і антитіла з'являлись у крові на п'ятий день. ДНК і продукти її деградації виявились більш ефективними.

Привертають також увагу дані [34] про те, що ізологічні і гетерологічні ДНК і РНК, продукти їх розпаду і суміші гомополімерів (полі-*U*, полі-*A*) стимулювали імунну відповідь, скорочуючи індуктивну фазу.

Питання про механізм дії продуктів деградації РНК досі залишається відкритим, хоч відомо, що продукти деградації РНК можуть утилізуватися в межах даної клітини. Полімерна РНК може проникати в клітини (лімфоцити), розпадатися в них і утилізуватися [26]. Такі утилізовані продукти можуть виявляти регуляторний вплив на обмін речовин у лімфоїдній системі.

Неможна виключити також припущення про прямий активуючий вплив РНКаз на обмін і синтез нуклеїнових кислот і білка за механізмом зворотних зв'язків в результаті зруйнування молекул нуклеїнових кислот (екзогенних) та утворенням циклічного АМФ [44], який виявляв стимулюючий вплив на проліферацію лімфоїдних клітин.

5. *Про природу клітин, що синтезують антитіла під впливом «імуної» РНК.* Питання про те, які саме клітини лімфоїдних органів відповідають на дію РНК утворення антитіл, мало досліджене. Показано [27—29], що в селезінці інтактних мишей є постійна, невелика кількість таких клітин (близько 50×10^4 ядерних клітин селезінки). Процент клітин, чутливих до індукуючої дії РНК, неоднаковий у мишей різних інбредних ліній. Клітини, очевидно, мають спеціальні рецептори для контакту з «імуною» РНК.

За досить визнаною теорією, в популяції лімфоїдних клітин існують клони, здатні вибірково відповідати на різні антигени. Зокрема, існування такого клону щодо еритроцитів барана підтверджене працями ряду авторів [22, 33, 51].

Становить інтерес питання про те, чи реагують на «специфічну» «імунну» РНК ці клоновані клітини або будь-які клітини незалежно від відношення до специфічного клону.

Ляшенко та ін. [6] також виявили зміну кількості клітин, що відповідають на вплив РНК. В дослідах, в яких додавання РНК стимулювало утворення гемолізину, абсолютна кількість клітин, чутливих до РНК, сильно коливалась. Проте їх кількість щодо контрольного «фону» завжди збільшувалась на 30—100%, тобто кількість потенційно чутливих клітин перебувала в певній залежності від кількості клітин, що продукують антитіла. Очевидно, ці чутливі клітини належать до клону, компетентному щодо еритроцитів барана, але починають інтенсивно продукувати гемолізину тільки після впливу «імуної» РНК. Можливо, тут йдеться про ту специфічну «гемолізовану імунну» РНК, яка діє на клони клітин, компетентних щодо еритроцитів барана. Якщо ж РНК діє не

тільки на клітини клону, її передача з клітини в клітину імунізованої тварини може істотно розширити межі клону, зробити імунну відповідь більш інтенсивною.

Короткий огляд експериментальних даних дозволяє прийти до висновку, що, по-перше, «імуна» РНК може бути виділена з тканин і органів лімфоїдної системи імунізованих тварин або з макрофагів, які включили антиген; по-друге, «імуна» РНК може індукувати імунологічні реакції в алогенних клітинах, в усякому разі — в лімфоцитах і макрофагах; по-третє, з допомогою «імуної» РНК вдалося індукувати майже всі види імунологічної перебудови організму — синтез різних антитіл, антиінфекційний імунітет, реакції трансплантаційного імунітету, протипухлинний імунітет.

Отже, можна гадати, що «імуна» РНК є продуктом функціонування нуклеїнових кислот, яка виникає під впливом антигенної інформації, що порушує питання про необхідність дальшого вивчення механізмів цього процесу і розробки шляхів управління цим молекулярним імунологічним феноменом для корекції дефіциту імунологічної активності лімфоцитів.

