

УДК 616.122.32—07:616.5—002.525.2:617.758.6+616.152.32—072.7

Г. Н. Дранник, Г. И. Когут, Г. Т. Глухенькая,
Т. С. Монтаг, Н. А. Калинина, Е. И. Литвищенко

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ Т-ЛИМФОЦИТОВ СУПРЕССОРОВ И ХЕЛПЕРОВ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В последние четверть века иммунологическая природа отторжения аллотрансплантата стала общепризнанной. Изучение механизмов трансплантационного иммунитета привело к установлению участия в процессах отторжения двух основных иммунных факторов: клеточного (Т-система) и гуморального (В-система).

Большая часть исследований, проводившихся до настоящего времени, была посвящена изучению функциональной активности и механизма действия Т-лимфоцитов киллеров в процессе развития трансплантационной реакции отторжения. Работ же об участии в реакции отторжения двух других субпопуляций — Т-лимфоцитов хелперов и супрессоров — практически нет. Изучение их функции интересно не только в плане более полной характеристики участия Т-системы в отторжении аллогенного органа. Особый интерес представляет также исследование активности хелперов и супрессоров в аспекте дифференцированного воздействия на них иммуносупрессивных препаратов, нашедших широкое применение в клинике при лечении реакции отторжения почечного аллотрансплантата.

Целью настоящего исследования явилось изучение функциональной активности Т-лимфоцитов хелперов и супрессоров при аллотрансплантации почки собакам без иммунодепрессии, а также в условиях применения АЛГ и преднизолона с имураном.

Методика исследований

Эксперимент поставлен на 28 беспородных собаках, аллотрансплантацию почки которым осуществляли на сосуды шеи.

Оперированные животные составили следующие группы: I группа — 8 животных, пересадка почки которым осуществлялась без применения иммунодепрессии (контроль); II группа — 10 собак, аллотрансплантацию почки которым проводили в условиях применения козьего или кроличьего АЛГ. Препарат до операции вводили трижды, ежедневно внутримышечно в дозе 20—30 мг/кг веса. После операции АЛГ вводили в той же дозе в течение первой недели — ежедневно, в течение второй — через день и в течение третьей — через 2 дня. Впоследствии, вплоть до отторжения трансплантата, АЛГ вводили через три дня на четвертый. III — группа — животные, пересадку почки которым выполняли на фоне сочетанного применения *reg os* имурана и преднизолона. Преднизолон («Рихтер») первоначально вводили за 16—28 ч до пересадки в дозе 5 мг/кг, а затем ежедневно в той же дозе в течение первой недели после операции. Во все дни последующей недели препарат назначали животным в меньшей дозе — 3 мг/кг, а далее, вплоть до отторжения трансплантата — через день в дозе 1 мг/кг. Имуран («Wellcome») начинали вводить сразу же после операции и в первую неделю давали ежедневно в дозе 4 мг/кг, во вторую — ежедневно 2 мг/кг, а затем — через день 1 мг/кг.

Функциональную активность Т-лимфоцитов супрессоров и хелперов у собак I группы определяли до пересадки, а также через 3—5—7—9—14 сут после операции. У собак II и III групп — до операции, а затем через 3 сут 1—2—3 нед после нее.

Определение функциональной активности Т-лимфоцитов супрессоров. Лимфоциты периферической крови собак-реципиентов до пересадки им аллогенной почки выделяли в градиенте плотности фиколл-урографина, дважды отмывали средой RPMI-1640 и подвергали криоконсервации. В качестве криопротекторного вещества применяли 8 % раствор диметилсульфоксида. В защитный раствор добавляли также аутологичную сыворотку. Конечная концентрация клеток — 2×10^6 в 1 мл. Суспензию лимфоцитов разливали по 1 мл в стеклянные ампулы, запаивали и подвергали программному замораживанию со скоростью снижения температуры 1°C в мин до -10°C на первом этапе и 10°C в мин

до — 160 °С, после чего образцы лимфоцитов хранили в жидком азоте [2]. (Контрольные опыты показали, что лимфоциты, криоконсервированные в течение 1,5—2 мес практически не отличались от интактных лимфоцитов по способности трансформироваться в бласты под влиянием Кон А, ПВМ, ФГА или ЛПС, а количество погибших клеток не превышало 10—12 %.)

