5. *Госсенс Н., Дисрикс К., Казаков В. К., Кузик В. В., Беленький М. А., Поленов А. Л.*—В кн.: Структурная и функциональная организация нейроэндокринной системы (под ред. А. Л. Поленова). с. 30. Иваново. 1982.
6. *Bleier R., Cohn P., Siggelkov I. R.*—In: Handbook of the Hypothalamus (eds. Morgan P. J., Panksepp J.). p. 137—220., N. Y., M. Dekker. 1979.
7. *Hou-Yu A., Lamme A. T., Zimmerman E. A., Silverman A.-J.* Neuroendocrinology, v. 44, p. 235—246, 1986.
8. *Vandesande F., Dierickx K., De Mey J.* Cell. Tiss. Res., v. 156, p. 377—380, 1975.
9. *Swanson L. W., Kuypers H. G. J. M.* J. Comp. Neurol., v. 194, p. 555—570, 1980.
10. *Lechan R. M., Nestler J. L., Jacobson S.* Brain Res., v. 245, p. 1—15. 1982.
11. *Krisch B.* Progr. Cytochem. Histochem., v. 13. part 2, p. 1—163, 1980.
12. *Данилова О. А., Христич М., Черниговская Е. В.* Журн. эволюц. биохимии и физиологии. т. 19, с. 571—578. 1983.
13. *Olivereau M., Ollevier F., Vandesande F., Verdonck W.* Cell. Tiss. Res., v. 237, p. 379—382, 1984.
14. *Fasolo A., Andreone C., Vandesandw F.* Neurosci. Lett., v. 49, p. 135—142, 1984.
15. *Belenky M. A., Kuzik V. V., Chernigovskaya E. V., Polenov A. L.* Gen. Comp. Endocrinol., v. 60, p. 20—26, 1985.
16. *Bloom F. E., Battenberg E. L. F., Rivier J., Vale W.* Regulatory Peptides, v. 4, p. 43—48, 1982.
17. *Vale W., Rivier C., Brown M. R. et al.* Recent Progr. Hormone Res., v. 39. p. 245—270, 1983.
18. *Kawata M., Hashimoto K., Takahara J., Sano Y.* Cell. Tiss. Res., v. 230, p. 247—258, 1983.
19. *Roth K. A., Weber E., Barchas J. D.* Life Sci., v. 31, p. 1857—1860, 1982.
20. *Sawchenko P. E., Swanson L. W., Vale W.* J. Neurosci., v. 4, p. 1118—1129, 1984.
21. *Wolf G., Trautmann B.* Endokrinology, B. 69, S. 222—226. 1977.
22. *Bugnon C., Fellmann D., Gouget A., C. R.* Acad. Sci., Ser 3, v. 294, p. 599—604, 1982.
23. *Sakly M., Schmitt G., Koch B.* Neuroendocrinol. Lett., v. 4, p. 289—294, 1982.
24. *Brown M. R., Fisher L. A., Webb V., Vale W.* Brain Res., v. 328, p. 355—357, 1985.

Поступила 9. IX 1986

УДК 577.112.389.6+612.82

БЕЛКИ, ПЕПТИДЫ И АУТОИММУННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МИЕЛИНА

ХАШИМ Дж. А.

Отделение хирургии и микробиологии Больничного центра Св. Луки: Колумбийский университет, Нью Йорк, США

Рассеянный склероз и экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) являются патологическими процессами, связанными с поражениями миелина. Между этой болезнью у людей и ЭАЭ животных много общего, причем антигенные детерминанты ЭАЭ в последние 40 лет явились предметом многочисленных исследований и хорошо известны. В настоящее время причиной болезни считают основной белок миелина (ОБМ), положительно заряженный полипептид, содержащий около 170 эмиелина (ОБМ), положительно заряженный полипептид, содержащий около 170 эми-

