

І. М. Алексєєва, Р. І. Янчій

Від антиретиккулярної цитотоксичної сироватки Богомольця до моноклональних антитіл

В статтє, посвященной 120-летию со дня рождения А. А. Богомольца, рассмотрены этапы развития учения о цитотоксинах (ксеногенных антителах) от создания антиретиккулярной цитотоксической сыворотки (АЦС) Богомольца до использования моноклональных антител в биологических исследованиях и в медицине. Описано использование АЦС при различных заболеваниях и механизмы ее действия; получение других противоорганных и противотканевых цитотоксических сывороток и установление эффектов их действия в эксперименте; использование ряда цитотоксических сывороток в угнетающих или стимулирующих дозах в медицине и сельском хозяйстве; недостатки цитотоксических сывороток (поликлональных ксеногенных антител). Проанализирован опыт использования моноклональных антител для идентификации белковых структур, отдельных антигенных детерминант, установления их роли при различных заболеваниях. Приведен обзор использования моноклональных антител для лечения ряда заболеваний. Отмечены успехи в усовершенствовании техники получения моноклональных антител.

Минуло 120 років від дня народження Олександра Олександровича Богомольця — одного із засновників патологічної фізіології. Його школа була найбільш авторитетною у Радянському Союзі. За ініціативою О. О. Богомольця було створено в 1930—1934 р. Інститут експериментальної біології і патології та Інститут клінічної фізіології, на базі яких народився Інститут фізіології НАН України, який носить ім'я академіка О. О. Богомольця. З 1930 до 1946 року Олександр Олександрович Богомолець — Президент Академії наук України.

Фахівці різних напрямків патофізіології: геронтологи, ендокринологи, алергологи, онкологи, гематологи, трансфузіоністи вважають О. О. Богомольця своїм учителем. Приєднуємося до них і ми, патофізіологи-імунологи.

У 1935 році О. О. Богомолець опублікував першу статтю про антиретиккулярну цитотоксичну сироватку — АЦС [14]. В його подальших працях розширювалось уявлення про неї [16—24]. АЦС була одержана шляхом імунізації тварин сумішшю екстрактів сполучної тканини селезінки і кісткового мозку тварин іншого виду або людини. Численні праці учнів і послідовників О. О. Богомольця присвячені вивченню цієї сироватки в експерименті та клініці [26, 47, 54, 59]. Показано, що у великих дозах АЦС пригнічує функціональну активність сполучної тканини, а в малих — реактивує її. Також було встановлено, що АЦС може бути лікувальним препаратом для стимуляції зрощення переломів кісток [25, 36], загоєння ран [36], при інфекційних [6, 15, 42, 52, 78], онкологічних [9, 70] та інших хворобах [2, 10], а також підвищувати реактивність організму в період старіння [17,

© І. М. Алексєєва, Р. І. Янчій

53, 72]. «Эффективность сыворотки при различных заболеваниях обусловлена не поливалентностью сыворотки, а той ролью, которая играет в развитии и течении различных заболеваний состояние активности физиологической системы соединительной ткани. Сыворотка же обладает лишь одним специфическим действием: в малых дозах стимулирует, а в больших — тормозит (блокирует) клеточные элементы этой системы», — писав О. О. Богомолец. АЦС в 1940—1950 р. широко застосувалася в медицині. Під час Великої Вітчизняної війни її з успіхом використовували для прискорення загоєння ран [22]. АЦС користується попитом у нашій країні та за її межами і нині.

За прикладом антиретиккулярної сироватки послідовники О. О. Богомольця почали одержувати та вивчати й інші імунні сироватки — до всіх органів і тканин. До речі, саме О. О. Богомолец одержав першу антисупраренальну сироватку, вивчив її вплив на надниркові залози, що стало предметом його докторської дисертації у 1909 р. [13]. У різних лабораторіях вивчали мієлоцитотоксичну [80], антитромбоцитарну [58], антигепатотоксичну [50, 64, 65], нейроцитотоксичну [71], нефроцитотоксичну [61], панкреатитотоксичну [67], ангіоцитотоксичну [48] та багато інших сироваток. В Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України було одержано антикардіальну, антигепатотоксичну, антиміоцитотоксичну, антиоваріальну, антигестиккулярну, антилімфоцитарну, антикортико- і антимозкову супраренальні сироватки [3, 7, 8, 30, 31, 38, 44, 46, 56, 62, 73, 75]. Було досліджено ефекти їх дії і доведено, що у великих дозах вони порушують структуру відповідних органів і пригнічують їх функції, а у малих — стимулюють регенерацію тканин і сприяють відновленню порушених внаслідок різних причин функцій.

Механізм стимулюючої дії цитотоксичних сироваток О. О. Богомольця пов'язував з деструкцією невеликої частини найменш стійких структурних елементів внаслідок взаємодії антитіл і з тканинними антигенами та стимуляцією функцій інших клітин продуктами розпаду. Відмінність у дії великих і малих доз цитотоксичних сироваток, на думку О. О. Богомольця, пов'язана зі ступенем порушення біоколоїдів клітини (колоїдоклазії) при з'єднанні антитіла з його антигеном. Глибокі порушення проявляються в пригніченні функцій клітин, органів. Коли ж вони не переходять певних меж, то настає стимуляція, оскільки процеси руйнування і регенерації тісно поєднані між собою в організмі.

Вивчення різних цитотоксичних сироваток в експерименті з використанням все більш тонких методичних підходів дозволило встановити суттєві механізми порушення та відновлення функцій органів під впливом ксеногенних антитіл на органному, клітинному та молекулярному рівнях. Результати досліджень опубліковано у збірнику «Цитотоксини в современной медицине», який регулярно виходив з 1956 до 1972 року у видавництві «Здоров'я» (Київ).