После пересадки лимфоциты периферической крови выделяли в градиенте плотности фиколл-урографина, отмывали средой RPMI-1640 и в количестве $1-2 \times 10^6$ в 1 мл (для активации Т-супрессоров) культивировали с 20 мкг Кон А («Calbiochem») в течение 48 ч при 37 °С. В культуральную среду RPMI-1640 общим объемом 2 мл добавляли 10 % инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 1 % L-глутамина, 2,5 % Нерес-буфера и антибиотики (пенициллин — 100 ЕД/мл и стрептомицин — 100 мкг/мл). Параллельно в качестве контроля в течение 48 ч культивировали $1-2 \times 10^6$ аутологичных лимфоцитов при тех же условиях, однако без добавления Кон А. Спустя 48 ч пробирки, содержащие опытные и контрольные лимфоциты, центрифугировали, удаляли супернатант, клетки отмывали дважды свежей средой RPMI-1640 и соединяли в соотношении 1:1 с интактными, подвергнутыми криоконсервации аутологичными лимфоцитами, которые были получены у реципиента до пересадки и применения иммунодепрессивной терапии. Полученную таким образом взвесь клеток культивировали в среде RPMI-1640 с указанными выше добавками в присутствии 20 мкг/мл Кон А при 37 °С в течение 72 ч. Спустя 72 ч содержимое пробирок центрифугировали, из осадка делали мазки, фиксировали метанолом, красили азур-эозином и подсчитывали процент бластов на 300 клеток. Функциональную активность неспецифических Т-супрессоров выражали в процентах супрессии, которую вычисляли по формуле: $\text{супрессорный эффект} = \frac{(a-b)}{a} \times 100$, где a — процент лимфобластов в контроле; b — процент лимфобластов в опыте.

Определение функциональной активности Т-лимфоцитов хелперов. Лимфоциты периферической крови собак до пересадки им почки выделяли в градиенте плотности фиколл-урографина и дважды отмывали средой RPMI-1640. Отмытые лимфоциты делили поровну и смешивали раздельно с анти-Т и анти-В сыворотками из расчета 10^6 клеток: 1 мл сыворотки с комплементом (разведенная 1:4 сыворотка морской свинки; соотношение сыворотки и комплемента — 1:10), выдерживали в течение 2 ч в термостате при 37 °С, после чего полученные популяции Т- и В-клеток отмывали дважды средой RPMI-1640, смешивали с криопротекторным раствором и в аликвотах сохраняли при — 196 °С.

После пересадки почки $1-2 \times 10^6$ Т-лимфоцитов, полученных у собак-реципиентов описанным выше способом, смешивали с равным количеством интактных размороженных В-лимфоцитов и культивировали с 2 мкг/мл митогена лаконоса (ПВМ) в течение 72 ч при 37 °С, в культуральной среде, аналогичной для Т-супрессоров.

Параллельно в качестве контроля культивировали смесь размороженных Т- и В-лимфоцитов, взятых по $1-2 \times 10^6$. Спустя 72 ч осуществляли подсчет процента бластов. О функциональной активности Т-хелперов судили по изменению бластообразования в опыте по сравнению с контролем в присутствии равного количества Т-лимфоцитов.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что супрессивная активность Т-лимфоцитов интактных собак до пересадки почки в среднем составляла $58,0 \pm 4,4$ %. Следует отметить, что индивидуальная активность Т-супрессоров варьировала в достаточно широких пределах (от 34,6 до 70,6 %).