нокислотных остатков. Хотя ЭАЭ у животных вызывается цельным ОБМ, для развития ЭАЭ у разных видов достаточно введения лишь определенных малых фрагментов молекулы ОБМ. В данном обзоре обсуждается структура некоторых таких фрагментов—их аминокислотная последовательность и необходимая для индуцирования болезни последовательность эпитопов. Проведенные исследования на крысах линии *Lewis* ясно свидетельствуют о том, что ЭАЭ медируется не только ответом Т-клеток на детерминанту в ОБМ со специфической последовательностью; для индукции Т-клетками классических признаков болезни, включая поражение ЦНС, необходим и ответ В-клеток на равным образом определенный участок ОБМ.

Рассеянный склероз является болезнью, связанной с демиелинизацией ЦНС. Она приводит к инвалидности и в острой фазе характеризуется расширением сосудов с инфильтрацией клеток плазмы и других факторов в околососудистое пространство, что ведет к воспалению и/или демиелинизации [1]. Многообразие типов клинических и неклинических симптомов рассеянного склероза и непредсказуемость течения болезни в каждом индивидуальном случае предполагает существование множественных ее форм, возможно, вызываемых разными агентами. При рассеянном склерозе разрушение миелина нервных волокон и их осевых цилиндров приводит к образованию вокруг кровеносных сосудов склеротических бляшек. Что же запускает эту цепь, приводящую к воспалению и демиелинизации, и какова природа растормаживающих и патогенных факторов пока не ясно. Было предложено много теорий и сделано много выводов [2—12], но они не удовлетворяют исследователей, которые на протяжении многих лет изучали модель рассеянного склероза—ЭАЭ на лабораторных животных.

ЭАЭ—модель. Экспериментальные данные ясно показали сходство ЭАЭ с рассеянным склерозом [13—15]. Различные формы ЭАЭ, включая острую и хроническую, можно вызывать введением уникального антигена—ОБМ, естественного компонента миелина центральной и периферической НС [16]. Хотя другие компоненты миелина, в частности главный основной белок протеолипидов (известный как липофилин), также вызывают демиелинизацию у морских свинок [17, 18] и кроликов [19], а галактоцереброзиды [20—22] потенцируют демиелинизацию, вызванную ОБМ, который остается важнейшим антигеном, ответственным за иммунные сдвиги, ведущие к демиелинизации в присутствии или отсутствие других компонентов миелина.

Основной белок миелина. ОБМ—главный компонент миелина как центральной, так и периферической НС. Он охарактеризован с химической и биологической стороны. Большая часть информации об ОБМ получена при исследованиях его в растворе; полученные сведения привели к полной расшифровке первичной структуры ОБМ быка [23] и человека [24]. Несмотря на допущенные при этом ошибки [25], биологическую активность этого белка признают, в основном, связанной с его первичной структурой и структурой многих его фрагментов, расшифрованной в результате их исследований в растворе [26].

Одной из отличительных черт ОБМ является его иммунологическая активность. Установлено, что он индуцирует, активирует и/или потенци-

рует иммунные реакции как гуморальные, так и клеточные. И общий ответ на введение ОБМ приводит к отторжению нормального миелина и развитию классических признаков ЭАЭ у животных.

Во многих сообщениях описано предупреждение, подавление и обратное развитие ЭАЭ после введения ОБМ без полного адьюванта Фрейнда [27—33]. Недостатком этих исследований является то, что в них были использованы недостаточно очищенные препараты ОБМ, которые содержали фрагменты ОБМ, способные регулировать течение болезни у животных [34, 35]. На деле же введение очищенного ОБМ не предотвращало или не подавляло ЭАЭ независимо от дозы или схемы лечения [36] и не индуцировало функцию клеток-супрессоров при переносе лимфоцитов от доноров, подвергнутых действию ОБМ, сингенным реципиентам [37]. Очевидно, защитные участки ОБМ погружены вглубь его молекулы, и их защитные функции у соответствующих видов животных могут выявляться лишь после высвобождения из родительской молекулы с одновременной инактивацией детерминант, ответственных за развитие ЭАЭ [34, 38]. Эти работы подчеркивают роль фрагментов ОБМ в биологической активности родительской молекулы.

