

УДК 611.41/42:612.111.3

А. В. Караулов, И. Ф. Абронина, Б. Д. Брондз

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СУПРЕССОРЫ, ИММУННЫЕ К АНТИГЕНАМ H-2 МЫШЕЙ

Введение мышам аллогенных лимфоидных клеток в большой дозе приводит к двум феноменам — кратковременному перераспределению специфических реактивных лимфоцитов в лимфоидной ткани реципиента [9, 19] и образованию в селезенке реципиента Т-клеток-супрессоров, угнетающих активацию синтеза ДНК и генерацию киллеров в смешанных культурах лимфоцитов (MLC)* [6, 9, 22]. Сходные данные были получены у крыс [15]. Действие таких Т-супрессоров полностью неспецифично [22, 23] или имеет выраженный неспецифический компонент [6, 9], выявляемый в некоторых случаях лишь при наличии в MLC смеси клеток-стимуляторов донорского и «постороннего» гаплотипов [26]. Кроме того, введение мышам сингенных клеток также существенно угнетает способность клеток реципиента синтезировать ДНК в MLC [6, 23].

Мы изучали условия генерации специфических Т-супрессоров при внутривенной инъекции мышам массивной дозы аллогенных клеток.

Методика исследований

Мышей B10.D2 (H-2^d), сокращенно D2, или BALB/c (H-2^d) иммунизировали однократно внутривенно клетками интактной или облученной 1500 рад аллогенной селезенки C57BL/6 (H-2^b) или C57BL/10 (H-2^b), сокращенно B10, в дозах от 45 до 180 млн. В качестве контроля вводили клетки сингенной селезенки в тех же дозах. Лимфоциты получали из селезенки и тимуса с 1 по 20 день после иммунизации.

Постановку реакции MLC производили в модификации [2] микрометода [14], инкубируя в микропластинках № 3040 (Falcon Plastics) смеси клеток лимфоузлов с облученными 1500 рад клетками аллогенной селезенки. Включение ³H-тимидина определяли в β-спектрометре после 112 ч культивирования. Для определения активности супрессоров клетки нормальных лимфоузлов (реагирующие лимфоциты) смешивали с сингенными иммунными (в контроле — нормальными), обработанными митомицином С (МС) клетками селезенки в соотношении 1,5:1 при сохранении постоянной концентрации клеток — 5×10⁶/мл. Для генерации киллеров 5×10⁶ реагирующих клеток лимфоузлов инкубировали с 1×10⁶ облученных 1500 рад стимулирующих клеток аллогенной селезенки в объеме 2 мл в течение 5 дней при 37°С в атмосфере 5% CO₂ в 25-луночных пластинках (Petri Plates, Flow Labs). После инкубации клетки извлекали, отмывали и определяли цитотоксическую активность 3×10⁵ лимфоцитов в микротесте [2], используя в качестве клеток-мишеней двухдневные культуры перитонеальных макрофагов, меченых ⁵¹Cr [5]. Для изучения подавления генерации киллеров реагирующие лимфоциты смешивали 1:1 с обработанными МС клетками иммунной (в контроле — нормальной) селезенки. Индекс ингибиции (ИИ) реакции в MLC определяли по формуле

ИИ = $\frac{a-b}{a} \cdot 100$, где a и b — величины реакции (включение ³H-тимидина в имп/мин

или цитотоксический индекс) соответственно в контрольных и опытных культурах. Характеристики мышинных антисывороток против Т-клеток (анти-Thy-1) и В-клеток мыши (анти-Mls**), кроличьей антисыворотки против иммуноглобулина мыши и кроличьих глобулинов против лимфоцитов (АЛГ), Т-клеток (АТГ) и В-клеток (АВГ) мыши были описаны ранее [6]. Кроме того, использовали два типа кроличьих антисывороток

* Mixed lymphocyte culture.

** Minor lymphocyte stimulating locus.

против Т-лимфоцитов мыши—антимозговую (анти-Т_м) и антитимоцитарную (анти-Т_т) (Cederlane, Канада). В цитотоксическом тесте с комплементом [7] эти антисыворотки в разведении 1:10 убивали 92—96% тимоцитов и 29—33% клеток селезенки мышей В10.Д2. При их смешивании с мышьиной анти-В сывороткой (анти-Мls), убивающей в разведении 1:2 51% клеток селезенки, был получен суммарный цитотоксический индекс 0,86—0,87, что подтверждало анти-Т специфичность анти-Т_м и анти-Т_т сывороток.