Досконале вивчення цитотоксичних сироваток довело, що ксеногенні антитіла можна використовувати для моделювання аутоімунних порушень в організмі. Таким чином, ці експериментальні дослідження збагатили уявлення про роль аутоантитіл при багатьох захворюваннях.

В Інституті фізіології ім. О.О.Богомольця детально вивчали механізми дії антикардіальної сироватки, оскільки аутоімунному компоненту в патології серцево-судинної системи надається істотна роль. При використанні електрофізіологічних методів для вивчення ефектів антикардіальних антитіл було встановлено зміни спряження в клітинах скоротливого міокарда і зміни функціонального стану клітинних мембран, що детермінується порушенням їх іонної проникності. Експериментально було доведено, що антитіла викликають активацію кальцієвих каналів, що разом із їх кальційвивільнюючою дією на структури саркоплазматичного ретикулула призводить до зміни у внутрішньоклітинному Ca^{2+} -гомеостазі [46, 107]. До того ж антитіла активують процеси перекисного окиснення ліпідів та ініціюють метаболізм арахідонової кислоти. Відомо [49], що вільні радикали і метаболіти окиснення арахідонової кислоти теж ініціюють входження Ca^{2+} в клітину при її збудженні. До цього залучається і пригнічуюча дія антитіл на Na^+ - K^+ -АТФазу саркоплазми і Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматичного ретикулула [11, 108], що теж, як наслідок такої дії, призводить до нагромадження Ca^{2+} в клітині. При використанні в дослідах гіперпроникних клітинних мембран папілярного м'яза серця щура вдалося з'ясувати, що антитіла ініціюють вивільнення Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулула, та зменшують чутливість скоротливих білків до Ca^{2+} [83, 85]. Зміна клітинної концентрації Ca^{2+} при дії антитіл, призводить до посилення тонічного напруження, розвитку контрактири міофібрил та кальційзалежної активації калієвих каналів. Активация останніх під час дії антитіл зменшує тривалість трансмембранних потенціалів дії і, відповідно, припливу Ca^{2+} в клітину, порушуючи процеси електромеханічного спряження в серцевому м'язі. В дослідах із фіксацією мембранного потенціалу на кардіоміоцитах і ооцитах було показано пряме антитілоініційоване входження Ca^{2+} в клітину [46, 81, 82]. Ці результати, як і дані інших дослідників [57, 102] свідчать, що в основі цитотоксичного ефекту антитіл, принаймні антикардіальних, є перевантаження клітини кальцієм.

З метою вивчення ролі антикардіальних антитіл у розвитку порушень кровообігу проведено ґрунтовні дослідження: на спеціально розробленій моделі імуногенного пошкодження міокарда за допомогою локального внутрішньокоронарного введення собакам гетерологічних антитіл [33]. Авторами отримано матеріал, який довів пошкодуючу дію антикардіальних антитіл і їх імунних комплексів на скоротливу і енергетичну активність міокарда. Показана і роль біологічно активних речовин, зокрема ендogenous гістаміну та ейкозаноїдів у порушенні діяльності серця та системної гемодинаміки імунного генезу. Недавно показано, що взаємодія антитіл із серцевими бета-адренергічними і холінергічними рецепторами ініціює фізіологічні, морфологічні, ензиматичні і молекулярні зміни, що призводять до пошкодження тканини [91, 105].

Застосування в експерименті антигепатотоксичної сироватки допомогло з'ясувати роль протипечінкових антитіл при захворюваннях печінки аутоімунної природи з визначеним аутоімунним компонентом. Показано, що протипечінкові антитіла, фіксуючись у печінці в значній кількості, порушують її структуру, а також білоксинтетичну, жовчоутворювальну і

екскреторну функції. Малі кількості цих антитіл стимулюють регенеративні процеси в печінці і сприяють відновленню функцій, порушених внаслідок експериментальних уражень [3, 27, 30].

Протиорганні цитотоксичні сироватки стали використовувати також для експериментального пригнічення функцій органа з метою вивчення його ролі при різних фізіологічних станах організму. Так, на фоні пригнічення функцій печінки або чоловічих статевих залоз антигепатотоксичною та антитестикулярною сироватками, вивчали розлади в системі імунітету [5, 40]. Антитестикулярну сироватку було використано для з'ясування взаємодій органів в ендокринній системі [39].

Особливе місце в застосуванні цитотоксичних сироваток у великих, пригнічуючих дозах, займає антилімфоцитарна сироватка (АЛС). Колись ця сироватка була майже єдиним засобом пригнічення трансплантаційного імунітету. Існує багато літературних даних з цього питання. Один із суттєвих недоліків АЛС — недостатня специфічність, внаслідок чого при її застосуванні, крім трансплантаційного імунітету, пригнічувалась і загальна імунологічна реактивність. І хоча було прикладено багато зусиль для одержання більш специфічних антилімфоцитарних сироваток, зокрема до окремих субпопуляцій лімфоцитів, нині її місце зайняли інші препарати.

Застосування протипухлинних сироваток відкрило великі можливості для вивчення антигенного складу пухлин та обґрунтування нового напрямку в онкології [41, 68], але значних успіхів у використанні цих сироваток для імунотерапії злоякісних новоутворень досягнуто не було.