Фрагменты ОБМ. ОБМ легко расщепляется эндогенными протеазами мозга *in situ*. Некоторые из этих ферментов были идентифицированы, так же как специфические места расщепления пептидных связей в молекуле ОБМ [39—42]. ОБМ легко атакуется и экзогенными протеазами, ряд которых его полностью гидролизует в течение 30-минутной инкубации [43]. Несмотря на такую чувствительность к действию протеаз, многие из образующихся фрагментов также мощно индуцируют болезнь (ЭАЭ) с клиническими и патологическими симптомами, похожими, если не идентичными вызываемым родительской молекулой ОБМ [44]. Эти наблюдения позволили нам предсказать, что ЭАЭ-индуцирующая способность ОБМ может быть связана со специфическими участками пептидной цепи и что она сохраняется или уничтожается в зависимости от фермента, использованного для фрагментации. Например, показано, что индуцирующая ЭАЭ активность ОБМ у морских свинок и кроликов исчезает при обработке этого белка химотрипсином [45] и сохраняется при обработке пепсином [44]. Так, из продуктов действия пепсина на бычий ОБМ был выделен фрагмент, содержавший всего один остаток триптофана [44], и была установлена его аминокислотная последовательность [46]; оказалось, что он может вызвать ЭАЭ у морских свинок [44, 46]. Дальнейшее изучение этого фермента позволило установить, что участок ОБМ, вызывающий ЭАЭ у морских свинок, представляет собой пептид [47] со следующей аминокислотной последовательностью:

$$\overset{114}{\text{H-Phe}}\text{-Ser-Trp-Gly-Ala-Glu-Gly-Gln-}\overset{122}{\text{Lys-OH}}$$

С помощью аналогичного подхода была установлена последовательность участка ОБМ, вызывающего ЭАЭ у кроликов [48]. Она имеет общие черты с детерминантой ЭАЭ у морских свинок:

Детерминанта, вызывающая ЭАЭ у кроликов

69 74
H-Thr-Thr-His-Tyr-Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys-OH

Так как фрагмент со специфической аминокислотной последовательностью, вызывающий ЭАЭ у морских свинок, не вызывает ЭАЭ у кроликов, и наоборот, мы пришли к выводу, что в молекуле ОБМ существует много детерминантных последовательностей и каждая специфична для определенного вида животных. Так, последовательность, вызывающая ЭАЭ у обезьян [49], явно отличается от таковой для морских свинок и кроликов:

154 166
H-Phe-Lys-Leu-Gly-Gly-Arg-Asp-Ser-Arg-Ser-Gly-Ser-Pro-OH

Наиболее подробно изучен участок ОБМ, вызывающий ЭАЭ у крыс линии *Lewis* [50—53]. Ни высокоочищенный препарат ОБМ быка, ни его фрагмент 44—89 не вызывали ЭАЭ у крыс линии *Lewis*. И наоборот, как интактный ОБМ морских свинок, так и его фрагмент 44—89 активно вызывали ЭАЭ у крыс линии *Lewis* [26]. Тщательное сопоставление аминокислотной последовательности фрагментов ОБМ 44—89 быка и морской свинки выявило весьма небольшое, но определенное филогенетическое отличие в аминокислотной последовательности 69—84.