Результаты исследований

Спустя 4 дня после однократной внутривенной инъекции мышам D2 аллогенных лимфоидных клеток В10, в селезенке реципиента выявляются супрессоры, которые при добавлении к сингенным лимфоцитам D2 угнетают их реакции в МЛС на стимуляторы В10: синтез ДНК снижается на $67 \pm 3\%$ (12 опытов), а генерация киллеров — на $49 \pm 2\%$ (7 опытов). Это действие супрессоров D2 анти-В10 (d анти-b) относительно неспецифично: при использовании «посторонних» стимуляторов в МЛС-СВА и DBA/2 в опытах по синтезу ДНК или СВА в опытах генерации киллеров также наблюдалась частичная блокировка этих реакций. Из табл. 1 видно, что неспецифический компонент супрессии составляет не менее 50—60% по отношению к супрессии реакций на стимуляторы донора (В10).

Введение мышам сингенных лимфоидных клеток в той же дозе также приводит к образованию супрессоров, хотя и в два—три раза менее активных, чем после введения аллогенных клеток (табл. 1). Эти супрессоры одинаково блокируют на 20—25% обе указанные реакции в присутствии любых стимуляторов.

С целью повышения специфичности супрессии в дальнейших опытах мы вводили мышам D2 или BALB/c клетки селезенки В10, облученные 1500 рад. В этом случае неспецифический компонент супрессии составлял лишь 20 и 10% по отношению к специфической супрессии, судя по угнетению соответственно синтеза ДНК и цитотоксической активности киллеров в присутствии «посторонних» стимуляторов по сравнению со стимуляторами В10 (табл. 1). Из табл. 1 следует, что облученные сингенные клетки D2 индуцируют лишь очень низкую активность супрессоров.

При изучении кинетики образования клеток-супрессоров оказалось, что способность угнетать синтез ДНК (рис. 1, а) и генерацию киллеров в МЛС (рис. 1, б) появляется в тимусе реципиента уже на первый день, достигает максимума на второй и снижается к шестому дню после инъекции интактных клеток аллогенной селезенки. Из рис. 1, а и б следует, что кинетика тех же супрессорных активностей в селезенке реципиента запаздывает по сравнению с тимусом: супрессоры в селезенке выявляются на второй день, достигают максимума на четвертый—шестой и снижаются к 20 дню. Во всех случаях активность супрессоров выше в селезенке, чем в тимусе, а блокировка синтеза ДНК по своей интенсивности в 1,5—2 раза превышает блокировку генерации киллеров.

Кинетика образования супрессоров, подавляющих синтез ДНК (рис. 1, а и в) и генерацию киллеров (рис. 1, б и г), сходна после иммунизации интактной и облученной селезенкой. Однако во втором случае различие в активности супрессоров, индуцированных алло- и сингенной селезенкой, значительно выше, чем в первом, за счет минимальной супрессии на третий—шестой дни после введения сингенной облученной селезенки. Различия между специфической и неспецифической супрессией также максимальны на третий-четвертый дни после иммунизации: в более поздние сроки они сглаживаются за счет роста неспецифического компонента супрессии (рис. 1, в и г). В связи с этим

