

Ф.В. Фільчаков, Т.М. Селезньова

Механізми інгібування ендокринної функції тимуса за умов росту пухлин

Експерименти выполнены на модели внутриорганного роста карциномы Герена (КГ) в селезенке нелинейных крыс. Показано, что на этапе приживления трансплантата (7-е сутки) в крови на фоне статистически достоверного повышения уровня ингибитора тимического сывороточного фактора (ТСФ) наблюдается резкое снижение титра тимической сывороточной активности (ТСА). В период прогрессирующего опухолевого роста, начиная с 10-х суток уровень ТСА в циркуляции несколько повышается, но остается сниженным по сравнению с таковым до перевивки КГ. Следовые количества ингибитора ТСФ обнаруживаются только на 18-е и 25-е сутки опухолевого роста. Изучение природы этих веществ позволило обнаружить аналогичные активности в низкомолекулярных экстрактах лимфоцитов (НЭЛ). Установлено, что в НЭЛ, полученных из клеток селезенки и тимуса интактных крыс содержатся ТСА и ингибитор ТСФ в соотношении 1:1, которые имеют Т-клеточное происхождение. Продукция ТСА и ингибитора ТСФ свойственна больше незрелым кортизончувствительным Т-лимфоцитам. Анти-ТСФ сыворотка в системе in vitro полностью нейтрализует ТСА в крови и экстракте тимоцитов, но не влияет на содержание ТСА в НЭЛ селезенки и уровень ингибитора ТСФ во всех изученных образцах. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли ингибитора ТСФ в патогенезе опухолевой прогрессии.

ВСТУП

Тимус являє собою цитоендокринний орган, що забезпечує дозрівання кістково-мозкових клітин-попередників і диференціювання антиген-специфічних Т-лімфоцитів, сприяючи їхній міграції та заселенню периферичних лімфоїдних органів. Ці процеси регулюються гормонами тимуса [4]. Основним з них є тимічний сироватковий фактор (ТСФ або тимулін), що бере участь у дозріванні та диференціації Т-лімфоцитів у тимусі та за його межами [12]. Різні патологічні процеси і стани супроводжуються порушенням цього гормонального контролю, пов'язаного з прогресуючим зменшенням маси тимуса та пригніченням його ендокринної функції, що реєструють у біологічному тесті на

підставі визначення рівня тимічної сироваткової активності (ТСА) [8,12,13]. У зв'язку з цим була висловлена думка, що пригнічення ендокринної функції тимуса є одним із складових загального адаптаційного синдрому і розвивається при підвищенні активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи [4]. З іншого боку, на тлі зниження вмісту ТСФ у циркуляції часто реєструється поява низькомолекулярного інгібітора(ів), здатного пригнічувати біологічну активність цього гормону in vitro [7, 9, 17, 18, 20]. У разі пухлинного росту порушення ендокринної функції тимуса досить добре вивчені як в експерименті, так і в клініці [1 – 3,14,15]. Ці зміни проявляються в зниженні титру ТСФ а в, окремих випадках, у появі в крові інгібітора ТСФ [14,15]. Однак меха-

нізми згаданих порушень у патогенезі пухлинної прогресії залишаються мало дослідженими.

Очевидно, для оцінки ролі тимуса у виникненні і розвитку пухлин недостатньо однієї тільки реєстрації пригнічення його ендокринної функції. Певно, особливості результатів, отриманих на різних моделях пухлинного росту можуть визначатись умовами експериментальної системи.

У цьому сенсі, запропонована нами модель росту пухлини в паренхімі селезінки вимагає деяких уточнень, пов'язаних з локалізацією процесу (у лімфоїдному органі), у тому числі, з унікальними особливостями селезінки, у якій рідко порівняно з іншими органами виникають первинні та вторинні злоякісні новоутворювання. Раніше було показано, що разом із секрецією речовин, подібних до ТСА, лімфоїдні клітини можуть продукувати і їхні інгібітори [11], тому важливим є вивчення вмісту ТСА у динаміці росту пухлин. З огляду на те, що за фізіологічних умов ТСА, ймовірно, складається з власне активності гормонів тимуса і речовин, синтез яких вони індукують [6], стає очевидним, що ці процеси можуть мати пряме відношення до даної моделі пухлинного росту. Мета нашого дослідження – визначити роль інгібітора ТСФ у патогенезі порушень ендокринної функції тимуса при внутрішньоорганному рості карциноми Герена (КГ) у селезінці щурів.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на 80 безпородних щурах-самцях масою 110 ± 10 г (розведення віварію Інституту онкології АМН України). Як експериментальну модель пухлинного росту використовували внутрішньоорганну трансплантація КГ у паренхіму селезінки. Для цього, під ефірним наркозом після відповідної обробки шкіри