Последовательность аминокислотных остатков 69—84 в молекуле ОБМ из разных источников

69 74 75 80 84
(1) Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys-Ala-Gln-His-Gly-Arg-Pro-Gln-Asp-Glu-Asn-OH

(2) Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys-Ser-Gln-(-)-(-)-Arg-Ser-Gln-Asp-Glu-Asn-OH

(3) Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys-Ser-Gln-(-)-(-)-Arg-Thr-Gln-Asp-Gln-Asn-OH

(4) Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys-Ser-(-)-His-Gly-Arg-Thr-Gln-Asp-Glu-Asn-OH

(5) Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys-Ala-Gln-(-)-(-)-Arg-Pro-Gln-Asp-Glu-Asn-OH

Бык (1), морская свинка (2), крыса (3), человек (4), модифицированный пептид быка (5).

Здесь хорошо видны филогенетически обусловленные различия в последовательности участков 69—84. Последовательность 69—74 составляет С-концевую гексапептидную детерминанту, вызывающую ЭАЭ у кроликов. Так как последовательности, вызывающие ЭАЭ у морских свинок и кроликов, не перекрываются и расположены в разных частях молекулы ОБМ, тот же принцип может относиться и к последовательности фрагмента, вызывающего ЭАЭ у крыс. Таким образом, аминокислотная последовательность фрагмента 69—74 не обязательно должна составлять часть детерминанты, вызывающей ЭАЭ у крыс. Для проверки этого предположения твердофазным методом [50] нами были синтезированы пептиды с последовательностью 68—84 молекулы ОБМ быка и морской свинки, а также соответствующий аналог с последовательностью 69—84 быка, в котором остатки 77 и 78 были исключены:

69 75 80 84
H-Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys-Ala-Gln-His-Gly-Arg-Pro-Gln-Asp-Glu-Asn-OH (1)

69 75 80 84
H-Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys-Ala-Gln-(-)-(-)-Arg-Pro-Gln-Asp-Glu-Asn-OH (2)

69 75 80 84
S49S: Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys-Ser-Gln-(-)-(-)-Arg-Ser-Gln-Asp-Glu-Asn-OH (3)

Пептид S49S, детерминанта ЭАЭ морской свинки (1), пептид S8, детерминанта ЭАЭ быка (2), пептид S49, модифицированный пептид быка (3).

Мы обнаружили, что пептид S8 не вызывал ЭАЭ у крыс линии *Lewis* [50]; наоборот, пептид S49—аналог S8, в котором при синтезе остатки 77 и 78 (His-Gly) не были включены, активно вызывал болезнь. Хотя пептид S49 является аналогом бычьего пептида S8, присутствие остатка Ala в положении 75 и остатка Pro в положении 80 не изменяло ЭАЭ-индуцирующего свойства этой последовательности [51, 52]. Пептид S49S, соответствующий последовательности этого участка ОБМ морской свинки, был активен, как и пептид S49 [53]. Возможно, что группа His-Gly в положении 77—78 в молекуле бычьего ОБМ может быть ответственна за внутримолекулярное взаимодействие между гистидином и глутамином (Gln-73) или лизином (Lys-74), изолируя тем самым бычью детерминанту как в пептиде S8, так и в целой молекуле ОБМ. Присутствие His^{77}-Gly^{78} блокирует узнавание бычьей аминокислотной последовательности детерминанты ЭАЭ иммунной системой крыс, но способность к нему появляется или при удалении этого дипептида (как в пептиде S49) или при удалении дипептида Gln^{73}-Lys^{74} (из пептида S8)—введение этих измененных пептидов приводило к развитию классического ЭАЭ.

Одним из важных наблюдений, которому редко придавали значение, является разница в ЭАЭ-индуцирующем свойстве родительской молекулы ОБМ и отдельной ее детерминанты, вызывающей болезнь. Клинические и гистопатологические признаки болезни близки, если не идентичны, в обоих случаях, однако по молярным отношениям для индуцирования