Використання на практиці стимулюючих доз протиорганних цитотоксинів стосується головним чином антитестикулярної і антиоваріальної сироваток. Перший досвід використання цих сироваток у ветеринарній практиці відноситься до 1946 р. [29]. В Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України було одержано специфічні сироватки для статевих органів чоловіків (антитестикулярна), жінок та тварин (антиоваріальна). Антиоваріальна і антитестикулярна сироватки, специфічні для людини, застосовувалися в клініці. Перша — під назвою «прооварин», використовувалася при лікуванні жінок дітородного віку з порушенням менструальної функції і безпліддям гіповаріального генезу [32, 44, 75]. Друга — під назвою «протестікулін» — при лікуванні кортико-спінальної і ендокринної форм імпотенції у чоловіків [44, 60, 74, 75]. Антиоваріальні цитотоксичні сироватки, специфічні для свиней і корів — АОЦС-с і АОЦС-к, використовуються для підвищення їх репродуктивних функцій [46]. Так, введення АОЦС-к в дозі 1—2 мл на 100 кг живої маси коровам і телятам різного напрямку продуктивності сприяло приходу їх до охоти на 30—40 % порівняно з контрольними тваринами, показники заплідненості підвищились на 19 %. Оваріоантитіла сприяли вірогідному зменшенню тривалості сервіс- та індепенденс-періоду [34]. Введення АОЦС-с свиноматкам зменшувало кількість тварин із порушеним статевим циклом і стимулювало овуляцію [46]. Окрім того, введення оваріоантитіл підвищувало заплідненість і зменшувало ембріональну смертність, збільшуючи тим самим плодовитість свиноматок. Останнім часом в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України отримані цікаві результати, що розкривають деякі механізми дії антиоваріальних антитіл.

Так, показано дозозалежний вплив оваріальних антитіл на мейотичне дозрівання ооцитів [12, 35]. Останнє залежить від концентрації Ca^{2+} в цитоплазмі [12, 35, 94]. Встановлено антитілоіндуковане входження Ca^{2+} в клітину [82], що є надійним стимулом для гаметогенезу, подальшого запліднення і розвитку зиготи [104].

Звичайно, протиорганні цитотоксичні сироватки мали відносну специфічність завдяки спільності частини антигенів різних органів. Для підвищення специфічності цитотоксичні сироватки виснажували гомогенатами різних органів. Обмеженням в практичному застосуванні сироваток було також те, що останні, що були одержані на тваринах, виявлялися імуногенними для людини. Робили спроби послідовно вводити реципієнтам сироватки, одержані імунізацією тварин різних видів [28], але значних успіхів в цьому досягнуто не було.

Подальші експериментальні дослідження протиорганних цитотоксичних сироваток продовжились одержанням антитіл проти окремих органел клітин, білкових і ліпідних структур. Одержано іmunні сироватки проти ядер клітин [37], мітохондрій [3, 63, 65], плазматичних мембран [51, 83], цитохрому С [4] тощо. Такі сироватки та виділені з них антитіла стали зручним інструментом для вивчення функцій окремих клітинних структур і засобом впливу на них. Так, застосування антитіл до плазматичних мембран гепатоцитів щурів у великих (пошкоджуючих) дозах дозволило виявити деякі механізми жовчоутворення, що пов'язані саме з функціонуванням плазматичних мембран [51]. Антитіла, отримані до мембран саркоплазматичного ретикулума серця щура, дозозалежно впливали на транспорт Ca^{2+} і його захоплення в ізольованих везикулах СПР [83].

Новим кроком у застосуванні антитіл з метою ідентифікації окремих антигенів та для лікувальних стало створення гібридної технології і одержання моноклональних антитіл. У 1975 р. Kohler і Milstein гібридизацією клітин селезінки мишей, попередньо імунізованих певним антигеном, з добре проліферуючими мієломними клітинами одержали клітини, які могли синтезувати антитіла в необхідній кількості. Застосовуючи гібридну технологію, можна відібрати клони клітин, які синтезують антитіла до єдиної потрібної досліднику антигенної детермінанти. Порівняно з поліклональними антитілами, що одержують шляхом імунізації тварин, моноклональні антитіла гомогенні, мають однакову афінність, їх легко стандартизувати і можна одержувати в необхідній кількості. Через 25 років після створення перших моноклональних антитіл вони склали 25 % загальної продукції біотехнології.

Моноклональні антитіла стали важливим засобом ідентифікації окремих антигенних детермінант білкових молекул, з'ясування їх ролі в нормі і при розвитку патологічних станів. Так, за допомогою цих антитіл до поверхневих маркерів на лімфоцитах були ідентифіковані субпопуляції лімфоцитів з різними функціями. Застосування моноклональних антитіл дозволило ідентифікувати близько 30 нейроспецифічних білків (молекул клітинної адгезії, білкових частин рецепторів, іонних каналів тощо), вивчити їх локалізацію в мозку і проаналізувати функції [77]. За допомогою набору моноклональних антитіл створена карта антигенних детермінант на молекулі інсуліну [101].

Одержано моноклональні антитіла до маркера апоптозу Fas-антигена, рецепторній молекулі, яка передає клітині сигнал апоптозу [108]. На прикладі застосування цих антитіл можна проілюструвати, яке значення має подальший розвиток встановлення функцій конкретної білкової молекули в фізіології клітини і в розвитку певних захворювань. Виявилось, що у мутантних мишей з відсутністю Fas і Fas-ліганда розвиваються аутоімунні хвороби, що підтверджує уявлення про те, що аутореактивні клітини елімінуються за допомогою Fas/Fas-ліганд системи. Можлива і патологічна функція Fas, коли Fas/Fas-ліганд залучається до механізмів, відповідальних за тканинні пошкодження при аутоімунних захворюваннях. Було одержано два види моноклональних антитіл до Fas — антигена (Jo 2 і RK-8), які підсилювали патологічну та фізіологічну функції Fas відповідно. Ці дослідження відкрили нові можливості застосування моноклональних антитіл для лікування аутоімунних захворювань та, можливо, й інших, в яких процеси апоптозу відіграють суттєву роль. В лікуванні експериментального алергічного енцефаломієліту у мишей ефективними виявилися антитіла до T-клітинного рецептора (його V_{β} — домену), CD_4 — антигена, α_4 — інтегринів і молекулам другого класу гістосумісності.