робили верхню лапаротомію, потім селезінку видаляли. У середній частині органа (місце його максимальної товщини) браншою очного пінцета проколювали тканину селезінки на глибину 2 – 3 мм, канал розширювали у нього за допомогою цього самого пінцета занурювали фрагмент пухлинної тканини об'ємом 1 – 1,5 мм³. Тварин декапітували під ефірним наркозом на 7, 10, 14, 18, 22 і 25-ту добу росту пухлини. На кожен термін дослідження брали не менше ніж 5 тварин. Контролем були псевдооперовані щури, взяті в експеримент на 3-ту і 7-ту добу після операції. Низькомолекулярний екстракт лімфоцитів (НЕЛ) одержували в такий спосіб: клітини тимуса та селезінки виділяли механічною дезінтеграцією органа і лізису еритроцитів 0,83 %-м розчином хлористого амонію за звичайною методикою. Як середовище використовували забуферений фізіологічний розчин (рН 7,4). Після дворазового відмивання в ньому за допомогою центрифугування (200 g, 10 хв), осад клітин ресуспензували в об'ємі забуференого фізіологічного розчину. Отримані від кожної тварини клітини заморожували при -20°C . Для руйнування клітин робили п'ятиразове заморожування – розморожування при -20 і $+37^{\circ}\text{C}$ відповідно. Деполімеризацію всієї позаклітинної ДНК здійснювали панкреатичною ДНКазою (1 мг/мл) при 37°C протягом 30 хв при наявності іонів магнію. Потім усі зразки центрифугували при 5000 g упродовж 20 хв і ультрафільтрували крізь мембрану Centriflo CF-25 ("Amicon", США). Т- і В-популяції клітин селезінки розділяли на найлоновій ваті ("Fenwal.Lab.", США) [5]. Для вивчення ефектів гідрокортизону його одноразово вводили щурам внутрішньом'язово (150 мкг/г). Через 72 год одержували клітини тимуса та селезінки за загальноприйнятою методикою. Рівень ТСА в ультрафільтрованій через мембрану Centriflo CF-50 сироватці крові визначали в тесті

Wach і співавт. [10]. Активність інгібітора ТСФ у сироватці крові визначали згідно з методом Wach і Beaurain [13] у нашій модифікації [7]. Для цього змішували рівні об'єми ультрафільтрованої сироватки крові (або НЕЛ) з 100 нг розчину синтетичного тимуліну ("Sigma", США). Суміш інкубували протягом 10 хв при 37°C, після чого визначали рівень ТСА [13]. Кролячу антисироватку до синтетичного тимуліну одержували після щотижневої внутрішньошкірної імунізації тварин (9 ін'єкцій) по 1,0 мл кон'югата. Кон'югат синтетичного ТСФ з бичачим сироватковим альбуміном (БСА) ("Sigma", США) одержували змішуванням 30 моль БСА і 1 моль ТСФ з 0,2%-м розчином глутарового альдегіду (рН 7,3). Використовували в перших двох ін'єкціях по 450 мкг кон'югата з рівним об'ємом повного ад'юванта Фрейнда і при наступних ін'єкціях по 210 мкг кон'югата в рівному об'ємі неповного ад'юванта Фрейнда [19]. Специфічність анти-ТСФ-сироватки визначали *in vitro*: 100 мкл антисироватки в різних розведеннях (у середовищі 199) інкубували з синтетичним ТСФ (100 нг) протягом 1 год при 37°C.