Результаты определения функциональной активности Т-лимфоцитов супрессоров и хелперов в динамике посттрансплантационного периода представлены на рис. 1, из которого видно, что максимум снижения супрессивной активности Т-лимфоцитов отмечался через трое суток после операции. В последующие двое суток функция Т-супрессоров практически не изменялась (с тенденцией к повышению), а затем достаточно резко начинала возрастать и к концу второй недели превышала исходные величины. Что касается активности Т-лимфоцитов хелперов, то до операции степень ее выраженности также отличалась широким диапазоном индивидуальных колебаний (от 38 до 56 %) и составляла в среднем $46,1 \pm 2,2$ %. Как видно из рис. 1, после аллотрансплантации почки, в противоположность Т-супрессорам, активность Т-хелперов с первых же дней возрастала с максимумом на пятые сутки. В последующие дни функция Т-хелперов постепенно снижалась, не достигая, однако, к исходу второй недели первоначальных величин, как это было показано для Т-супрессоров.

Таким образом, исследование трансплантационного периода временным нарастанием хелперов с конца первой недели начинается подвергать супрессоров. В принципе

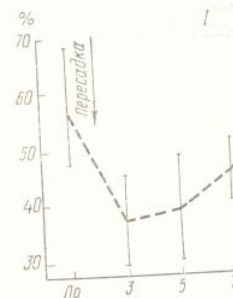


Рис. 1. Функциональная активность Т-супрессоров (I) и Т-хелперов (II) у интактных собак.

По вертикали: I — супрессия (%); по горизонтали: II — хелперы (%).

патогенезе реакции отторжения трансплантата. Иммунодепрессивная терапия следованиями показано, фильтрация почечного титра явлений выражена плантационная реакция почечного (начальной), пуща завершающего). Начиная развитием специфической клеточной вероятности, момент усугубления, которая проявляется гана. С этого момента этап, завершающий нач

Подобные результаты свинок интерстициальной почечной тубулярной Фрейнда. Авторы обнаруживают активность лимфоцитов. В этот же период времени неспецифических снижением противопочечного с 12 по 17 день.

Обнаруженная нами ющаяся до конца вторичный смысл. Можно иммунологической памяти антигена в организме иммунный ответ будет положение подтверждающие вторичного иммунных хелперов.

Таким образом, исследования показали, что в ближайшем пост-трансплантационном периоде происходит падение супрессорной с одновременным нарастанием хелперной активности Т-клеток. Затем, начиная с конца первой недели после пересадки, иммунная система реципиента начинает подвергаться возрастающему влиянию Т-лимфоцитов супрессоров. В принципе это не противоречит известным фактам о

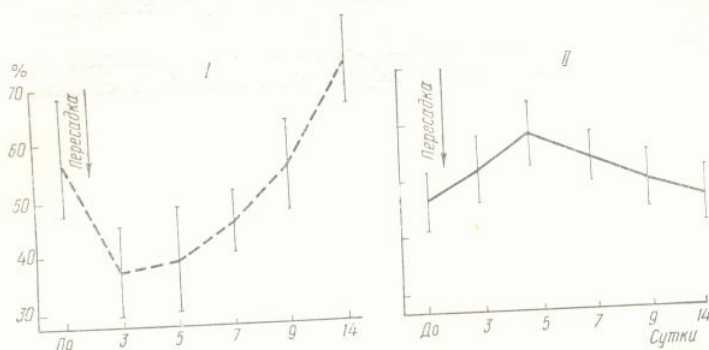


Рис. 1. Функциональная активность Т-лимфоцитов супрессоров (I) и хелперов (II) у интактных собак до и после пересадки аллогенной почки.

По вертикали: I — супрессорная активность (%), II — хелперная активность (%); по горизонтали — время (в сутках) после пересадки.

патогенезе реакции отторжения аллогенной почки без применения иммунодепрессивной терапии. Многочисленными морфологическими исследованиями показано, что именно в эти сроки лимфоцитарная инфильтрация почечного трансплантата сменяется лейкоцитарной с развитием явлений выраженного воспаления. Можно думать, что трансплантационная реакция отторжения состоит из двух этапов: специфического (начального, пускового) и неспецифического (воспалительного, завершающего). Начальный (специфический) этап обусловлен развитием специфической иммунной реакции, реализация которой осуществляется клеточным и гуморальным фактором иммунитета. По всей вероятности, момент усиления функции Т-супрессоров свидетельствует о том, что специфические иммунные факторы завершили свою «работу», которая проявляется в виде альтерации ткани пересаженного органа. С этого момента включается неспецифический, воспалительный этап, завершающий начатое «дело».