симптомов равной степени требуется от 10 до 100 раз большее количество пептида, чем ОБМ. Это позволило предположить, что цельная молекула ОБМ может содержать не одну, а несколько энцефалитогенных детерминант для определенного вида животного и болезнь, вызываемая ОБМ, может быть комбинированным или синергическим эффектом таких множественных энцефалитогенных детерминант. Однако это предположение экспериментально пока не доказано. Равным образом, более высокая ЭАЭ-продуцирующая потенция родительской молекулы ОБМ по сравнению с эффектом ее пептидных фрагментов может быть обусловлена наличием в молекуле ОБМ вспомогательных детерминант и детерминант-супрессоров, однако комбинированная экспрессия этих двух типов детерминант будет противоречить высокой энцефалитогенной потенции ОБМ. Тот факт, что ОБМ не индуцирует функцию клеток-супрессоров, свидетельствует против наличия, а более вероятно, узнавания супрессорных детерминант в присутствии узнаваемых и мощных энцефалитогенных детерминант [37, 54, 55].

Ряд иммуноактивных детерминант молекулы ОБМ был идентифицирован, была определена их аминокислотная последовательность, доказана биологическая активность синтезированных детерминантных последовательностей. Однако мало внимания было уделено выявлению детерминантных последовательностей, способных вызывать выработку специфических антител, особенно тех, которые играют роль в развитии и контроле иммунных процессов, приводящих к демиелинизации.

В последние годы в содружестве с проф. D. Day и его сотрудниками в Университете им. Дьюка (Сев. Каролина, США) мы установили, что антитела к ОБМ могут играть важную роль как в индукции, так и в регуляции иммунных реакций, приводящих к болезни. Было обнаружено, что антитела к энцефалитогенной детерминанте для крыс линии *Lewis* (*пептид S6*):

H-Ala-Gln-His-Gly-Arg-Pro-Gln-Asp-Glu-Asn-OH

не узнают гомологичную аминокислотную последовательность (в пептиде S79), которая индуцирует функцию клеток-супрессоров, реализующих развитие ЭАЭ у некоторых видов:

H-Ala-Gln-His-Gly-Arg-Pro-Gln-Asp-Glu-Gly-OH

Хотя аминокислотные последовательности в этих двух пептидах различаются только по С-концевому остатку (аспарагиновому в пептиде S6 и глутаминовому в пептиде S79), их антигенные свойства различны, и антитела к одному из них не преципитируют другой. Мы предположили поэтому, что антитела, по-видимому, могут играть определенную роль в патогенезе ЭАЭ и решили заново исследовать участок 65—102 в ОБМ морских свинок, в котором расположена активная энцефалогенная для крыс линии *Lewis* последовательность [53]. Был синтезирован пептид S53 со следующей последовательностью

H-Ser-Gln-Arg-Ser-Gln-Asp-Glu-Asn-OH

Введение крысам линии *Lewis* этого пептида, присоединенного к метилированному бычьему сероальбумину, или Me-BSA—S53, у животных появлялись клинические признаки болезни, напоминающие острый ЭАЭ: слабость задних конечностей, летаргия, повисшие хвосты. Однако ни у одной из крыс не наблюдали развития симптомов, таких типичных для острой формы ЭАЭ, как выраженный паралич задних конечностей или недержание. Гистологический анализ головного и спинного мозга и седалищного нерва показал полное отсутствие классических поражений, наблюдаемых при ЭАЭ: инфильтрация клетками плазмы, околососудистые воротники-инфильтраты и/или демиелинизированные очаги. В сыворотке крови были обнаружены антитела к S53, особенно у крыс, которым был введен Me-BSA—S53. Эксперименты по переносу антител от доноров, получавших Me-BSA—S53, сингенным реципиентам на протяжении 2 недель, привели к развитию клинических признаков болезни, аналогичных тем, которые имели место при активной иммунизации с помощью Me-BSA—S53, но гистопатологических признаков на срезах седалищного нерва, головного и спинного мозга при окраске с их помощью H и E или окраски на миелин (люксоль быстрый синий—$AgNO_3$) не было обнаружено. Можно заключить, что антитела к S53 недостаточны для развития классических симптомов ЭАЭ, обычно наблюдаемых после введения ОБМ морских свинок, и для этого необходимы дополнительные детерминанты с энцефалитогенной аминокислотной последовательностью. Для проверки этой гипотезы пептид S53 был удлинен по N-концу на 3 (пептид S55S) и на 6 (пептид S49S) аминокислотных остатков в соответствии с природной структурой ОБМ:

<u>S55S:</u>

72 75 84
H-Pro-Gln-Lys-Ser-Gln-Arg-Ser-Gln-Asp-Glu-Asn-OH

<u>S49S:</u>

69 75 84
Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys-Ser-Gln-Arg-Ser-Gln-Asp-Glu-Asn-OH

При введении крысам линии *Lewis* с полным адъювантом Фрейнда как пептид S55S, так и пептид S49S через 15 дней вызывали картину острого ЭАЭ. Клинические признаки при этом включали тяжелый паралич задних конечностей, недержание, иногда даже смерть. Гистологический анализ обнаружил типичное для ЭАЭ поражение головного и спинного мозга с обширными демиелинизированными очагами. В сыворотке крови были выявлены антитела к пептидам S55S и S49S так же, как и к пептиду S53S. Таким образом, наличие антител к S53 оказалось необходимым для развития болезни.

Возник вопрос о природе той аминокислотной последовательности, которую надо ввести, чтобы вызвать патологический процесс в ЦНС и, тем самым, клинический ЭАЭ. Тщательное рассмотрение последователь-

ностей в тех пептидных остатках, которые присоединяли к пептиду S53, показало, что группа Gln-Lys, которая, как это было обнаружено ранее [56], является основной последовательностью, ответственной для индукции гиперчувствительности задержанного типа у экспериментальных животных.

Таким образом, прибавление детерминанты Т-клеток к детерминанте В-клеток, определяемой последовательностью пептида S53, обеспечивает детерминанты для В- и Т-клеток, примером чему служит полная аминокислотная последовательность пептидов S55 или S49. Мы заключили, что последовательности пептидов S55S и S49S обеспечивали два эпитопа для функций В- и Т-клеток; обе они необходимы для развития классического ЭАЭ и определяют аминокислотную последовательность эпитопов, характеризующих вид животных, чувствительный к ЭАЭ, а именно крыс линии *Lewis*.

MYELIN PROTEINS, PEPTIDES AND AUTOIMMUNE DISEASES OF MYELIN

GEORGE A. HASHIM

Departments of Surgery and Microbiology St. Luke's-Roosevelt Hospital Center and Columbia University

Multiple Sclerosis (MS) and Experimental Allergic Encephalomyelitis (EAE) are immunological diseases of myelin. Although many similarities exist between the human and the experimental animal diseases, the antigenic principles responsible for the latter, EAE, are well known and have been the subject of many reports over the past 40 years. To date, researchers ascribe the disease to the myelin basic protein (MBP), a basically charged polypeptide of about 170 amino acid residues. Although the intact MBP induces EAE in animals, the entire molecule is not necessary for disease; rather, small and defined regions of the MBP induce disease in one species or another. In this overview, we discuss the structure of some of these regions, their amino acid sequences and the sequence epitopes necessary for inducing disease. Studies done in Lewis rats clearly show that the disease, EAE, is not only mediated by a T cell response to specific sequence determinant found in the MBP; rather a B cell response to an equally defined region of the MBP is necessary for primed T cells to induce classical signs of disease, including CNS pathology.

ЛИТЕРАТУРА

1. *McAlpine D., Lumsden C. E. Acheson E. D.* Multiple sclerosis: A Reappraisal, second edition. William and Wilkins, Baltimore, 1972.
2. *Caspary E. A.* J. Neurol. Nourosurg. Psychiatry, v. 28, p. 61—68, 1965.
3. *Dick G., McKeown F., Wilson D. C.* Brit. Med. J., v. 1, p. 7—13, 1958.