Суміш фільтрували крізь мембрану Centriflo CF-50. Активність ТСФ в ультрафільтраті визначали в тесті Wach і співавт. [10,16]. Статистичну обробку результатів проводили за критерієм *t* Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення в крові рівня ТСА в динаміці росту КГ у селезінці наведено на рис.1. Як видно, у період приживлення транспланта в тканині селезінки (до 7-ї доби) спостерігається різке зниження титру ТСА в циркуляції ($P < 0,001$). Надалі, починаючи з 10-ї доби рівень ТСА трохи підвищується, але залишається зниженим порівняно з таким до трансплантації КГ ($P < 0,05$). Такий рівень ТСА зберігається протягом усього періоду активного росту пухлини (до 22-ї доби) і різко знижується у фазі генералізації пухлинного процесу (на 25-ту добу; $P < 0,05$). Очевидно, різке зниження рівня ТСА в циркуляції на 7-му добу росту КГ є пухлиноіндукованим процесом, оскільки у псевдооперованих тварин (в ці терміни) спостерігається нормальний рівень ТСА ($-\log_2$ титру $7,50 \pm 0,28$).

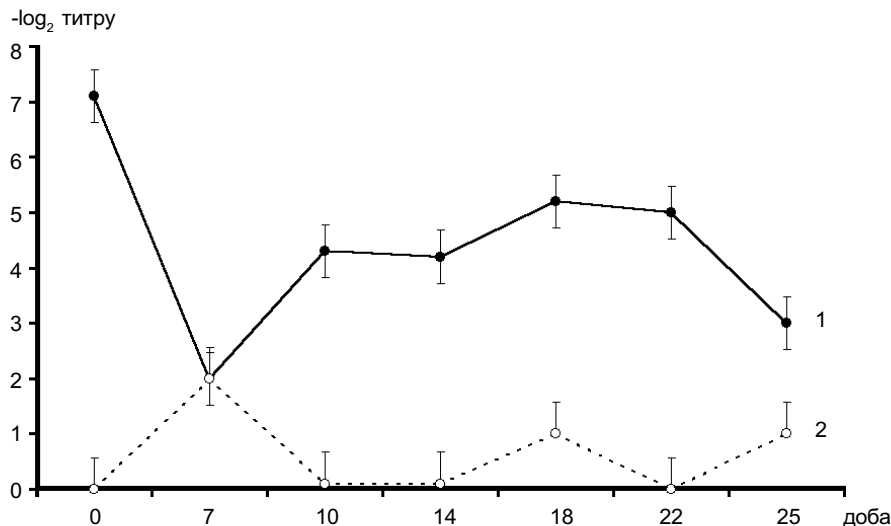


Рис.1. Зміни рівня тимічної сироваткової активності (1) та вмісту інгібітора тимічного сироваткового фактора (2) в динаміці росту карциноми Герена у селезінці щурів

Для пояснення такої незвичайної динаміки рівня ТСА в циркуляції було вивчено активність інгібітора ТСФ у ці ж терміни в крові тварин-пухлиноносіїв (див. рис.1). З'ясувалося, що в сироватці крові інтактних тварин інгібітор ТСФ не визначається. Його відсутність зафіксовано в сироватці псевдооперованих тварин на 7-му добу після операції. Водночас в цей період росту КГ у селезінці виявлено статистично достовірне підвищення вмісту інгібітора ТСФ у циркуляції, що збігається в часі з різким зниженням рівня ТСА. Надалі слідові кількості інгібітора ТСФ виявляються на 18-ту і 25-ту добу пухлинного росту.

Отже, свій внесок у зниження рівня ТСА інгібітор ТСФ, очевидно, робить тільки на етапі приживлення трансплантата. У період прогресивного пухлинного росту динаміка вмісту інгібітора ТСФ не дозволяє однозначно визначити його роль у патогенезі пригнічення ендокринної функції тимуса. Це потребує додаткового уточнення, наприклад для визначення клітинного джерела цього інгібітора. Для цього в динаміці росту КГ із неуразеної пух-

линним процесом частини селезінки виділяли лімфоцити і готували низькомолекулярні екстракти.

Результати визначення рівня ТСА та вмісту інгібітора ТСФ у цих екстрактах представлено на рис. 2. Як видно, у процесі росту КГ у зразках НЕЛ селезінки щурів простежується чітка тенденція до зниження рівня ТСА і підвищення вмісту інгібітора ТСФ. Так, у зразку НЕЛ, отриманому на 7-му добу, інгібітор ТСФ не визначається, а рівень ТСА збігається з таким в екстракті лімфоцитів селезінки псевдооперованих тварин. Разом з тим в екстракті лімфоцитів селезінки псевдооперованих щурів вміст інгібітора ТСФ такий самий, як і в НЕЛ селезінки інтактних щурів. Це може свідчити про вплив пухлинного процесу на зникнення інгібуючої активності в НЕЛ, отриманому з клітин селезінки на етапі приживлення трансплантата. На 10-ту добу росту пухлини в зразках НЕЛ виявляється інгібітор ТСФ у меншому титрі, ніж у інтактних щурів. У період прогресивного пухлинного росту (з 14-ї по 22-гу добу) його рівень не відрізняється від такого у інтактних тварин