Можливості використання моноклональних антитіл для лікування різних захворювань активно вивчаються. Механізми їх терапевтичної дії різноманітні. Вони можуть викликати деструкцію клітин-мішеней або блокувати взаємодію лігандів з рецепторами. Специфічність антитіл може бути використана для більш точної локалізації кон'югованих з ними токсичних лікувальних препаратів. Кількість різноманітних моноклональних антитіл, які використовувались з терапевтичною метою у 1999 р. оцінювали в 1,3 більйона доларів [86].

Застосування моноклональних антитіл у медицині зумовлене, по-перше, глибоким вивченням (за допомогою саме моноклональних антитіл) ролі різних антигенів в етіології і патогенезі захворювань, по-друге, одержанням так званих гуманізованих антитіл. Перші гібридоми були виключно мишиними. Антитіла, що ними продукуються при введенні людині викликали імунну відповідь на себе, що обмежувало можливості їх клінічного застосування. Нині за допомогою рекомбінантної інженерії одержані химерні гуманізовані і повністю гуманізовані моноклональні антитіла [1, 88, 96, 97]. Це значно розширило спектр їх застосування в клініці. Відомо про лікування ревматоїдного артриту сумісним використанням антитіл проти CD_4 антигена лімфоцитів і проти фактору некрозу пухлин [89, 90]. Є позитивний досвід подолання трансплантаційного імунітету [99], лікування хвороби «трансплантат проти хазяїна» [87, 106], множинного склерозу [100], сепсису [87], синдрому, пов'язаного з агрегацією тромбоцитів [88]. Використання протипухлинних моноклональних антитіл допомагає уточнити гістогенез новоутворень, що дає можливість використовувати найбільш раціональну терапію [43]. Є позитивний досвід використання моноклональних антитіл як засіб пасивної імунотерапії злоякісних пухлин [55, 92, 93, 95, 98]. Відомо 3 класи цитотоксичних моноклональних антитіл. До першого належать некон'юговані антитіла, які самі здатні викликати загибель пухлинних клітин. Два інші класи — антитіла, кон'юговані з токсинами та ізотопами. Ме-

ханізм протипухлинної дії моноклональних антитіл досить складний. Він включає комплементзалежну цитотоксичність, антитілозалежну клітинну цитотоксичність, фагоцитоз, блокаду рецепторів, апоптоз, внутрішньоклітинні ефекти. Звичайно, констатуючи великі успіхи у використанні моноклональних антитіл в лікувальній практиці, необхідно брати до уваги недоліки цього виду терапії, які пов'язані принаймні з трьома моментами: ксеногенною природою антитіл, супресією антитілами супутніх фізіологічних функцій, індукцією запалення після приєднання антитіла до його мішені.

Важливим кроком в одержанні антитіл (поліклональних і моноклональних), специфічних до єдиної антигенної детермінанти, стало використання для імунізації синтетичних пептидів. Такі антипептидні антитіла з успіхом використовуються в багатьох біологічних дослідженнях. Так, в сумісній роботі співробітників Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України та Елінського Інституту Пастера (Греція) за допомогою згаданих антитіл проти чотирох синтетичних пептидів, що відповідають фрагментам $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ і $\alpha 7$ субодиноць нейронального нікотинового ацетилхолінового рецептора щура, вивчено структуру цього рецептора на нейронах. Було показано, що є різниця в експресії окремих субодиноць на нейронах верхнього шийного ганглію, на внутрісерцевих нейронах та нейронах ентєральних сплетінь. Показано також, що поодинокі нейрони верхнього шийного ганглію різняться за експресією окремих субодиноць рецептора. Продемонстровано біологічну дію цих антитіл: вони блокували викликані ацетилхоліном мембранні струми в нейронах різних вегетативних гангліїв і сплетінь [103]. Використання пептидів для одержання імунних сироваток має низку переваг щодо імунізації білком. Ці сироватки більш специфічні і з більшим титром, оскільки більше специфічного антигену застосовано при імунізації; антитіла виробляються проти тих зон білкової молекули, які в самій молекулі могли бути антигенними, але не імуногенними; відсутня Т-клітинна толерантність і супресія; можливе одержання антитіл проти токсичного білка.

З того часу, коли було отримано антиретікулярну цитотоксичну сироватку Богомольця, зроблено багато в галузі дослідження цитотоксинів (антитіл) і їх практичного застосування для ідентифікації біологічних структур, з'ясування їх функцій, лікування багатьох захворювань.

Ми, вдячні учні і скромні продовжувачі справи велетенських наукових задумів і звершень академіка Олександра Олександровича Богомольця, вшановуємо його світлий ювілей новими досягненнями в імунологічній науці і є щасливими, що можемо прикластися до продовження і розвитку його теоретичних ідей та їх практичного втілення.

I. N. Alekseyeva, R. I. Yanchiy

FROM BOGOMOLETZ ANTI-RETICULAR CYTOTOXIC SERUM TO MONOCLONAL ANTIBODIES

The paper devoted to the 120th anniversary of A.A. Bogomoletz birth deals with the developmental stages of the cytotoxin (xenogenic antibody) doctrine from creating the anti-reticular cytotoxic serum (ACS) of Bogomoletz to the use of monoclonal

antibodies both in biological investigations and in medicine. The use of ACS for treating various diseases and the mechanisms of its effect; obtaining other anti-organ and anti-tissue cytotoxic sera and establishing their experimental effects; the use of a set of cytotoxic sera, taken in both inhibitory and stimulating doses, in medicine and agriculture, as well as the drawbacks of cytotoxic sera (polyclonal xenogenic antibodies) are described. The experience of using monoclonal antibodies to identify the structures of protein antigenic determinants and to establish their role in different diseases are analysed. The use of monoclonal antibodies for treating various diseases is reviewed. The advances in the techniques of obtaining monoclonal antibodies are noted.