Подобные результаты получены [14] при индуцировании у морских свинок интерстициального нефрита путем иммунизации животных почечным тубулярным антигеном в смеси с полным стимулятором Фрейнда. Авторы обнаружили, что пик специфической противопочечной активности лимфоцитов регистрируется на 7—11 день после иммунизации. В этот же период отмечено усиление функциональной активности неспецифических Т-лимфоцитов супрессоров, что сопровождалось снижением противопочечной реактивности лимфоидных клеток в период с 12 по 17 день.

Обнаруженная нами повышенная активность Т-хелперов, сохраняющаяся до конца второй недели, по-видимому, также имеет биологический смысл. Можно думать, что этим клеткам присуща функция иммунологической памяти, и в случае повторного попадания гомологичного антигена в организм животного за счет их повышенной активности иммунный ответ будет реализован в более краткие сроки. Это предположение подтверждается работой [7], в которой показано, что развитие вторичного иммунного ответа происходит при участии Т-лимфоцитов хелперов.

Результаты исследования функциональной активности Т-лимфоцитов супрессоров и хелперов при использовании АЛГ представлены на рис. 2, из которого видно, что активность Т-супрессоров была существенно подавлена уже накануне пересадки, видимо, за счет предоперационного введения АЛГ. В последующем, вплоть до конца второй недели, функция Т-лимфоцитов супрессоров оставалась резко сниженной, и лишь на третьей неделе отмечалось ее усиление, которое не достигало, однако, исходных показателей.

Функциональная активность Т-лимфоцитов хелперов также оказалась пониженной к моменту пересадки почки. Это снижение хоть и

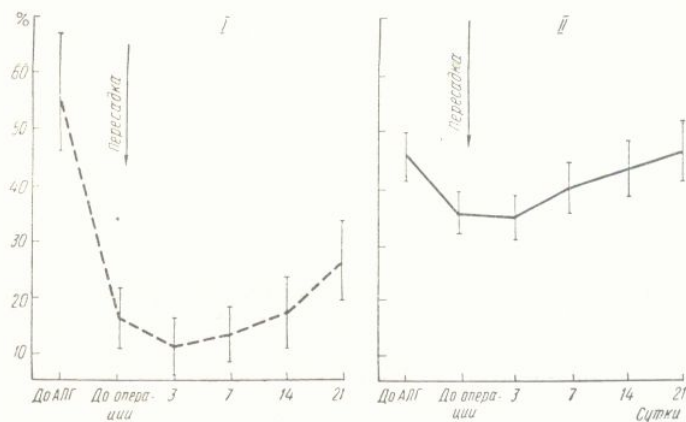


Рис. 2. Функциональная активность Т-лимфоцитов супрессоров (I) и хелперов (II) у собак до и после пересадки аллогенной почки на фоне АЛГ.

По горизонтали — сроки введения АЛГ до и после пересадки. Остальные обозначения см. рис. 1.

носило статистически достоверный характер, однако не было таким резким, как у клеток супрессоров. Более того, к концу первой недели проявлялась четкая тенденция к повышению активности Т-хелперов, которая достигала исходных величин между второй и третьей неделями после операции. Следует сказать, что сведения относительно возможного угнетающего влияния АЛС на функцию Т-супрессоров встречались и ранее [3—6, 12]. Между тем, в последние годы появились данные, согласно которым АЛГ может вызывать усиление функции Т-супрессоров [15]. Отметим также работы [17], в которой показан угнетающий эффект АТС на Т-клетки мышей, обладающие хелперной активностью.