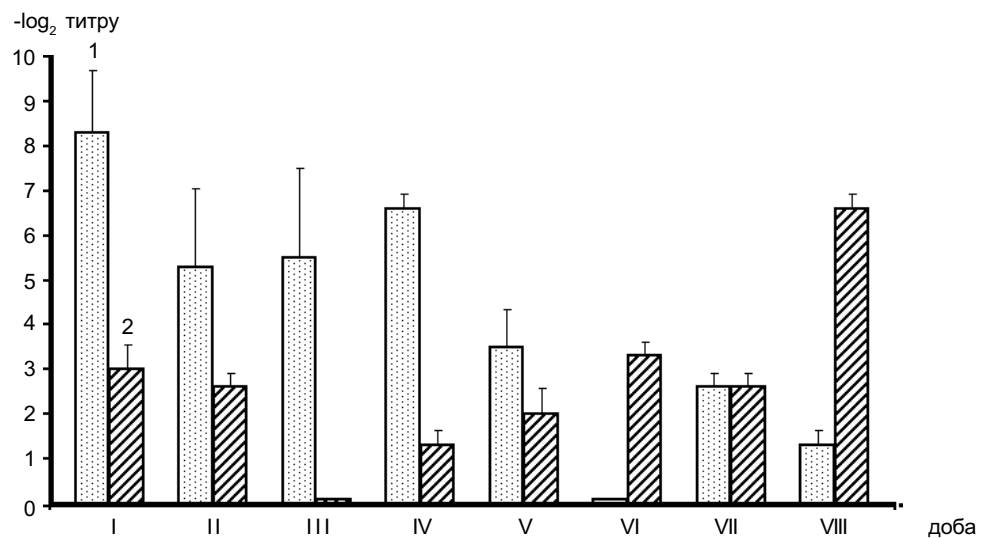


Рис.2. Зміни рівня тимічної сироваткової активності (1) та вмісту інгібітора тимічного сироваткового фактора (2) у зразках низькомолекулярного екстракту лімфоцитів, отриманих з клітин селезінки: I – інтактні, II – псевдооперовані, III – VIII – дослідні тварини в динаміці росту карциноми Герена на 7, 10, 14, 18, 22 і 25-ту добу відповідно

($P > 0,05$). У цей період, починаючи з 14-ї доби в екстрактах лімфоцитів прогресивно знижується рівень ТСА і на 25-ту добу росту КГ у НЕЛ визначається його слідова кількість ($P < 0,05$). Навпаки, НЕЛ, отриманий у ці терміни експресує максимальний вміст інгібітора ТСФ, що перевищує його рівень у інтактних тварин ($P < 0,01$).

Порівняння цих результатів з динамікою рівня ТСА і вмісту інгібітора ТСФ у периферичній крові тварин-пухлиноносіїв дозволяє зробити висновок, що зникнення інгібітора ТСФ у зразках НЕЛ, отриманих на 7-му добу росту КГ у селезінці, корелює з його появою у високому титрі в крові. Однак наявність інгібітора ТСФ у сироватці тварин-пухлиноносіїв у наступний термін не може бути зумовленою його зникненням з НЕЛ. З іншого боку, зміна співвідношення рівня ТСА та вмісту інгібітора ТСФ (в екстрактах лімфоцитів), на користь останнього, у період прогресивного пухлинного росту, особливо на стадії генералізації процесу, може спричинити появу інгібітора ТСФ у сироватці крові. Не виключено, що природа інгібітора ТСФ у сироватці та у зразках НЕЛ різна, що потребує додаткового вивчення цього питання.

Можна припустити, що субпопуляційна перебудова в Т-клітинному складі селезінки в процесі пухлинного росту якимось чином пов'язана з впливом ТСФ. Відомо, що останній у ланцюгу гормональних факторів, які діють у середині тимуса на Т-клітини-попередники, завершує цей етап їх диференціації [4]. Цей вплив не обмежується тимусом, а поширюється за його межі на Т-лімфоцити периферичних лімфоїдних утворень. Зокрема, ТСФ бере участь у генерації цитотоксичних Т-лімфоцитів [4].