Література

1. Антоненко В. Т. Некоторые вопросы в учении о трансплантационном иммунитете. Трансплантация органов и тканей. Материалы V Всесоюзной научной конференции по пересадке органов и тканей, Горький, 1970, с. 31—32.
2. Антоненко В. Т. Подолання тканинної несумісності. «Наук. думка», К., 1975, 120 с.
3. Антоненко В. Т., Антоненко Л. И. Взаимная комплементарность и трансплантационный иммунитет. Роль трансформации антигенности в преодолении тканевой несовместимости. Материалы IV конференции патофизиологов Северного Кавказа, Махачкала, 1974, с. 107—108.
4. Антоненко В. Т. Молекулярные механизмы сенсибилизации при аллотрансплантации кожи. Ранние проявления тканевой несовместимости. Тезисы докладов II Всесоюзного симпозиума. Звенигород, 25—26 ноября 1976, М., 1976, с. 12.
5. Ляшенко В. А., Шалаева Е. С., Высокодворова Р. И. О природе РНК, индуцирующей синтез антител в опытах *in vitro*. Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1968, № 3, с. 98—102.
6. Ляшенко В. А., Шалаева Е. С., Высокодворова Р. И. Природа клеток, способных отвечать образованиям антител под влиянием «иммунной» РНК *in vitro*. Биохимия, 1969, 34, № 1, с. 40—44.
7. Овчинников Л. П. Новые данные в изучении информационной (матричной) РНК.— Успехи биол. химии. Т. IX. М., «Наука», 1968, с. 3—34.
8. Станчев В. Д. Биосинтез антител *in vitro* в клетках реципиентов селезенки неиммунизированных животных, вызванный фракциями гомологичной РНК иммунизированных доноров. Мол. биол., 1967, № 1, с. 3—11.
9. Третьяк Н. Н. Особенности формирования реакции тканевой несовместимости у кроликов на фоне введенной аллогенной РНК тимуса и лимфоузлов. Ранние проявления тканевой несовместимости. Тезисы докладов II Всесоюзного симпозиума, Звенигород, 25—26 ноября 1976 г., М., 1976, с. 126—127.
10. Adler F. L., Fishman M., Dray S. Antibody formation initiated *in vitro*. III. Antibody formation and allotypic specificity directed by ribonucleic acid from peritoneal exudate cells.— J. Immunol., 1966, 97, N 3, p. 554—559.
11. Adler F. L., Walker W. S., Fishman M. Amplification of phage neutralization by complement, antiglobulin, and antiallotype sera.— Virology, 1971, 46, N 3, p. 797—807.
12. Alexander P., Delorme E. J., Hamilton L. D. Antitumor immunity formation by nucleic acids. In: O. J. Piescia and W. Braun, Nucleic Acid in Immunology (Springer-Verlag, N. Y.), 1968, 527 p.
13. Askonas B. A., Rhodes J. M. Immunogenicity of antigen — containing ribonucleic acid preparations from macrophages.— Nature, 1965, 205, N 4970, p. 470—474.
14. Askonas B. A., Rhodes J. M. Is antigen associated with macrophage RNA?—In: Molecular and cellular basis of antibody formation, ed. Sterzl, Praha, 1965, p. 503—525.
15. Axelrod A. S., Lame M. Effect of ribonucleic acid extracts upon viability of skin homografts in the rat.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1961, 108, N 2, p. 549—554.
16. Bell C., Dray S. Conversion of non-immune spleen cells by ribonucleic acid of lymphoid cells from an immunized rabbit to produce G antibody of foreign light chain allotype.— J. Immunol., 1969, 103, N 6, p. 119—1121.
17. Bell C., Dray S. Conversion of non-immune spleen cells by ribonucleic acid of lymphoid cells from an immunized rabbit to produce Ig G antibody of foreign light chain allotype.— J. Immunol., 1970, 105, N 3, p. 541—556.
18. Bilello P., Fishman M., Koch G. Evidence that immune RNA is messenger RNA.— Cell. Immunol., 1976, 29, N 2, p. 309—319.
19. Bilello P., Koch G., Fishman M. m-RNA activity of immunogenic RNA.— Fed. Proc., 1975, 34, N 3, p. 4600.
20. Borrow B. N., Smith R. G., Reitz Z. M. S., Gallo R. C. Stimulated normal human lymphocytes contain a ribonuclease — sensitive DNA polymerase distinct from viral RNA—