*A. A. Bogomoletz Institute of Physiology
National Academy of Sciences of Ukraine*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Александрян Ю.Т., Давтян Т.К.* О проблеме получения человеческих моноклональных антител // Иммунология. — 1991. — № 3. — С. 10-13.
2. *Алексеев Ф.П.* О применении антитрикулярной цитотоксической сыворотки при некоторых дерматозах. — В кн.: Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. — Киев, 1-4 дек. 1940. — С. 827-836.
3. *Алексеева И.Н.* Противопеченочные антитела и функции печени. — К.: Наук.думка, 1980. — 182 с.
4. *Алексеева И.Н., Назаренко А.И., Павлович С.И., Скок М.В.* Влияние антител к цитохрому С на восстановительные процессы в печени и возможное участие в реализации их действия антиидиотипических антител // Физиол. журн. — 1987. — **33**, № 4. — С. 79-84.
5. *Алексеева И.Н., Брызгина Т.М., Павлович С.И., Ильевич Н.В.* Печень и иммунологическая реактивность. — К.: Наук. думка, 1991. — 167 с.
6. *Базилевич И.В.* О значении цитотоксической антитрикулярной сыворотки в деле лечения сентических заболеваний. — В кн.: Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. — Киев, 1-4 дек. 1940 г. — С. 1001-1010.
7. *Барченко Л.І.* Дія малих доз антитрикулярної та антиоваріальної цитотоксичних сироваток на експлантати тканин сім'яника та яєчника // Фізіол. журн. — 1964. — **10**, №3. — С. 720-727.
8. *Барченко Л.І.* Дія великих доз антитрикулярної та антиоваріальної цитотоксичних сироваток на експлантати тканин сім'яника та яєчника // Фізіол. журн. — 1965. — **11**, № 6. — С. 776-778.
9. *Бегильдеева Е.П.* Применение антитрикулярной сыворотки при тяжелых формах рака шейки шока. — В кн. Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. — Киев, 1-4 дек. 1940 г. — С. 593-594.
10. *Берлин Б.М.* Опыт применения цитотоксической антитрикулярной сыворотки при лечении шизофрении. — В кн. Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. — Киев, 1-4 дек. 1940 г. — С. 761-766.
11. *Бідзіля Ю.П., Янцій Р.І., Лузинікова З.В.* Антитіла викликають підвищення тонічної напруги серцевого м'яза щура // Фізіол. журн. — 1992. — **30**, № 4. — С. 89-92.
12. *Блажків Т.В.* Кальцій-залежні механізми оогенезу мишей в нормі та при дії антиоваріальних антитіл: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Київ, 2000. — 16 с.
13. *Богомолец А.А.* К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечниковых желез: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Сиб., 1909. — 193 с.
14. *Богомолец О.О.* Специфічна цитотоксична стимуляція і блокада клітинних функцій // Мед. журн. — 1935. — **4**, вип.3/4. — С. 447-456.
15. *Богомолец А.А.* Лечение скарлатины антитрикулярной цитотоксической сыворотки // Врачеб. дело. — 1935. — № 10. — С. 831-835.

16. *Богомолец О.О.* Про цитотоксичну стимуляцію функцій фізіологічної системи сполучної тканини // Мед. журн. АН УРСР. — 1938. — 8, вип. 2. — С. 301-309.
17. *Богомолец А.А.* Продление жизни. — К.: Изд-во АН УССР, 1938. — 94 с.
18. *Богомолец А.А.* К вопросу о механизме действия цитотоксической антиретрикулярной сыворотки. — В кн.: Тр. I съезда онкологов УССР. — М.; Л.: Медгиз, 1940. — С. 383-384.
19. *Богомолец А.А.* Физиологическая система соединительной ткани и влияние на ее функции антиретрикулярной цитотоксической сыворотки. — В кн.: Физиологическая система соединительной ткани: — К.: Изд-во АН УССР, 1941. — С. 23-62.
20. *Богомолец А.А.* Антиретрикулярная цитотоксическая сыворотка как средство патогенетической терапии. — В кн.: О лечебном действии антиретрикулярной цитотоксической сыворотки АПС. — Уфа: Изд-во АН УССР, 1942. — С. 9-29.
21. *Богомолец А.А.* Некоторые итоги лечебного применения антиретрикулярной цитотоксической сыворотки. (Доклад на сессии Академии наук УССР, 13.01.1942 г.) — Уфа: АН УССР. — 16 с.
22. *Богомолец А.А.* Антиретрикулярная цитотоксическая сыворотка (АПС) и ее лечебное действие. — В кн.: Достижение советской медицины в годы Отечественной войны. — М.: Медгиз, 1944. — С. 5-15.
23. *Богомолец О.О.* Показания та протипоказання для терапевтичного застосування АПС // Мед. журн. — 1945. — 14. — С. 15-20.
24. *Богомолец А.А.* Антиретрикулярная цитотоксическая сыворотка (АПС) как метод специфической стимуляции защитных, трофических и пластических функций физиологической системы соединительной ткани. — В кн.: Лечебное действие антиретрикулярной цитотоксической сыворотки: Тр. Совещание ученого медицинского совета Наркомздрава РСФСР 18-20 октября 1944 г. в Москве. — М.: Медгиз, 1946. — С. 5-14.
25. *Богомолец О.А.* К вопросу о лечении переломов стимулирующими дозами антиретрикулярной цитотоксической сыворотки. — В кн.: Физиологическая система соединительной ткани. — К.: Изд-во АН УССР, 1941. — С. 917-924.
26. *Богомолец О.А.* К механизму действия АПС. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я. — 1960. — С. 103-106.
27. *Брызгина Т.М., Алексеева И.Н.* Влияние малых доз антигепатоцитотоксической сыворотки на размеры ядер гепатоцитов при поражении печени четыреххлористым углеродом // Физиол. журн. — 1981. — 27, № 6. — С. 746-752.
28. *Быкорез А.И.* Морфологические изменения в печени крыс, вызванные многократным введением гепатоцитотоксических сывороток, полученных от животных различных видов. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я, 1966. — Вип.3. — С. 61-68.
29. *Викторов К.Р.* Цитотоксины и их значение для зоотехнии, ветеринарии и медицины. — М.: Сельхозгиз. — 1946. — 63 с.
30. *Галенко Т.И.* Исследование действия антигепатоцитотоксической сыворотки на активность ферментов в печени и сыворотке крови: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — К., 1977. — 16 с.
31. *Голубович З.С.* Зміни деяких показників функціонального стану скелетних м'язів при фізичному навантаженні та при введенні антиміоцитотоксичної сироватки. — В кн.: X з'їзд Укр.фізіол. т-ва: Тези доп. (Одеса, 1977 р.) — К.: Наук. думка. — 1977. — С. 88-89.
32. *Гоноровский А.Г.* Влияние иммунной антиовариальной цитотоксической сыворотки на функциональное состояние яичников женщин при некоторых формах недостаточности: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — К., 1973. — 19 с.
33. *Горев Н.Н., Повжитков М.М., Король С.А., Мойбенко А.А. и др.* Экспериментальные цитотоксические неврозы миокарда: Моделирование и гемодинамическая характеристика острого кардиоцитотоксического шока // Кардиология. — 1973. — 13, № 2. — С. 11-18.
34. *Горин А.В.* Некоторые пути повышения производства в стадах мясного направления продуктивности: Автореф. дис. ... канд. с/х наук. — Харьков, 1985. — 21 с.