Таблица 1
Иммунологическая специфичность и условия индукции клеток-супрессоров

Тест	Источник стимуляторов реакции в МЛС	Источник клеток для индукции супрессоров H-2d*					
		Интактная селезенка			Облученная селезенка (1500 рад)		
		контроль**	B10	D2	контроль**	B10	D2
Включение ^3H -тимидина (имп/мин, $\times 10^3$)*	B10	45,3 $\pm$ 2,4 (12)	13,1 $\pm$ 1,7 (12) [71,1]	37,7 $\pm$ 4,9 (5) [19,6]	47,0 $\pm$ 3,6 (12)	17,5 $\pm$ 2,1 (12) [62,7]	45,0 $\pm$ 8,5 (5) [8,0]
	DBA/2	38,1 $\pm$ 2,5 (11)	19,1 $\pm$ 1,8 (11) [49,5]	26,4 $\pm$ 2,5 (4) [23,0]	39,8 $\pm$ 5,3 (11)	34,6 $\pm$ 4,5 (11) [14,0]	38,0 $\pm$ 12,2 (4) [5,3]
	CBA	36,0 $\pm$ 5,7 (3)	20,5 $\pm$ 2,3 (3) [43,0]	—	38,1 $\pm$ 1,9 (3)	32,0 $\pm$ 4,0 [15,8]	—
Цитотоксический индекс (%)*	B10	55,7 $\pm$ 5,4 (7)	28,4 $\pm$ 3,4 (7) [49,4]	54,8 $\pm$ 6,6 (4) [17,5]	60,1 $\pm$ 4,0 (9)	34,2 $\pm$ 3,8 (9) [43,6]	49,4 $\pm$ 32 (5) [7,4]
	CBA	50,0 $\pm$ 3,4 (7)	37,1 $\pm$ 3,0 (7) [25,7]	42,3 $\pm$ 3,8 (4) [21,8]	53,3 $\pm$ 8,3 (9)	52,2 $\pm$ 7,5 (9) [4,7]	44,2 $\pm$ 7,0 (5) [4,2]

* Мышам B10.D2 или BALB/c(H-2^d) вводили внутривенно 9×10^7 аллогенных (B10) или сингенных (B10.D2 или BALB/c) клеток селезенки; через 4 дня клетки селезенки реципиента обрабатывали МС и добавляли к реагирующим сингенным лимфоцитам в соотношении 1:1,5 или 1:1. **Клетки селезенки нормальных мышей B10.D2 или BALB/c обработанные МС. В круглых скобках — количество опытов. В квадратных скобках — ИИ (в %).

в последующих опытах мы получали супрессоры только на четвертый день после иммунизации.

Опыты по изучению влияния доз вводимых мышам облученных клеток показали, что доза 9×10^7 оптимальна для индукции аллогенных специфических супрессоров: при меньшей дозе интенсивность су-

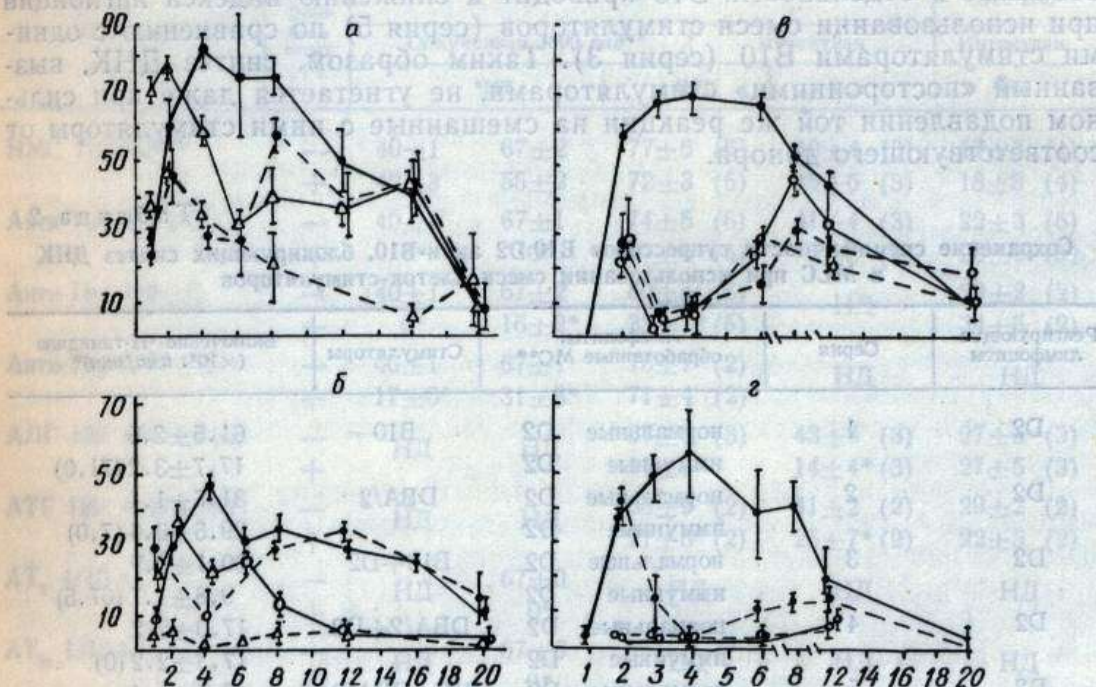
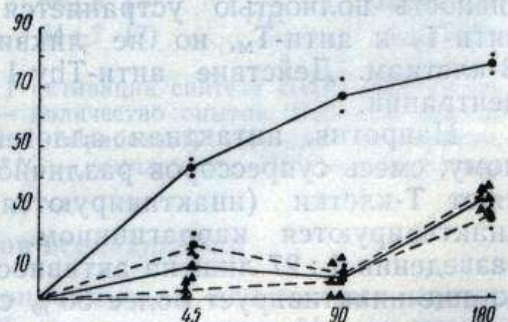