Виявлення інгібітора ТСФ в екстрактах лімфоцитів селезінки дає змогу припустити, що за фізіологічних умов Т-лімфоцити можуть регулювати активність ТСФ у мікрооточенні периферичних лімфоїдних органів, тим самим впливаючи на диференціювання клітин-ефекторів з цитотоксичними функціями. Однак ще невідомо чи всі Т-лімфоцити, чи їх окрема субпопуляція відповідальні за продукцію інгібітора ТСФ. Тому в наступній серії експериментів були отримані зразки НЕЛ від інтактних щурів і вивчені їхні властивості (рис.3).

Як видно, у зразках НЕЛ, отриманих з клітин селезінки інтактних щурів, виявлені як ТСА, так і інгібітор ТСФ у співвідношенні 3 : 1. Для встановлення при-

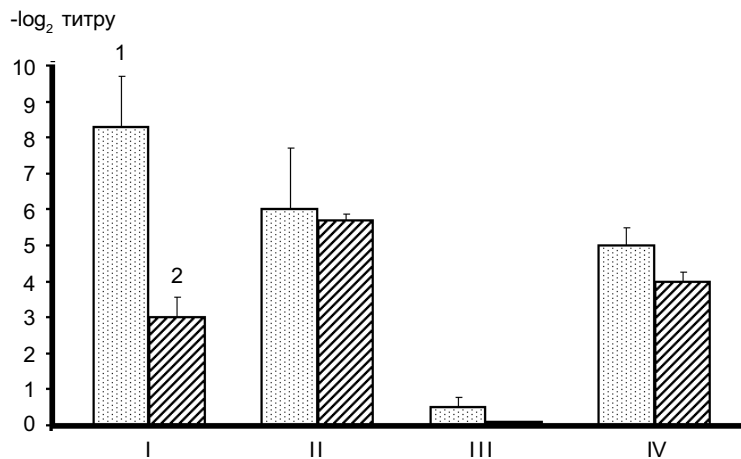


Рис.3. Рівень тимічної сироваткової активності (1) та вмісту інгібітора тимічного сироваткового фактора (2) у зразках низькомолекулярного екстракту лімфоцитів, отриманих з лімфоїдних органів інтактних щурів: I – клітини селезінки, II – Т-лімфоцити селезінки, III – В-лімфоцити селезінки, IV – тимоцити

роди цих видів активності клітини селезінки розділили на найлоновій ваті на фракції, котрі прилипають до неї (В-лімфоцити і макрофаги) і, що не прилипають (Т-лімфоцити). Виявилося, що обидва види активності утримуються в зразках НЕЛ, отриманих із фракції клітин, що не прилипають, але в співвідношенні 1 : 1. Причому, вміст інгібітора ТСФ у цих зразках перевищує такий у НЕЛ із загальної популяції клітин селезінки ($P < 0,05$). Отже, НЕЛ селезінки інтактних щурів містить обидва види активності, що мають Т-клітинне походження.

Логічно було припустити, що екстракти тимоцитів також повинні містити подібні речовини. Для перевірки цього припущення були отримані НЕЛ із клітин тимуса інтактних щурів. Ці екстракти мали властивості аналогічні таким Т-лімфоцитів селезінки (див.рис.3). Крім того, вивчення властивостей НЕЛ, отриманих після введення інтактним щурами гідрокортизону дозволило встановити, що кортизонрезистентні тимоцити, котрі представлені зрілими лімфоцитами медулярної зони тимуса, не містять інгібітор ТСФ, а рівень ТСА в їхніх екстрактах має низьке значення ($-\log_2$ титру $1,3 \pm 0,2$) порівняно з його вмістом у загальному екстракті тимоцитів ($P < 0,01$).

Аналогічну закономірність виявлено при дослідженні екстрактів, отриманих з кортизонрезистентних лімфоцитів селезінки (інгібітор ТСФ не виявлений; $-\log_2$ титру ТСА $2,3 \pm 0,2$; $P < 0,001$). Навпаки, у крові цих тварин з'являється інгібітор ТСФ ($-\log_2$ титру $2,3 \pm 0,4$), а рівень ТСА знижується ($-\log_2$ титру $1,3 \pm 0,2$; $P < 0,001$). Ці результати свідчать, що кортизончутлива субпопуляція Т-лімфоцитів відповідає за продукцію речовин з характерними властивостями ТСА та інгібітора ТСФ.