Результаты исследования функциональной активности Т-лимфоцитов супрессоров и хелперов в динамике посттрансплантационного периода в условиях применения имурана и преднизолона представлены на рис. 3, из которого видно, что под влиянием имурана с преднизолоном, супрессорная активность Т-лимфоцитов, так же как и под влиянием АЛГ, резко снижалась уже в первые трое суток после пересадки. В последующие сроки функция Т-супрессоров продолжала оставаться на низких уровнях и лишь к концу третьей недели отмечалось ее незначительное повышение. Таким образом видно, что динамика функциональной активности Т-супрессоров под влиянием имурана и преднизолона весьма напоминала обнаруженную у собак при введении АЛГ.

Иные результаты были получены при изучении функции Т-лимфоцитов хелперов. Здесь, в противоположность данным, полученным при использовании АЛГ, оказалось, что активность Т-лимфоцитов хелперов с первых же суток после пересадок возрастала. Пик активности Т-хелперов регистрировался на пятые посттрансплантационные сутки

(разница с исходными данными отмечалась некоторое длительное плато на достов

В последнее время появ и нам, удалось показать р Т-супрессоров и хелперов. сопровождается выражением Т-лимфоцитов супрессоров

В то же время при из периферической крови здо

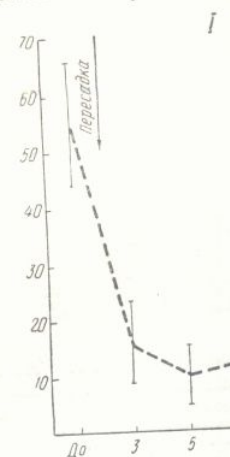


Рис. 3. Функциональная активность Т-лимфоцитов супрессоров (I) и хелперов (II) у собак под влиянием имурана и преднизолона.

По горизонтали — сроки введения АЛГ до и после пересадки. Остальные обозначения см. рис. 1.

ное введение метилпреднизолона функциональной активности Т-хелперов после однократного внутривенного введения 4 ч лимфоциты здоровых собак в культуре аутологичных клеток оказывали усиливающее действие.

В отношении имурана и преднизолона его неодинаковое влияние на функцию Т-хелперов. Так, сделан вывод о том, что преднизолон избирательно элиминирует Т-хелперы, в то время как метилпреднизолон стимулирует их функцию [8, 9].

Таким образом исследование показало, что преднизолон угнетает функцию Т-хелперов, использованных в эксперименте.

Степень угнетения функциональной активности Т-хелперов составляет весьма важную часть функциональной активности Т-хелперов.

Мы уже подчеркивали, что индивидуальная активность Т-супрессоров у собак имеет индивидуальный характер, зависимость от дозы пересадки. В зависимости от дозы пересадки показало, что у собак, пересаживавшихся 24 дней («долгожителем») функциональная активность Т-лимфоцитов была гораздо выше, чем у собак, пересаживавшихся 14 дней.

(разница с исходными данными статистически достоверна). В последующем отмечалось некоторое снижение функции Т-хелперов и переход в длительное плато на достоверно более высоких цифрах, чем в начале.

В последнее время появились работы, авторам которых, так же как и нам, удалось показать различное влияние стероидов на активность Т-супрессоров и хелперов. Так, обнаружено, что введение стероидов сопровождается выраженным снижением активности циркулирующих Т-лимфоцитов супрессоров [1, 10, 16].

В то же время при изучении хелперной активности Т-лимфоцитов периферической крови здоровых добровольцев, показано, что экзоген-

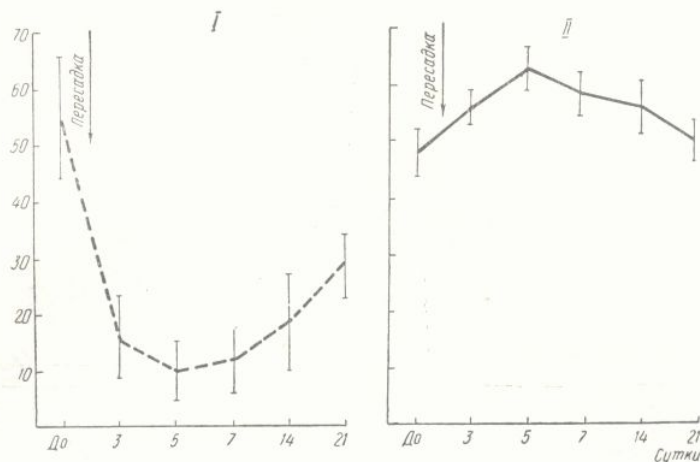


Рис. 3. Функциональная активность Т-лимфоцитов супрессоров (I) и хелперов (II) у собак до и после пересадки почки в условиях применения имурана с преднизолоном.