Рис. 1. Кинетика индукции супрессоров у мышей D2, иммунизированных клетками интактной (а, б) или облученной (в, г) селезенки аллогенных B10 (сплошная линия) или сингенных (прерывистая линия) D2 мышей.

По горизонтали — сроки иммунизации (в днях). По вертикали — ИИ включения ^3H -тимидина (а, в) и генерации киллеров (б, г) в MLC. Супрессоры селезенки (черные кружки) или тимуса (треугольники) при реакции в MLC на стимуляторы B10. Супрессоры селезенки (белые кружки) при реакции в MLC на стимуляторы DBA/2 (в) и CBA (г).

Рис. 2. Влияние дозы облученных 1500 рад клеток селезенки на индукцию и специфичность супрессоров мышей B10. D2.

По горизонтали — доза клеток (в млн.), по вертикали — ИИ (в %) синтеза ДНК. Иммунизация клетками B10 (сплошная линия) или D2 (прерывистая линия). Стимуляторы в MLC — клетки B10 (кружки) или DBA/2 (треугольники).



прессии снижалась, а при большей — возрастала как ее неспецифический компонент, так и супрессия, индуцированная сингенными клетками (рис. 2).

Специфичность супрессии, выявленная в описанных выше условиях, сохранялась при использовании смеси соответствующих (B10) и «посторонних» стимуляторов (DBA/2). Из табл. 2 видно, что в контрольных MLC, куда вместо супрессоров добавляли обработанные МС нормальные лимфоциты D2, наблюдается суммирование включения ^3H -тимидина при использовании смеси стимуляторов B10 и DBA/2 (се-

рия 5) по сравнению с каждым из них в отдельности (серия 3 и 4). Это означает, что на эти два типа стимуляторов реагируют разные популяции клеток D2. Такое же суммирование включения ^3H -тимидина наблюдается и в присутствии супрессоров, которые блокируют реакции только на стимуляторы B10 (серия 3), но не DBA/2 (серия 4), использованные в отдельности. Это приводит к снижению индекса ингибции при использовании смеси стимуляторов (серия 5) по сравнению с одними стимуляторами B10 (серия 3). Таким образом, синтез ДНК, вызванный «посторонними» стимуляторами, не угнетается даже при сильном подавлении той же реакции на смешанные с ними стимуляторы от соответствующего донора.

Таблица 2

Сохранение специфичности супрессоров B10.D2 анти-B10, блокирующих синтез ДНК в MLC при использовании смеси клеток-стимуляторов

Реагирующие лимфоциты	Серия	Лимфоциты, обработанные МС**	Стимуляторы	Включение ^3H -тимидина ($\times 10^3$, имп/мин)*
D2	1	нормальные	D2 B10	61,5 $\pm$ 2,5
		иммунные	D2	17,7 $\pm$ 3,2 (71,0)
D2	2	нормальные	D2 DBA/2	31,6 $\pm$ 1,4
		иммунные	D2	29,5 $\pm$ 0,6 (7,0)
D2	3	нормальные	D2 B10+D2	30,1 $\pm$ 0,9
		иммунные	D2	9,8 $\pm$ 1,7 (67,5)
D2	4	нормальные	D2 DBA/2+D2	17,0 $\pm$ 2,2
		иммунные	D2	17,3 $\pm$ 2,2 (0)
D2	5	нормальные	D2 B10+DBA/2	48,1 $\pm$ 1,4
		иммунные	D2	26,7 $\pm$ 4,1 (44,5)

* $M \pm m$ 2 опытов, в скобках — индекс ингибции (в %). ** Иммунные лимфоциты получены через 4 дня после внутривенной инъекции 9×10^7 клеток селезенки B10.