4. *Reed D., Sever J., Kurtzke J. F., Kurland L. T.* Archs. Neurol. Chicago, v. 10, p. 402—411, 1964.
5. *McAlpine D., Lumdsden C. E., Acheson E. D.* Multiple Sclerosis: A Reappraisal, E. and S. Livingstone, London, 1959.
6. *Swank R. L.* A biochemical basis of multiple sclerosis Amer. Lecture Series, publication N417 Springfield: Thomas, publisher, 1961.
7. *Margulis M. S., Soloviev V. D., Shubladze A. K.* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, v. 9, 63—74, 1946.
8. *Leibowitz S.* The immunology of multiple sclerosis in Adams, Hallpike, Tourtellotte, Multiple sclerosis, pathology, diagnosis and management. Chap. 12., p. 379--412 (Williams Wilkins, Baltimore), 1983.
9. *Hauser S. L., Ault K. A., Levin M. J., Garavay M. R., Weiner H. L.* J. Immunol., v. 127, p. 1114—1117, 1981.
10. *Santoli D., Moretta L., Lisak R., Gilden D., Koprowski H.* J. Immunol., v. 120, p. 1369—1371, 1978.
11. *Hashim G. A., Lee D. H., Pierce J. C., Braun C. W., Fitzpatrick H. F.* Neurochem. Res., v. 3, p. 37—48, 1978.
12. *Hashim G. A., Brewen M.* J. Neurosci. Res., v. 13, p. 349—355, 1985.
13. *Arnason B. G. W.* Neurol. Clins., v. 1, p. 765—782, 1983.
14. *Alvord E. C.*, Jr. The etiology and pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis in: The central nervous system. (eds. O. T. Bailey, D. E. Smith), p. 52—70, the william and Wilkins Co., Baltimore, 1968.
15. *Paterson P. Y.* Adv. Immunol., v. 5, p. 131—208, 1966.
16. *Hashim G. A.* Multiple sclerosis and allergic encephalomyelitis in. Handbook of Neurochem., (ed. A. Lajtha). Plenum Publ. Corp., v. 10, p. 207—223, 1985.
17. *Hashim G. A., Wood D. D., Moscarelo M. A.* Neurochem. Res., v. 5, p. 1137—1145, 1980.
18. *Hashim G. A., Wood D. D., Moscarello M. A.*: —In Neurochemistry and Clinical Neurology, Progress in Clinical and Biological Res. (eds. by L. Battistin, G. A. Hashim, A. Lajtha, Alan R. Liss), N. Y. Publisher, v. 39, p.21—39, 1980.
19. *Van der Veen R. C., Sokel R. A., Lees M. B.* J. Neuroimmunol., v. 11, p. 321—333, 1986.
20. *Raine C. S., Traugott U., Farouq M., Bornstein M. B., Norton W. T.* Lab. Invest., v. 45, p. 174—182, 1981.
21. *Raine C. S., Johnson A. B., Marcus D., Suzuki, Bornstein M. B.* J. Neurol. Sci., v. 52, p. 117—131, 1981.
22. *Brosnan C. F., Traugott U., Raine C. S.* Analysis of humoral and cellular events and the role of lipid haptens during CNS demyelination. Acta neuropathol. Suppl. (Berlin), v. 9, p. 59—70, 1983.
23. *Eylar E. H., Brostoff S. W., Hashim G. A., Caccam J., Burnett P.* J. Biol. Chem., v. 246, p. 5770—5784, 1971.
24. *Carnegie P. R.* Biochem. J., v. 123, p. 57—67, 1971.
25. *Scoble H. A., Whittaker J. N., Biemann K.* J. Neurochem., v. 47, p. 614—616, 1986.
26. *Hashim G. A.* Immunol. Rev., v. 39, p. 60—107, 1978.
27. *Shaw C. M., Fahlberg W. J., Kies M. W., Alvord E. C., Jr.*, J. Neuropathol. Exp. Neurol., v. 19, p. 166—168, 1960.
28. *Field E. J., Caspary E. A.* Nature, v. 201, p. 936—938, 1964.
29. *Alvord E. C., Jr., Shaw C. M., Hruby S., Kies M. W.* Ann. N. Y. Acad. Sci., v. 122, p. 333—345, 1965.
30. *Roboz-Einstein E., Csejtey J., Davis W. J., Rauch H. C.* Immunochemistry, v. 5, p. 567—575, 1968.
31. *Rauch H. C., Roboz-Einstein E.*, J. Neurol. Sci., v. 23, p. 99—116, 1974.