По горизонтали — сроки введения имурана и преднизолона до и после пересадки.

ное введение метилпреднизолона, по крайней мере, не снижает функциональной активности Т-хелперов. Более того, обнаружено [11], что после однократного внутривенного введения гидрокортизона уже через 4 ч лимфоциты здоровых людей теряли супрессорную активность и в культуре аутологичных лимфоцитов, стимулируемых митогеном лаконоса, оказывали усиливающее действие.

В отношении имурана также имеются данные, свидетельствующие о его неодинаковом влиянии на Т-лимфоциты супрессоры и хелперы. Так, сделан вывод о том, что азатиоприн в концентрации 1 и 10 мкг/мл избирательно элиминирует регуляторную субпопуляцию Т-клеток супрессоров, в то время как Т-хелперы остаются резистентными к его действию [8, 9].

Таким образом исследования показали, что АЛГ, имуран и преднизолон угнетают функцию Т-супрессоров. В то же время на функцию Т-хелперов использованные иммунодепрессанты действуют по-разному.

Степень угнетения функциональной активности Т-супрессоров представляется весьма важным фактором, способным повлиять на длительность функционирования аллогенной почки.

Мы уже подчеркивали, что исходная (предоперационная) активность Т-супрессоров у обследованных собак носила четко выраженный индивидуальный характер. Анализ выживаемости почечного аллотрансплантата в зависимости от исходного состояния активности Т-супрессоров показал, что у собак II и III групп (рис. 4), выживших более 24 дней («долгожители»), исходная супрессорная активность Т-лимфоцитов была гораздо выше, чем у тех животных, почечный аллотрансплантат у которых отторгся ранее 24-дневного срока.

Более того, из рисунков видно, что после применения иммунодепрессии активность Т-супрессоров у собак — «долгожителей» хотя и снижалась, однако на всем протяжении эксперимента была выше, чем у собак с небольшим сроком функционирования аллогенной почки.

Можно предположить, что высокая исходная активность Т-супрессоров, а также некоторая сохранность их функции после введения препаратов способствуют «ослаблению» выраженности иммунного ответа

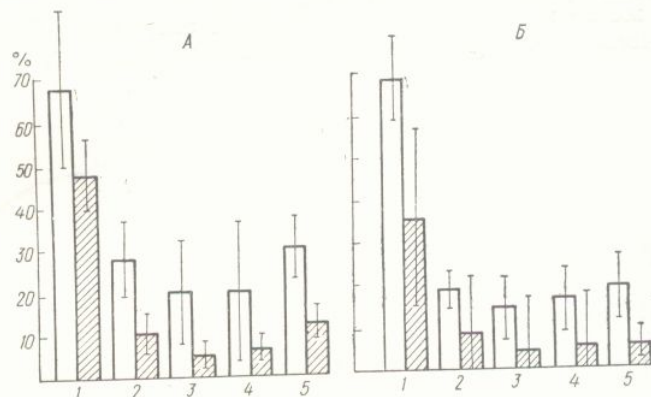


Рис. 4. Функциональная активность Т-лимфоцитов супрессоров у собак III (А) и II (Б) групп в зависимости от сроков функционирования аллогенной почки.
По вертикали: процент супрессии. Заштрихованные столбики реципиенты, у которых трансплантат отторгся в течение 24 дней после пересадки; белые столбики — реципиенты, у которых трансплантат функционировал более 24 дней.
По горизонтали: 1 — до пересадки; 2, 3, 4, 5 — соответственно через 3 сут, 1 нед, 2 нед, 3 нед после пересадки.

при развитии конфликта гистонесовместимости, что в конечном итоге проявляется в виде пролонгации выживаемости аллотрансплантата.