Изучение природы клеток-супрессоров (табл. 3) показало, что облученная аллогенная селезенка индуцирует только Т-супрессоры: их активность полностью устраняется обработкой сыворотки анти-Thy-1, анти- T_H и анти- T_M , но не ликвидируется обработкой антителами к В-клеткам. Действие анти-Thy-1 антител пропорционально их концентрации.

Напротив, интактная аллогенная селезенка индуцирует, по-видимому, смесь супрессоров различной природы: лишь 70—75% их составляют Т-клетки (инактивируются анти-Thy-1 и АТГ) и около 20% инактивируются каррагинином. Поскольку сыворотка анти-Thy-1 в разведении 1:27 лишена активности по отношению к этим супрессорам, но еще инактивирует более 50% супрессоров, индуцированных облученной селезенкой, можно думать, что в первом случае супрессоры менее чувствительны к анти-Thy-1 антителам, чем во втором. Неспецифический компонент супрессоров, индуцированных интактной аллогенной селезенкой, вовсе не инактивируется анти-Thy-1 антителами (не представлено в табл. 3). Антитела к В-клеткам (анти-Mls), анти-Ig и АВГ также не инактивируют эти супрессоры. Наконец, супрессоры, индуцированные интактной сингенной селезенкой, резистентны к анти-Ig и анти-В антителам и почти полностью инактивируются лишь каррагинином, что указывает на их макрофагальную природу.

Таблица 3
Природа клеток-супрессоров мышей B10·D2

Обработка супрессоров		Селезенка, использованная для индукции супрессоров				
Препарат	Конт- роль (-), опыт (+)	Аллогенная (B10)			Сингенная (B10·D2)	
		Облученная 1500 рад**		Интakтная	Интakтная	
		³ HT	³ HT	⁵¹ Cr	³ HT	
НМС 1/3+C***	—	40±1	67±2	77±6 (6)	40±4 (3)	17±3 (4)
	+	42±3	55±2	72±3 (6)	45±6 (3)	18±3 (4)
Анти-Thy 1/3+C	—	40±1	67±1	74±5 (6)	41±4 (3)	22±3 (5)
	+	0*	0*	17±4* (6)	6±3* (3)	20±2 (5)
Анти-Thy 1/9+C	—	40±1	67±2	80±5 (5)	НД	29±2 (2)
	+	0*	16±2*	33±7* (5)	НД	34±5 (2)
Анти-Thy 1/27+C	—	40±1	67±1	76±7 (2)	НД	НД
	+	17±6*	31±3*	71±4 (2)	НД	НД
АЛГ 125 мкг/мл+C	—	НД	НД	67±6 (3)	43±8 (3)	27±3 (3)
	+	НД	НД	17±3*	14±4* (3)	27±5 (3)
АТГ 125 мкг/мл+C	—	НД	НД	68±9 (2)	41±2 (2)	29±2 (2)
	+	НД	НД	27±8* (2)	25±7* (2)	22±3 (2)
АТ _Т 1/10+C	—	НД	67±0	НД	НД	НД
	+	НД	0*	НД	НД	НД
АТ _М 1/10+C	—	НД	67±0	НД	НД	НД
	+	НД	0*	НД	НД	НД
Анти-Mls 1/3+C	—	40±1	67±1	76±8 (2)	42±5 (3)	22±9 (2)
	+	42±1	57±4	75±12 (2)	49±1 (3)	21±8 (2)
АВГ 125 мкг/мл+C	—	НД	НД	68±9 (2)	41±2 (2)	29±2 (2)
	+	НД	НД	67±4 (2)	47±1 (2)	23±3 (2)
Анти-Ig 1/3+C	—	НД	НД	81±9 (2)	НД	НД
	+	НД	НД	78±7 (2)	НД	НД
Каррагинин	—	40±1	67±2	66±5 (7)	НД	20±2 (7)
	+	40±1	67±1	54±7 (7)	НД	3±1* (7)

Примечание. Цифры обозначают ИИ (в %) активации синтеза ДНК (³HT) и генерации киллеров (⁵¹Cr) в MLC. В скобках — количество опытов. НД — не делали. Контроль — супрессоры не обработаны, опыт — обработаны данным препаратом, **p* < 0,01. ***M* ± *t* каждого из двух опытов. ***С — комплемент; НМС — нормальная мышиная сыворотка.