Робити висновок про природу цих речовин у крові та екстрактах лімфоцитів можна також на підставі даних про вплив

анти-ТСФ сироватки на результати тестування активності. Так, обробка анти-тілами *in vitro* призводить до повної блокади ТСА в зразках крові інтактних тварин (до обробки $-\log_2$ титру 6,0; після – 0) і в екстракті тимуса (до обробки $-\log_2$ титру 5,0; після – 0). Однак ТСА в НЕЛ селезінки не чутлива до дії антитіл проти ТСФ (до обробки $-\log_2$ титру 9,0; після – 8,0). Вміст інгібітора ТСФ у всіх вивчених зразках сироватки, НЕЛ тимуса і селезінки не змінювався після обробки анти-ТСФ сироваткою. Очевидно, виявлений у даній експериментальній системі інгібітор ТСФ не може бути неактивним аналогом ТСФ.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що за фізіологічних умов у щурів істинний гормон тимуса – ТСФ наявний у крові і в екстрактах кортикальних тимоцитів, але не в екстрактах зрілих Т-лімфоцитів. Низькомолекулярний екстракт Т-лімфоцитів селезінки здорових щурів може містити раніше описані речовини з тимозинподібною активністю [6], котрі, як і ТСФ індукують експресію Thy-антигена на поверхні лімфоцитів селезінки дорослих мишей після тимектомії.

Виявлене в процесі прогресії пухлини зниження рівня ТСА і підвищення вмісту інгібітора ТСФ в екстрактах лімфоцитів селезінки, може свідчити про субпопуляційну перебудову в самому органі, що проявляється нагромадженням незрілих Т-лімфоцитів, підвищенням вмісту інгібітора ТСФ в екстрактах. Разом з тим ці клітини, на відміну від зрілих Т-лімфоцитів інтактних щурів не здатні продукувати ТСА. Подальші дослідження дозволять уточнити значення описаних порушень у патогенезі пухлинної прогресії.

ВИСНОВКИ

1. Внутрішньоорганний ріст КГ у паренхімі селезінки супроводжується пригні-

ченням ендокринної функції тимуса, що визначається зниженням у циркуляції рівня ТСА і підвищення вмісту інгібітора ТСФ, який має Т-клітинне походження.

2. Речовини з характерними особливостями ТСА та інгібітора ТСФ продукуються субпопуляцією кортизончутливих Т-лімфоцитів і виявляються в їх низькомолекулярних екстрактах.

3. У динаміці пухлинного росту в НЕЛ знижується вміст речовин, подібних до ТСА, та збільшується вміст інгібітора ТСФ, що свідчить про накопичення незрілих Т-лімфоцитів у селезінці.

F.V. Filchakov, T.N. Selezneva

MECHANISMS OF INHIBITING THYMIC SERUM ACTIVITY AT TUMOR GROWTH

The experiments were conducted on a model of intraorganic growth of Geron carcinoma (GC) in spleen of non-linear mice. It has been shown that titer of thymic serum activity (TSA) decreased sharply in the blood at a stage of settling transplants down (7th day), while the level of an inhibitor for thymic serum factor (FTS) increased in a statistically significant way. At progressive tumor growth, the level of TSA in the circulation raised a little on the 10th day but it was still reduced in comparison with that before inoculation of GC. Traces of the inhibitor for FTS were detected only in 18 and 25 days of tumor growth. We have found resemblance between these substances and those in low-molecular extracts of lymphocytes (LEL). The LEL from cells of the spleen and the thymus of intact rats contained TSA and FTS inhibitor, both of T-cell origin, in ratio 1:1. Production of TCA and the FTS inhibitor was peculiar to immature cortisone-sensitive T-lymphocytes. Anti-FTS serum in vitro completely neutralized TSA in both the blood and an extract of thymocytes but it effected neither the contents of TSA in the LEL of the spleen nor the level of FTS inhibitor in all the samples investigated. The data received testify to an important role of FTS inhibitor in the pathogenesis of tumor progression.