- directed — DNA polymerase.— *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 1972, **69**, N 11, p. 3228—3232.
21. *Braun W.* Influence of nucleic acid degradation products on antibody synthesis. In: *Molecular and cellular basis of antibody formation*, ed. Sterzl, Academic Press, N. Y., 1965, p. 525—534.
 22. *Braun W., Nakano M.* Fluctuation tests with antibody — forming spleen cell population.— *Science*, 1966, **151**, N 3708, p. 338—339.
 23. *Braun W., Nakano M.* Antibody formation: stimulation by polyadenylic and polycytidylic acids.— *Science*, 1967, **157**, N 3790, p. 819—821.
 24. *Braun W., Cohen E. P.* Regulation of the antibody response. (Charles C. Thomas, Springfield), 1968, p. 111.
 25. *Braun W., Nakano M.* Cells and signals in immunological non-responsiveness.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, **181**, p. 289—305.
 26. *Chin P. H., Silverman M. S.* Studies on the transfer of myeloma protein synthesis with RNA isolated from the C₃H plasma cell tumor (X5563). II. In vitro and in vivo culture of RNA — treated cells.— *J. Immunol.*, 1967, **99**, N 3, p. 489—492.
 27. *Cohen E. P., Parks J. J.* Antibody production by nonimmune spleen cells incubated with RNA from immunized mice.— *Science*, 1964, **144**, p. 1012—1013.
 28. *Cohen E. P., Newcomb R. W., Crosby L. K.* Conversion of nonimmune spleen cells to antibody-producing cells by RNA. Strain specificity of the response.— *J. Immunol.*, 1965, **94**, N 2, p. 416—420.
 29. *Cohen E. P.* Conversion of nonimmune cells to antibody producing cells by RNA.— *Nature*, 1967, **213**, N 5075, p. 462—465.
 30. *Colmerauer M. J. M., Rumi Z., Soal F., Pasquani C. D., Radosa S. Z.* RNA — mediated immunologic depression.— *J. Immunol.*, 1973, **111**, N 3, p. 743—749.
 31. *Cruchaud A., Despont J. P., Girard J. P., March B.* Immunogenicity of human γ -globulin bound to macrophages after inhibition of RNA synthesis. *J. Immunol.*, 1970, **104**, N 5, p. 1256—1261.
 32. *Dray S., Byung S. Kim.* Expression of the a, x, and y variable region genes of heavy chains among IgG, IgM, and IgD molecules of normal and a locus allotype — suppressed rabbits.— *J. Immunol.*, 1973, **111**, N 3, p. 750—760.
 33. *Jerne N. K.* Molecular and Cellular basis of antibody formation. Academia, Praha, 1965, 450 p.
 34. *Johnson A. G.* Enhancement of antibody formation by nucleic acids and their derivatives. In: *Nucleic acid in Immunology*, ed. D. J. Piescia and W. Braun (Springer — Verlag, N. Y.), 1968, p. 379.
 35. *Jureziz R. E., Thor D. E., Dray S.* Transfer of the delayed hypersensitivity skin reaction in the guinea pig using RNA — treated lymphoid cells. *J. Immunol.*, 1970, **105**, N 6, p. 1313—1321.
 36. *Fishman M.* Macrophage RNA with in vitro immune response to phage.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1973, **207**, p. 79—82.
 37. *Fishman M.* The role of macrophage RNA in the immune response. In: *Role RNA in reproduction and development*. (Amsterdam e. a.), 1973, p. 127—136.
 38. *Fishman M., Adler F. L.* Antibody formation in vitro. Third international Symposium, La Jolla, Calif., ed. P. Grabar and P. Miescher (Grune and Stretton, N. Y.), 1963, p. 79.
 39. *Fishman M., Adler F. L.* The role of macrophage — RNA in the immune response. XXXII Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology Antibodies, 1967, **32**, p. 343—350.
 40. *Fishman M., Adler F. L.* Mononuclear phagocytes. (Blackwell Scientific Publ., England), 1970, p. 511.
 41. *Fishman M., Adler F. L.* The formation of immunogenic RNA antigen complexes in a cell free system. *Cell Immunol.*, 1973, **8**, N 2, p. 221—234.
 42. *Friemel H., Behm E., Brock J.* Immune RNS und Immunantwort. *Allerg. Immunol.*, 1975, **20—21**, N 2, S. 117—136.
 43. *Garvey J. S., Campbell D. H.* The retention of S³⁵ labelled bovine serum albumin in normal and immunized rabbit liver tissue.— *J. Exptl. Med.*, 1957, **105**, p. 301—308.
 44. *Geriche D., Chandra P., Haenzel I., Wacker A.* Studies on the effect of nucleoside cyclic 3',5'-monophosphates on antibody synthesis by spleen cells. *Hoppe — Seyker's Z. Physiol. Chem.*, 1970, **351**, N 3, p. 305—308.
 45. *Gottlieb A. A.* The antigen — RNA complex of macrophage. In: *Nucleic Acid in Immunology*, ed. O. J. Piescia, and W. Braun (Springer — Verlag, N. Y.), 1968, p. 471.
 46. *Gottlieb A. A.* Studies on the binding of soluble antigens to a unique ribonucleoprotein fraction of macrophage cells. *Biochemistry*, 1969, **8**, N 5, p. 2111—2116.
 47. *Gottlieb A. A., Schwartz R. H.* Antigen RNA interactions.— *Cell. Immunol.*, 1972, **5**, N 2, p. 341—362.
 48. *Han T., Pauly J. L., Mittelman A.* Adoptive transfer of cell-mediated immunity to tuberculin using RNA from tuberculin-sensitive subjects.— *Immunology*, 1975, **28**, N 1, p. 127—135.