Обсуждение результатов исследований

Таким образом, внутривенное введение мышам облученных клеток аллогенной селезенки в дозе около 10⁸ индуцирует специфические короткоживущие Т-супрессоры, блокирующие синтез ДНК и генерацию киллеров в MLC. Их активность максимальна в селезенке реципиента на третий — шестой дни и в тимусе — на второй день после иммунизации. Поскольку ранее сообщалось [9, 19], что облучение вводимых клеток селезенки устраняло их способность индуцировать супрессию, можно думать, что большая часть супрессии была обусловлена в этих работах не индукцией клеток-супрессоров, а лишь перераспределением иммунокомпетентных клеток в лимфоидной ткани, которое наблюдается при внутривенном введении только интактных пролиферирующих аллогенных клеток.

Выявление существенного неспецифического компонента в действии супрессоров, индуцированных интактной аллогенной селезенкой в массивной дозе, может быть обусловлено двумя факторами: одновременным возникновением реакции трансплантат-против хозяина, при которой обнаруживаются неспецифические супрессоры Т-клеточной [24] и макрофагальной природы [11] и длительным сохранением введенных аллоантигенов в селезенке реципиента. В последнем случае контакт в MLC супрессоров реципиента и несущих антигены клеток донора, сохранившихся в селезенке того же реципиента, может привести к неспецифической блокировке реакции на «посторонние» антигены, присутствующие в MLC, например, в результате действия неспецифических медиаторов, выделяемых из супрессоров при их специфическом контакте с антигеном. Подобный тип неспецифической супрессии был выявлен в присутствии неспецифического антигена при торможении дифференцировки «посторонних» клеток, добавленных в культуру, — либо В-лимфоцитов [24], либо предшественников киллеров [18].

Действие обоих указанных механизмов, по-видимому, ослабляется при облучении иммунизирующих лимфоидных клеток, что по результатам настоящего исследования, значительно увеличивает специфичность действия супрессоров.

Еще одна причина образования неспецифических супрессоров макрофагальной природы, блокирующих генерацию киллеров в MLC, — раздражение ретикулоэндотелиальной системы при введении живых микобактерий [16], *Corynebacterium parvum* [17], шистозом [10], росте сингенной опухоли [12], иммунизации аллогенной опухолью [2,8]. Можно думать, что образование неспецифических макрофагов-супрессоров, чувствительных к каррагинину (табл. 3), при внутривенном введении массивной дозы аллогенных или сингенных лимфоидных клеток также обусловлено указанной причиной. Облучение вводимых клеток, по нашим данным, предотвращает этот процесс: введение сингенных облученных клеток почти не индуцирует образование супрессоров (табл. 1), а специфичные супрессоры, индуцированные аллогенными облученными клетками, полностью инактивируются анти-Т антителами, но не чувствительны к каррагинину (табл. 3), т. е. представляют собой исключительно Т-лимфоциты.

Более раннее образование супрессоров в тимусе, чем в селезенке, и наличие корреляционной связи в изменении последующего содержания супрессоров в тимусе и селезенке указывают на то, что, по крайней мере, часть супрессоров могла образовываться в тимусе и затем мигрировать в селезенку, как это было установлено при индукции супрессоров адьювантом Фрейнда [21]. Выявленная на других моделях тропность Т-супрессоров к селезенке [7, 23] согласуется с нашими данными об отсутствии их в лимфоузлах, где концентрируются неспецифические супрессоры макрофагальной природы, индуцированные аллогенными опухолевыми клетками [2].

Сходство кинетики образования супрессоров, блокирующих две изучаемые нами реакции — активацию синтеза ДНК и генерацию киллеров в MLC, — так же как идентичность природы этих супрессоров (табл. 3) и их биологических свойств [1] указывают на то, что обе реакции блокируются одними и теми же супрессорами, угнетающими пролиферацию клеток [28]. В этом случае подавление генерации киллеров является лишь следствием угнетения пролиферации, что, по-видимому, объясняет меньшую супрессию генерации киллеров по сравнению с супрессией синтеза ДНК (табл. 1). Эти данные, однако, не исключают, что супрессоры могут, хотя и в меньшей степени, тормозить

также и образование гуморального фактора, способствующего дифференцировке киллеров, или сам процесс такой дифференцировки [25].