35. Гоцуляк Я.М. Реакції ганет та їх мікрооточення на дію антиоваріальних та антиооцелемальних антитіл у самок мишей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Київ, 1998. — 16 с.
36. Динерман Я.Б. Эффект малых доз антитирекулярной цитотоксической сыворотки при лечении костных переломов и заживлении гнойных ран. — В кн.: Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. — Киев, 1-4 дек. 1940 г. — С. 925-930.
37. Зайченко А.Г. О действии антиядерной печеночной цитотоксической сыворотки на ренаративную регенерацию печени крыс. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я, 1967. — Вып. 4. — С. 108-114.
38. Зеленская Т.М. Влияние антиоваріальной и антитестикулярной цитотоксических сывороток на функциональное состояние и морфологические структуры яичников и семенников крыс в возрастном аспекте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1967. — 19 с.
39. Зеленская Т.М. Эндокринные взаимоотношения и тестикулярные антитела. — К.: Наук. думка, 1981. — 145 с.
40. Зеленская Т.М., Ходоровский Г.И. Половые железы и иммунитет. — К.: Наук. думка. — 1993. — 248 с.
41. Зильбер Л.А., Абелев Г.И. Вирусология и иммунология рака. — М.: Медгиз, 1962. — 458 с.
42. Зюков А.М. Применение антитирекулярной цитотоксической сыворотки в инфекционной клинике. — В кн.: Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. Киев, 1-4 дек. 1940 г. — С. 999-1000.
43. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии / Под ред. В.Г. Пинчука, Д.Ф. Глузмана. — К.: Наук. думка, 1990. — 200 с.
44. Ильевич Н.В., Спасокукоцкий Ю.А., Алексеева И.Н. и др. Антитестикулярные и антиоваріальные цитотоксической сыворотки как средства патогенетической терапии. — В кн.: Механизмы повреждения резистентности адаптации и компенсации: Тез. докл. II Всесоюз. съезда патофизиологов. — Ташкент, 1976. — Т. 2. — С. 507-508.
45. Ильевич Н.В., Спасокукоцкий Ю.А., Алексеева И.Н. и др. Развитие идей А.А. Богомольца в области экспериментального изучения и применение в практике цитотоксических сывороток // Физиол. журн. — 1981. — 27, № 3. — С. 339-346.
46. Ильевич Н.В., Лисяний Н.И., Ячий Р.И. Антитела и регуляция функций организма. — Киев: Наук. думка, 1986. — 248 с.
47. Кавецкий Р.Е. К вопросу о механизме действия антитирекулярной цитотоксической сыворотки и о тестах ее еферентивности. — В кн.: Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. — Киев, 1-4 дек. 1940 г. — С. 341-352.
48. Кищев М.Г. К механизму действия ангиоцитотоксиков. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я. — 1967. Вып. 4. — С. 180-189.
49. Крутецкая З.И., Лебедев О.Е. Модуляция активности ионных каналов клеток арахидоновой кислотой, продуктами ее метаболизма и другими жирными кислотами // Цитология. — 1995. — 37, № 1/2. — С. 5-65.
50. Кулик Г.И., Быкорез А.И. Влияние гепатоцитотоксической сыворотки на содержание сульфгидрильных групп в ткани печени и сыворотке крови крыс. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — Киев, 1966. — Вып. 3. — С. 69-72.
51. Макогон Н.В. Механизмы изменения желчеотделения под влиянием антител к плазматическим мембранам гепатоцитов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — К., 1990. — 19 с.
52. Маньковский Б.Н., Лозинская Б.И. Материалы к лечению некоторых форм нейринфекций антитирекулярной цитотоксической сыворотки. — В кн.: Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. — Киев, 1-4 дек. 1940 г. — С. 679-688.
53. Марчук П.Д., Белоус Г.В. О влиянии антитирекулярной цитотоксической сыворотки (АПС) на белковый состав крови у лиц пожилого возраста. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я. — 1960, Т. 2. — С. 120-126.