Institute of Oncology AMS of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Гриневич Ю.А., Никольский И.С., Титоренко Л.А., Селезнева Т.Н. Содержание тимического сывороточного фактора и чувствительность лимфоцитов периферической крови к тимостимулину и теофиллину при предраковых заболеваниях и раке молочной железы // Иммунология. – 1982. – №5. – С. 48 – 51.
- Гриневич Ю.А., Бебешко В.Г., Никольский И.С. и др. Эндокринная функция тимуса и некоторые маркерные характеристики лимфоцитов периферической крови при лимфопролиферативных заболеваниях у детей // Педиатрия. – 1985. – №8. – С.35 – 37.
- Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я., Селезнева Т.Н. и др. Тимическая сывороточная активность у больных раком желудка и пищевода и ее изменения под влиянием комбинированного лечения с включением иммунотерапии // Клиническая хирургия. – 1988. – №5. – С.19 – 22.
- Иммунобиология гормонов тимуса / Под ред. Ю.А.Гриневича, В.Ф.Чеботарева. – К.: Здоров'я, 1989. – 152 с.
- Методы исследований в иммунологии / Под ред. И. Лефковитса, Б. Пернуса. – М.: Мир, 1981. – 485 с.
- Никольский И.С., Селезнева Т.Н., Замотаева Г.А. и др. О продукции веществ с тимозинподобной активностью В- и Т-лимфоцитами // Журн. гигиены эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. – 1990. – 34, № 3. – С. 341 – 347.
- Терновой К.С., Селезнева Т.Н., Ермакова В.М. Ингибирование тимической сывороточной активности доноров сыворотками больных системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и тимэктомизированных мышей // Докл. АН УССР. Сер.Б. – 1988. – №10. – С.78 – 80.
- Терновой К.С., Ермакова В.М., Селезнева Т.Н. Возможности и перспективы многопараметрового иммунологического обследования в диагностике и прогнозе ревматоидного артрита // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1989. – №3. – С.45 – 48.
- Терновой К.С., Ермакова В.М., Селезнева Т.Н. Природа ингибиторов тимической сывороточной активности // Докл. АН УССР. Сер.Б. – 1990. – №3. – С.81 – 84.
- Bach J.F., Dardenne M. Studies on thymus products II. Demonstration and characterization of circulating Thymic hormone // Immunology. – 1973. – 25. – P. 353 – 362.
- Bach J.F., Dardenne M., Pleau J.M., Bach M.A. Isolation, biochemical characteristics, and biological activity of a circulating Thymic hormone in the mouse and in the human // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1975. – 249. – P. 186 – 210.
- Bach J.-F., Bach M.A., Blanot D., Bricas E., Charreire J. Dardenne M., Fournier C., Pleau J.-M. Thymic serum factor (FTS) // Bull. l'Institut Pasteur. – 1978. – 76. – P.325 – 398.
- Bach M.A., Beaurain G. Respective influence of extrinsic and intrinsic factors on the age-related decrease of Thymic secretion // J.Immunol. – 1979. – 122. – P. 2505 – 2507.
- Consolini R., Oti B., Cini P. et al. Circulating Thymic hormone activity in young cancer patients // Clin. and Exp.Immunol. – 1986. – 66. – P. 173 – 180.
- Consolini R., Legitimo A., Giorgianni A., Putti M.C. Thymic Dysfunction in Childhood T-Acute Lymphoblastic Leukemia – A Possible Linkage with a Primary Thymus Involvement // Haematologica. – 1992. – 77. – P. 243 – 247.
- Dardenne M., Pleau J.M., Savino W., Bach J.F. Mono-

- clonal antibody against the serum thymic factor (FTS) // Immunology Letters. – 1982. – **4**. – P. 79 – 83.
17. Dardenne M., Savino W., Duval D. et al. Thymic hormone-containing cells. VII Adrenals and gonads control in vivo secretion of thymulin and its plasmatic inhibitor // J. Immunol. – 1986. – **136**, №4. – P. 1303 – 1308.
18. Fabris N., Mocchegiani E., Amadio L. et al. Thymic hormone efficiency in normal aging and Down's syndrome there a primary failure of the thymus // Lancet. – 1984. – 1, № 8384. – P. 983 – 986.
19. Ohga K., Incefy G., Wang C.Y., Good R.A. Generation of monoclonal antibody against facteur thymique serique (FTS) // Clin. Exp. Immunol. – 1982. – **47**. – P. 725 – 734.
20. Selezneva T.N., Ternovoi K.S., Yermecova V.M. Thymic serum activity inhibitors study // Int. J. Immunopharmac. – 1992. – **14**, №4. – P. 667 – 669.

Ин-т онкології АМН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 5.06.2003