49. *Herscowitz H. B., Stelos P.* The induction of bacteriophage—neutralizing antibody by mouse spleen immunogenic RNA.— *J. Immunol.*, 1970, 105, N 3, p. 779—782.
50. *Kazuko S., Susumu M.* Ribonucleic acid-dependent ribonucleic acid polymerase in the immune response. *J. Jap. Microbiol.*, 1975, 19, N 6, p. 433—439.
51. *Kennedy J. C., Siminovich L., Tim J. E., McCulloch E. A.* A transplantation assay for mouse cells responsive to antigenic stimulation by sheep erythrocytes.— *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, 1965, 120, N 3, p. 868—879.
52. *Likhite V.* Transfer of transplantation immunity with RNA.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1973, 207, p. 389—397.
53. *Londer M. V., Morini J. C., Font M. T., Rabasa R. L.* RNA — induced immunity against a rat sarcoma.— *Experimentia*, 1968, 24, N 6, p. 548—559.
54. *Mandell J. D., Hershey A. D.* A fractionating column for analysis of nucleic acids.— *Anal. Biochem.*, 1960, 1, N 1, p. 66—77.
55. *Mannick J. A., Egdahl R. H.* Ribonucleic acid in «transformation» of lymphoid cells.— *Science*, 1962, 137, N 3534, p. 976—977.
56. *Mannick J. A.* RNA — induced alterations in immunological behaviour of lymphoid cells. Genetic variations in somatic cells.— *Proc. Sympos. on the matational process.* Academia, Prague, 1965.
57. *Mendelsohn J., Castagnola J. M., Goulian M.* On the mechanism for formation of RNA—DNA complexes from lymphocytes.— *Biochem. Biophys. Acta*, 1975, 407, N 3, p. 283—291.
58. *Merritt K., Johnson A. G.* Studies on the adjuvant actions of bacterial endotoxins. VI. Enhancement of antibody production by nucleic acids.— *J. Immunol.*, 1965, 94, N 3, p. 416—419.
59. *Pague R. E., Dray S.* Interspecies «transfer» of delayed hypersensitivity in vitro with RNA extracts. *J. Immunol.*, 1970, 105, N 6, p. 1334—1338.
60. *Roelants G. S., Goodman G. W., McDewitt H. O.* Immunochemical studies on the poly- γ -D-glutamyl capsule of *Bacillus anthracis*. IV. The association with peritoneal exudate cell ribonucleic acid of the polypeptide in immunogenic and nonimmunogenic forms.— *Biochemistry*, 1968, 7, N 4, p. 1442—1440.
61. *Roelants G. S., Goodman G. M., McDevitt H. O.* Binding of a polypeptide antigen to ribonucleic acid from macrophage, HeLa, and *Echerichia coli* cells.— *J. Immunol.*, 1971, 106, N 5, p. 1222—1226.
62. *Slomshi P., Horst A.* Induction of antibody synthesis in vitro by immunogenic RNA.— *Ann. Med. Sec. Pol. Acad. Sci.*, 1975, 20, N 4, p. 255—268.
63. *Spirin A. S.* On some problems of macromolecular structure of ribonucleic acids. In: *Progress in nucleic acid research*, ed. by J. N. Davidson and W. E. Cohen, vol. 1 (Academic Press, N. Y., London), 1963, p. 301—345.
64. *Temin H. M.* The provirus hypothesis: speculations on the significance of RNA — directed DNA synthesis for normal development and for carcinogenesis.— *J. Nat. Cancer Inst.*, 1971, 46, N 2, III—VII.
65. *Thor D., Dray S.* The cell-migration inhibition correlate of delayed hypersensitivity (conversion of human nonsensitive lymph node cells to sensitive cells with an RNA extract).— *J. Immunol.*, 1968, 101, N 3, p. 469—475.
66. *Trakatellis A. S., Axelrod A. C., Montjar M., Laky K.* Induction of immune tolerance with ribosomes and ribonucleic acid extracts in new-born mice.— *Nature*, 1964, 202, N 4928, p. 154—157.
67. *Tsang B. T., Coulian M.* Evidence for covalent association of RNA with nascent DNA in human lymphocytes.— *J. Mol. Biol.*, 1975, 99, N 2, p. 339—396.
68. *Walker W. S., Fishman M., Adler F. L.* Detection of antiphage antibody by passive hemagglutination.— *J. Immunol.*, 1971, 107, N 4, p. 953—956.
69. *White S. L., Johnson G.* Studies on the cellular site of action of macrophage RNA — antigen complexes.— *Cell. Immunol.*, 1976, 21, N 1, p. 56—69.

Центральна науково-дослідна лабораторія
Київського інституту вдосконалення лікарів

Надійшла до редакції
9.III 1977 р.