54. *Медведева Н.Б.* Про вплив деяких цитотоксичних сироваток на білковий і азотний склад тканин // Мед. журн. АН УРСР. — 1939. — **9**. — Вип. 3. — С. 715-731.
55. *Моисеєнко В.М.* Использование моноклональных антител в лечении solid опухолей // Вопр. Онкологии. — 1999. — **45**, № 4. — С. 458-462.
56. *Мойбенко А.А., Повжитков М.М., Бутенко Г.М.* Цитотоксические повреждения сердца и кардиогенный шок. — К.: Наук. думка. — 1977. — 141 с.
57. *Мойбенко А.А., Сагач В.Ф.* Иммуногенные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. — К.: Наук. думка, 1992. — 202 с.
58. *Наметышева А.М., Горбунова Н.А.* Влияние антитромбоцитарной цитотоксической сыворотки на кроветворение и свертывание крови. — В кн.: Вопросы иммунопатологии. — М.: Медгиз, 1963. — С. 236-238.
59. *Нейман И.М.* О механизме действия цитотоксинов и о цитотоксической стимуляции соединительной ткани. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я, 1956. — Вып. 1. — С. 1-9.
60. *Нищменко О.В.* Влияние иммунной антитестикулярной цитотоксической сыворотки на мужские половые железы при нарушении их гормональной функции: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. — К., 1970. — 22 с.
61. *Павлов А.Д.* Действие нефроцитотоксической сыворотки на эритропоэз. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я, 1966. — Вып. 3. — С. 18-24.
62. *Панченко Н.И.* Изменение функционального состояния корковой и мозговой частей надпочечников под влиянием антикортико- и антимозговой супраренальных цитотоксических сывороток: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1970. — 31 с.
63. *Петрунь Н.М., Литвинчук Н.К.* Влияние антимитохондриальной кортикосупраренальной цитотоксической сыворотки на биосинтез стероидных гормонов в коре надпочечников in vitro. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я, 1969. — Вып. 5. — С. 145-148.
64. *Радшенбах М.О.* О специфическом действии гепатоцитотоксической сыворотки // Бюл. эксперим. биологии. — 1947. — № 10. — С. 98-102.
65. *Родионов Г.А., Король С.А.* Некоторые данные о влиянии гепатоцитотоксической митохондриевой сыворотки на репаративную регенерацию печени у белых крыс. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я, 1969. — Вып. 5. — С. 47-55.
66. *Сагач В.Ф.* Моделювання дистрофічних пошкоджень міокарда у собак // Фізіол. журн. — 1975. — **21**, № 2. — С. 201-206.
67. *Сахаров Г.П., Росийский Д.М.* Наблюдение над применением панкреатокина при сахарном диабете // Клин. медицина. — 1937. — **25**, № 2. — С. 204-215.
68. *Свет-Молдавский Г.Я., Гензон Ю.З.* Обнаружение при помощи моноспецифических антисывороток антигенных отличий в сыворотках крыс с развивающимися саркомами // Вопр. онкологии. — 1958. — **4**, № 3. — С. 263-268.
69. *Скуба Н.Д.* Влияние митохондриевой кардиоцитотоксической сыворотки на репаративную регенерацию миокарда в возрастном аспекте. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я, 1966. — Вып. 2. — С. 77-84.
70. *Сляниш И.Я., Гендельман Е.Л., Федюшин М.П.* Предварительные материалы по применению антитестикулярной цитотоксической сыворотки для предупреждения рецидивов и метастазов после операции рака желудка и молочной железы. — В кн.: Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. — Киев, 1-4 дек. 1940 г. — С. 565-670.
71. *Соколов А.В.* О биологической активности различных антител нейрцитотоксических сывороток. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я, 1969. — Вып. 5. — С. 110-115.
72. *Спасокукоцкий Ю.А.* Экспериментальные и клинические данные о биологическом действии АЦС в здоровом организме, при патологии и на различных этапах старения. — В кн.: Физиология и патология системы соединительной ткани и антитестикулярная цитотоксическая сыворотка (АЦС). — К.: Мед. ин-т, 1958. — С. 29-30.

73. Спасокукоцкий Ю.А. О действии антивариабельной и антиретикулярной цитотоксических сывороток. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я, 1967. — Вып. 4. — С. 97-102.
74. Спасокукоцкий Ю.О., Ніщименко О.В., Борисенко Ю.А., Ильчевич М.В. Результаты клинического вивчення дії протестикуліну при деяких формах функціональних статевого розладів у чоловіків // Фізіол. журн. — 1974. — **20**, № 3. — С. 293-298.
75. Спасокукоцкий Ю.А., Ильчевич Н.В., Барченко Л.И. и др. Действие специфических цитотоксических сывороток на половые железы. — К.: Наук.думка, 1977. — 216 с.
76. Спицын А.П. Изучение эффективности применения стимулирующих препаратов для повышения воспроизводительных способностей свиноматок в условиях промышленного типа: Автореф. дис. ... канд. с/х наук. — Персиановка, 1986. — 22 с.
77. Старостина М.В., Штарк М.Б. Моноклональные антитела в нейробиологии // Вопр. мед.химии. — 1997. — **43**, № 5. — С. 366-389.
78. Стражеско Н.Д. О закономерностях течения хронических инфекций и о лечении их цитотоксической сывороткой. — В кн.: Физиологическая система соединительной ткани. — К.: Изд-во АН УССР, 1941. — С. 876-880.
79. Федоров Н.А., Владов Х.Х., Радшенбах М.О. и др. Экспериментально-клинические материалы по исследованию новых цитотоксических сывороток. — М.: Медгиз, 1955. — 209 с.
80. Федоров Н.А., Файнштейн Ф.Э. О стимулирующем влиянии миелоцитотоксической сыворотки на кроветворение. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. — К.: Здоров'я, 1956. — Вып. 1. — С. 246-253.
81. Янчий Р.И., Гоцуляк Я.Н. Влияние специфических антител на биофизические свойства ооциты: Материалы Всесоюз. конф. Современные методы исследования в свиноводстве. — Полтава, 1990. — С. 100.
82. Янчий Р.И., Кошель М., Ильчевич Н.В. Электрофизиологические свойства мембраны ооцитов и зигот: Материалы 3-го Всесоюз. симпози. по иммунологии репродукции. — Киев, 1987. — С. 84-85.
83. Янчий Р.И. Активирующий эффект антисарколемальных антител на скоротливую реакцию папиллярных м'язів серця щура // Фізіол. журн. — 1997. — **43**, № 5-6. — С. 11-16.
84. Янчий Р.И. Вплив антител на вихід кальцію із саркоплазматичного ретикулуму папілярного м'яза серця щура // Фізіол. журн. — 1998. — **44**, № 1-2. — С. 11-19.
85. Янчий Р.И., Бідзіля Ю.П., Гоцуляк Я.М. Антитела змінюють внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз // Фізіол. журн. — 1998. — **44**, № 4. — С. 128.
86. Adair F. Immunogenicity (monoclonal antibodies) // Pharmaceutic Fechnology. — 2000, ocf. — P. 1-4.
87. Baron D. Therapeutic use of monoclonal antibodies Review // Naturwissensehaften. — 1997. — **84**, N 5. — P. 189-198.
88. Breedveld F.C. Therapeutic monoclonal antibodies Review // Lancet/ — 2000. — Feb. **26**. 355 (9205). — P. 735-740.
89. Choy E.H., Panayi J.S., Kingsley J.H. Therapeutic monoclonal antibodies Review // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — **34**, N 8. — P. 707-715.
90. Delafuente J.C., Resman-Targoff B.H. Monoclonal antibodies in the treatment of rheumatoid arthritis Review // Ann. Pharmacother. — 1994. — **28**, N 5. — P. 650-654.
91. Goin J.C., Borda E.S., Anger S., Storino R. et al. Cardiac M(2) muscarinic cholinoceptor activation by human chagasic antoantibodies: association with bradycardia // Heart. — 1999, Sep. **82**(3). — P. 273-278.
92. Gelidge T.M., Brock S. Radioimmunotherapy of cancer: monoclonal antibodies to target radiotherapy Review // Curr. Pharm.Des. — 2000. — **6**, N 14. — P. 1399-1418.
93. Gohnsou T.A., Press O.W. Therapy of B-cell lymphomas with monoclonal antibodies and radioimmunconjugates: the Seattle experience Review // Ann. Hematol. — 2000. — **79**, N 4. — P. 175-182.