32. *Eylar E. H., Jackson J., Rothenberg B., Brostoff S. W.* Nature, v. 236, p. 74—76, 1972.
33. *Driscoll B. F., Kies M. W., Alvord E. C., Jr.* J. Immunol., v. 112, p. 392—397 1974.
34. *Hashim G. A., Sharpe R. D., Carvalho E. F., Stevens L. E.* J. Immunol., v. 116, p. 126—130, 1976.
35. *Swanborg R. H.* J. Immunol., v. 109, p. 540—546, 1972.
36. *Hashim G. A.* Neurochem. Res., v. 5, p. 101—113, 1980.
37. *Hashim G. A.* J. Immunol., v. 126, p. 419—423, 1981.
38. *Hashim G. A.* Nature, v. 1256, p. 593—595, 1975.
39. *Benuck M., Marks N., Hashim G. A.* Eur. J. Biochem., v. 52, p. 615—621, 1975.
40. *Roboz-Einstein E., Csejtey J., J., Marks N.* FEBS Lett., v. 1, p. 191—195, 1968.
41. *Marks N., Benuck M., Hashim G.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, v. 55, p. 68-74, 1974.
42. *Whitaker J. N., Seyer J. M.* J. Biol. Chem., v. 254, p. 6956—6953, 1979.
43. *Hashim G. A., Eylar E. H.* Arch. Biochem. and Biophys., v. 129, p. 635—644, 1969.
44. *Hashim G. A., Eylar E. H.* Arch. Biochem. and Biophys., v. 129, p. 645—654, 1969.
45. *Hashim G. A., Schilling F. J.* Arch. Biochem. and Biophys., v. 156, p. 287—297, 1973.
46. *Eylar E. H., Hashim G. A.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, v. 61, p. 644—650, 1968.
47. *Westell F. C., Robinson A. R., Caccam J., Jackson J., Eylar E. H.* Nature, v. 229, p. 22—24, 1971.
48. *Shapira R., Chou F. C—H., McKneally S., Urban E., Kibler R.* Science, v. 173, p. 736—733, 1971.
49. *Karkanis Y. D., Carlo J. C., Brostoff S. W., Eylar E. H.* J. Biol. Chem., v. 250, p. 1718—1722, 1975.
50. *Hashim G. A.* Science, v. 195, p. 1219—1221, 1977.
51. *Hashim G. A., Carvalho E. F., Sharpe R. D.* J. Immunol., v. 121, p. 665—670, 1978.
52. *Hashim G. A., Sharpe R. D., Carvalho E. F.* J. Neurochem., v. 32, p. 73—77 1979.
53. *Hashim G. A., Day E. D., Fredane L., Intintola P.* J. Neurosci. Res., v. 16——— Nov., 1986.
54. *Kardys E., Hashim G. A.* J. Immunol., v. 127, p. 862—866, 1981.
55. *Hashim G. A., Sharpe R. D., Carvalho E. F., Stevens L. E.* J. Immunol., v. 116, p. 126—130, 1976.
56. *Hashim G. A., Sharpe R. D.* Immunochemistry, v. 11, p. 633—640, 1974.

Поступила 10. IX 1986