Обнаружено также, что длительное функционирование почечного аллотрансплантата у больных ассоциировалось с усиленной функцией Т-супрессоров [13, 18].

Поскольку хроническое отторжение реализуется в основном гуморальными антителами, можно предположить, что выраженное угнетение регулирующей функции Т-супрессоров создает предпосылки для «бесконтрольной» продукции антител, накопления их в трансплантате и развития хронического отторжения.

Проведенные опыты позволяют сделать вывод о необходимости разработки новых подходов к терапии реакции отторжения почечного аллотрансплантата, основанных на селективной супрессии или стимуляции отдельных субпопуляций лимфоидных клеток.

G. N. Drannik, G. I. Kogut, G. T. Glukhenkaya, T. S. Montag,
N. A. Kalinina, E. I. Litvishchenko

FUNCTIONAL ACTIVITY OF SUPPRESSOR AND HELPER T-LYMPHOCYTES IN THE EXPERIMENTAL RENAL ALLOTRANSPLANTATION

Suppressor and helper T-lymphocytes were studied for their functional activity during renal transplantation in dogs without immunosuppression and with application of antilymphocyte globulin (ALG) and prednisolone with imuran. During the first posttransplantative week in intact dogs the activity of suppressor T-cells decreased and that of helper cells increased. By the end of the first week the activity of T-suppressors increased and that of T-helpers gradually decreased. When ALG was used, the activity of both cellular populations was significantly suppressed before transplantation (the preparation was introduced before operation). After the operation the activity of T-suppressors remained sharply decreased, and that of T-helpers increased to the initial level. Imuran with prednisolone influenced T-suppressors the same way as ALG did. The function of T-helpers, on the contrary, increased under the effect of these preparations.

1. Гюллинг Э. В., Мельников О. Отменяемое презинилоном. — Б с. 316—318.
2. Лаврик С. С., Когут Г. И., Гал смертного костного мозга по а с. 79—82.
3. Baker P. I., Barth R. F., Stashak to type III pneumococcal polys J. Immunol., 1970, 104, N 4, p. 1
4. Baker P. I., Stashak P. W., An response to type III pneumoco suppressor cells. — J. Immunol.
5. Barth R. F., Singla O., Liu C. mococcus after treatment with N 9, p. 1307—1312.
6. Barthold D. R., Stashak P. W of antithymocyte (ATS) seru type III pneumococcal polysac
7. van Bochner H. V. Separatic lymphocyte reaction. — Immun
8. Dimitriu A., Fauci A. S. Acti of azathioprine on B-lymphocy tion. — J. Immunol., 1978, 121
9. Dimitriu A., Fauci A. S. Diffi to azathioprine. — Transplant. P
10. Haynes B. F., Fauci A. S. N pulations. IV. Effect of in induced suppressor cells in
11. Haynes B. F., Katz P., Fauc subpopulations. V. Effect o function of naturally occu Cell. Immunol., 1979, 44, N
12. Hopkins W. I. Anti-thymoc same antigenic determinant
13. Liburd E. M., Pazderka V. cells and reduced CML, ir Proc., 1978, 10, N 3, p. 557
14. Nelson E. G., Phillips M. phocyte systems in neph immune response. — J. Imm
15. Rieger M., Hilgert, Kristo in antilymphocyte serum i 1979, 25, N 4, p. 220—230
16. Saxon A., Stevens R. H., bit human suppressor T-ly in vitro immunoglobulin
17. Tamura S. J., Ogashira I and helper-cell activity in 28, N 5-6, p. 279—283.
18. Thomas I. M., Thomas I ness after successful rei Proc., 1979, 11, N 2, p. 1