Механизм действия Т-супрессоров, иммунных к антигенам Н-2, остается неизученным. Начальная фаза этого действия состоит, по-видимому, в контакте антигенсвязывающих рецепторов специфических Т-супрессоров с антигенами Н-2 клеток-стимуляторов [4]. Можно было бы предположить, что такое взаимодействие вызывает выделение неспецифического гуморального медиатора [20, 23, 27]. Однако, такая возможность маловероятна, поскольку специфические Т-супрессоры не блокируют реакцию в МЛС на «посторонние» стимуляторы даже в том случае, если последние присутствуют в культуре в смеси с соответствующими стимуляторами (табл. 2). Супрессорный эффект в наших опытах не связан также с цитотоксическим действием на клетки-стимуляторы, что могло бы привести к удалению их из системы с последующим уменьшением реакции [13]: Т-супрессоры, иммунные к антигенам Н-2, отличаются от Т-киллеров большей чувствительностью к облучению, циклофосфамиду и гидрокортизону [1], а также иным характером специфичности их рецепторов [4].

Литература

1. Абронина И. Ф., Караулов А. В., Брондз Б. Д. Характеристика Т-супрессоров, концентрированных при помощи элюции с монослоя аллогенных клеток-мишеней.— Бюл. эксперим. биол. мед., 1979, 88, № 2, с. 126—129.
2. Брондз Б. Д., Хачикян Е. Я., Дризлик Г. И., Андреев А. В. Торможение иммунными лимфоцитами активации синтеза ДНК в смешанных культурах нормальных лимфоцитов *in vitro*.— Бюл. эксперим. биол. мед., 1977, 86, № 6, с. 723—725.
3. Брондз Б. Д., Хачикян Е. Я., Караулов А. В. О природе клеток-супрессоров, блокирующих активацию синтеза ДНК в смешанных культурах нормальных лимфоцитов.— Бюл. эксперим. биол. мед., 1979, 87, № 4, с. 325—328.
4. Брондз Б. Д., Караулов А. В., Абронина И. Ф. Генетические условия индукции и реализации действия специфических Т-супрессоров, иммунных к антигенам Н-2.— Генетика, 1979, 15, № 12, с. 2120—2133.
5. (Дризлик Г. И., Андреев А. В., Котомина Н. Ф., Брондз Б. Д.) Drizlikh G. I., Andreyev A. V., Kotomina I. Ph., Brondz B. D. Quantitative estimation of cytotoxic activity of immune lymphocytes using ^{51}Cr -labelled peritoneal macrophages as target cells.— J. Immunol., Methods, 1975, N 8, p. 383—393.
6. Караулов А. В., Абронина И. Ф., Брондз Б. Д. Индукция Т-супрессоров при иммунизации аллогенной селезенкой в системе Н-2 мышей.— Бюл. эксперим. биол. мед., 1979, 87, № 10, с. 429—431.
7. Краскина Н. А. Антимфоцитарные сывороточные препараты: их биологические свойства и применение в эксперименте и клинике: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1977.— 33 с.
8. Argyris B. F., Horowitz M. Cell interaction in tumor allograft immunity. Suppressor cell in the spleen of allogeneic tumor-sensitized mice.— Transplantation, 1976, N 22, p. 112—121.
9. Cooley H. A. Effect of *in vivo* exposure to allogeneic cells upon subsequent *in vitro* T cell responses and upon allograft rejection.— Scand. J. Immunol., 1978, N 7, p. 371—381.
10. Coolis P. A., Lewert R. M., Fitch F. W. Splenic suppressor cells and cell-mediated cytotoxicity in murine schistosomiasis.— J. Immunol., 1978, N 120, p. 1074—1076.
11. Elie R., Lapp W. S. Graft-versus-host induced immunosuppression: depressed T cell helper function *in vitro*.— Cell. Immunol., 1976, N 21, p. 31—39.
12. Eggers A. E., Wunderlich J. R. Suppressor cells in tumor-bearing mice capable of nonspecific blocking of *in vitro* immunization against transplant antigens.— J. Immunol., 1975, N 114, p. 1154—1163.
13. Fitch F. W., Engers H. D., Gerottini J.-C. e. a. Generation of cytotoxic T lymphocytes *in vitro*. VII. Suppressive effect of irradiated MLC cells on CTL response.— J. Immunol., 1976, N 116, p. 716—720.
14. Glick J. L., Lockwood C., Williams J. e. a. Human serum as an economical substitute for fetal bovine serum in lymphoid cell cultures.— Transplantation, 1974, N 18, p. 86—90.
15. Guttman R. D. Mixed leucocyte interaction suppression generated after alloimmunization.— Transplantation, 1977, N 24, p. 316—325.