94. *Kline D.* Calcium-dependent events at fertiization in the frog eggs: injaction of the calcium buffer bloks ion channel opening, exocytosis and formation of pronoclei // *Dev. Biol.* — 1988. — **126**. — P. 346-361.
95. *Matzku S.* Monoclonal antibodies in tumor therapy Review // *Recent Results Cancer Res.* — 1996. — **141**. — P. 1-8.
96. *Morrison B.L., Johnson M.J., Herrenberg L.A., Oi V.T.* Chimeric human antibody mucleule: Mouse antigen-binding domains with human coustaut region domains // *Proc. Nate. Acad. Sci. USA.* — 1984. — **81**. — P. 6851-6855.
97. *Owens R.J., Young R.J.* The genetic engineering of monoclonal antibodies Review // *J.Immunol.Methods.* — 1994. — **168**, N 2. — P. 149-165.
98. *Panchagnula R., Dey C.S.* Monoclonal antibodies in drug targeting Review // *J.Clin. Pharm. Ther.* — 1997. — **22**, N 1. — P. 7-19.
99. *Schena F.P.* New insights into therapy with monoclonal antibodies in allograft trausplantation Review // *Nephrol. Dial.Transpeant.* — 1997. — **12**, suppe 1. — P. 55-58.
100. *Sahmidt S., Hohlfeld R.* Current therapy of multiple sclerosis. Therapy with monoclonal antibodies to T-cell antigens Review // *Nervenarzt.* — 1996. — **67**, N 2. — P. 170-176.
101. *Schroer J.A., Bender T., Feldmann R.J., Jin Kim K.* Mapping epitopes on the insulin molecule using monoclonal antibodies // *J.Immunol.* — 1983. — **13**. — P. 693-700.
102. *Schultheiss H.P.* The significance of antoantibodies aganist the ADP/ATP carier for the pathogenesis of myocardits and dicated cardiomyopathy: Clinical and experimental datea // *Springer Semin.Immunopathol.* — 1989. — **11**, N 1. — P. 15-30.
103. *Skok M.V., Voitenko L.P., Voctenko S.V. et al.* Alpha subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors in the rat autononic ganglia neurons as determined with subunit-specific anti-a (181-192) peptide antibodies // *Neuroscience.* — 1999. — **93**, N 4. — P. 1427-1436.
104. *Steinhardt R.T.* Intracellular free calcium and rirst cell cycle of the sea-urehin embryo // *J.Reprod. Fert.* — 1990. — **42**. — P. 191-197.
105. *Sterin-Borda L., Borola E.* Overview of molecular mechanisms in chagasic cardio-neuromyopathy and achalasia // *Medicina (B.Aires)* 1999. — **59**. Suppl. 2. — P.75-83.
106. *Tse J.C., Moore T.B.* Monoclonal antibodies in the treatment of steroid-resistant acute graft-versushost disease Review // *Pharmacotherapy.* — 1998. — **18**, N 5. — P.988-1000.
107. *Yanchiy R.I., Bidziliya U.P., Yanchiy O.R., Gotsulyak Ya.M.* The antiboobies as triggers of the tension oscilations in rat papilary muselese // III Internat. Congres of Patophysiol. — Lahti (Finland). — 1998. — P. 138.
108. *Yanchiy R.I.* The influence of the antimenbrane antibodies on ATP-dependent Ca²⁺ tronsport in rat cardiac sareoplasmatic reticulum (SPR) vesicles // IV International Symposium on Comparative Electrocardiology June, 3-5 — Syktyvkar, Konru Russia. — 1997. — C. 14.

*Ін-т фізіології ім. О. О. Богомольця
НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов
до редакції 26.02.2001*