Киевский институт урологии
Киевский институт гематол

Список литературы

1. Гюллинг Э. В., Мельников О. Ф. Супрессорное действие аутологических тимоцитов, отменяемое презинилоном.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1978, № 3, с. 316—318.
2. Лаврик С. С., Козут Г. И., Глухенькая Г. Т., Климентьева Р. А. Типирование по-смертного костного мозга по антигенам системы HLA.— Врачеб. дело, 1979, № 10, с. 79—82.
3. Baker P. I., Barth R. F., Stashak P. W. *et al.* Enhancement of the antibody response to type III pneumococcal polysaccharide in mice treated with antilymphocyte serum.— J. Immunol., 1970, 104, N 4, p. 1313—1320.
4. Baker P. I., Stashak P. W., Amsbaugh D. F., Prescott B. Regulation of the antibody response to type III pneumococcal polysaccharide. II Mode of action of thymicderivate suppressor cells.— J. Immunol., 1974, 112, N 2, p. 404—412.
5. Barth R. F., Singla O., Liu C. Suppressor T-cells and host resistance to type III pneumococcus after treatment with antilymphocyte serum.— Infect. Immunity, 1975, 126, N 9, p. 1307—1312.
6. Barthold D. R., Stashak P. W., Amslaugh D. F. *et al.* Strain difference in the ability of antithymocyte (ATS) serum to enhance the antibody response of inbred mice to type III pneumococcal polysaccharide.— Cell. Immunol., 1973, 6, № 2, p. 310—325.
7. van Bochner H. V. Separation of T and B lymphocytes and their role in the mixed lymphocyte reaction.— Immunology, 1974, 112, N 1, p. 70—76.
8. Dimitriu A., Fauci A. S. Activation of human B-lymphocytes. XI Differential effects of azathioprine on B-lymphocytes and lymphocyte subpopulation regulating B-cell function.— J. Immunol., 1978, 121, N 6, p. 2335—2339.
9. Dimitriu A., Fauci A. S. Differential sensitivity of human lymphocyte subpopulations to azathioprine.— Transplant. Proc., 1979, 11, N 1, p. 878—881.
10. Haynes B. F., Fauci A. S. Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. IV. Effect of *in vitro* hydrocortison on naturally occurring and mitogen-induced suppressor cells in man.— Cell. Immunol., 1979, 44, N 1, p. 157—168.
11. Haynes B. F., Katz P., Fauci A. S. Mechanism of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. V. Effect of *in vivo* hydrocortison on the circulatory kinetics and function of naturally occurring and mitogen-induced suppressor cells in man.— Cell. Immunol., 1979, 44, N 1, p. 169—178.
12. Hopkins W. I. Anti-thymocyte serum may enhance or suppress the response to the same antigenic determinant.— Immunology, 1975, 29, N 4, p. 867—874.
13. Liburd E. M., Pazderka V., Kovithavongs T., Dossetor I. B. Evidence for suppressor cells and reduced CML, induction by the donor in transplant patients.— Transplant. Proc., 1978, 10, N 3, p. 557—561.
14. Nelson E. G., Phillips M. S. Cell-mediated immunity in interstitial nephritis. I. T-lymphocyte systems in nephritic guinea pigs: the natural history and diversity of the immune response.— J. Immunol., 1979, 123, N 5, p. 2373—2380.
15. Rieger M., Hilgert., Kristofova H., Vlachov K. Induction of suppressor cell mechanism in antilymphocyte serum induced skin allograft tolerance in mice.— Folia. biol. CSSR, 1979, 25, N 4, p. 220—230.
16. Saxon A., Stevens R. H., Raner C. J. *et al.* Glucocorticoids administered *in vivo* inhibit human suppressor T-lymphocyte function and diminish B-lymphocyte responsiveness *in vitro* immunoglobulin synthesis.— J. Clin. invest., 1978, 1, N 4, p. 922—930.
17. Tamura S. J., Ogashira I. Effect of antithymocyte serum on developed hypersensitivity and helper-cell activity induced in the same mice.— Jap. J. Med. Sci. and Biol., 1975, 28, N 5-6, p. 279—283.
18. Thomas I. M., Thomas F. T., Hoffman S. *et al.* Donor-specific CML hyporesponsiveness after successful renal transplantation: studies on the mechanism.— Transplant. Proc., 1979, 11, N 2, p. 1258—1259.

Киевский институт урологии;
Киевский институт гематологии и переливания крови

Поступила в редакцию
19.IX 1981 г.