16. Klimpel G. R., Henney C. S. BCG-induced suppressor cells. 1. Demonstration of macrophage-like suppressor cell that inhibits cytotoxic T cell generation in vitro.—*J. Immunol.*, 1978, N 120, p. 563—569.
17. Lee K.-Ch., Berry D. Functional heterogeneity in macrophages activated by *Corynebacterium parvum*: characterization of subpopulations with different activities in promoting immune responses and suppressing tumor cell growth.—*J. Immunol.*, 1977, N 118, p. 1530—1540.
18. Matossian-Rogers A., Festenstein H. Generation of suppressor cells in mice immunized with M locus-incompatible lymphocytes.—*Transplantation.*, 1977, N 23, p. 316—321.
19. Miller R. G., Phillips R. A. Reduction of the in vitro cytotoxic lymphocyte response produced by in vivo exposure to semiallogenic cells: recruitment or active suppression?—*J. Immunol.*, 1976, N 117, p. 1913—1921.
20. Namba Y., Jegasothy B. V., Waksman B. H. Regulatory substances produced by lymphocytes. V. Production of inhibitor of DNA synthesis (JDS) by proliferating T lymphocytes.—*J. Immunol.*, 1977, N 118, p. 1379—1384.
21. Reinisch G. L., Andrew S. L., Schlossman S. F. Suppressor cell regulation by adult thymectomy.—*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1977, N 74, p. 2989—2992.
22. Rich S. S., Rich R. R. Regulatory mechanisms in cell-mediated immune responses. 1. Regulation of mixed lymphocyte reactions by alloantigen-activated thymus-derived lymphocytes.—*J. Exper. Med.*, 1974, N 140, p. 1588—1603.
23. Rich R. R., Rich S. S. Suppression of mixed lymphocyte reaction by alloantigen-activated spleen-localizing thymocytes.—*J. Cell. Immunol.*, 1976, N 22, p. 358—368.
24. Shand F. L. Analysis of immunosuppression generated by the graft-versus-host reaction. 1. A suppressor T cell component studied in vitro.—*Immunology*, 1975, N 29, p. 953—965.
25. Rode H. N., Uotila M., Gordon J. Regulation of the mixed leukocyte culture reaction by suppressor cells.—*Eur. J. Immun.*, 1978, N 8, p. 213—216.
26. Truitt G. A., Rich R. R., Rich S. S. Regulation of cytotoxic lymphocyte responses in vitro by alloantigen-activated spleen cells.—*J. Immunol.*, 1977, N 119, p. 31—37.
27. Truitt G. A., Rich R. R., Rich S. S. Suppression of cytotoxic lymphocyte responses in vitro by soluble products of alloantigen-activated spleen cells.—*J. Immunol.*, 1978, N 121, p. 1045—1051.
28. Webb D. R., Jamieson A. T. Control of mitogen-induced transformation: characterization of a splenic suppressor cell and its mode of action.—*Cell. Immunol.*, 1976, N 24, p. 45—58.

Лаборатория иммунохимии
и диагностики опухолей Онкологического
научного центра АМН СССР, Москва

Поступила в редакцию
19.II 1979 г.

A. V. Karaulov, I. F. Abronina, B. D. Brondz

SPECIFIC AND NONSPECIFIC SUPPRESSOR CELLS IMMUNE TO THE MOUSE H-2 ANTIGENS

Summary

High-dose immunization of mice with irradiated allogenic lymphoid cells is shown to induce in a recipient spleen specific suppressor T-cells resistant to mitomycin C, which are capable of inhibiting both the DNA synthesis and generation of killer cells in MLC, the latter being inhibited less than the former. The maximum suppressor activity is reached on the 3d-6th day after immunization. Both reactions are blocked mostly to those stimulator cells which bear the H-2 antigens used for immunization. In contrast, the DNA synthesis is not inhibited at all if it is stimulated in MLC by the «unrelated» cells even when the latter are added to the culture as a mixture with the relative stimulators. As distinct from irradiated allogenic cells, the native allogenic lymphoid ones induced a mixture of suppressor T-cells and macrophages with a pronounced nonspecific component of the effect. The native syngenic lymphoid cells induce less active nonspecific suppressors with properties of macrophages.