

УДК 612.67

Г. М. Бутенко

СТАРІННЯ ТА ВІКОВІ ЗМІНИ ІМУНІТЕТУ

Свого часу О. О. Богомолець [1] висловив думку про те, що процес старіння починається перш за все в фізіологічній системі сполучної тканини, якій належить провідна роль у генезі вікових змін інших клітинних елементів, так що можна вважати, що вік організму обумовлюється віком його сполучної тканини.

За останні роки велику увагу привертають вікові зміни в захисній функції системи сполучної тканини, що виявляються чи не найбільш вираженими. Дійсно, вони можуть бути визначені дуже рано, ще тоді, коли зміни інших систем досить незначні. Наприклад, початок зниження імунної функції спостерігається у віці, що відповідає одній шостій — одній третині загальної тривалості життя, а інтенсивність імунної відповіді в останній чверті життя може становити лише одну двадцяту — одну тридцяту частину від максимальної відповіді в молодості [18, 48].

Для більшості теплокровних організмів, і особливо для ссавців, вікові зміни системи імунітету полягають у поступовому розвитку імунологічної дефіцитності та виникненні різноманітних аутоагресивних явищ, з якими прямо чи посередньо пов'язано багато захворювань похилого та старечого віку. До них можуть бути віднесені підвищення чутливості до інфекції, схильність до деяких видів аутоімунної патології та злоякісних новоутворень [37], хоча не може бути виключено також, що атеросклероз [54], старечий амілоїдоз і навіть втрата зубів і посивіння волосся [9] якимось чином пов'язані з порушенням імунологічних механізмів. Висловлюється думка і про те, що первинно виникаючі зміни в системі імунітету не тільки відповідальні за патологію пізнього віку, але значною мірою обумовлюють і перебіг самого процесу старіння [16, 64].

З іншого боку, система імунітету з її добре вивченими внутрісистемними зв'язками являє собою зручну модель для дослідження суто вікових явищ, вона дозволяє переносити різноманітні клітини між тваринами різного віку, вивчати функцію як окремих клітинних популяцій, так і взаємодію між ними [3].

Опубліковано вже досить багато праць, присвячених змінам системи імунітету при старінні, що дає можливість зробити деякі узагальнення і накреслити головні риси зміни системи імунітету з віком у цілому.

Розвиток імунологічної дефіцитності. Недостатність імунної відповіді при старінні може бути виявлена як з боку гуморального, так і клітинного імунітету.

І у людини, і у різноманітних видів дослідних тварин зниження гуморального імунітету пов'язане з різким зменшенням кількості циркулюючих антитіл у крові та кількості антигілопродукуючих клітин у селезінці та лімфатичних вузлах. Існують деякі особливості в прояві цього зниження залежно від типу антигену, умов імунізації, генетичних властивостей організму. Так, наприклад, зниження в більшій мірі відноситься до тих антигенів, до яких у молодому віці антитіла виробляються більш інтенсивно [44], це зниження більше стосується так званих Т-залежних антигенів [50]; Т-незалежна імунна функція змінюється меншою мірою і значно пізніше [28].

Зменшення продукції антитіл відбувається більше у осіб чоловічої статі, ніж жіночої [56], воно по-різному виявляється серед тварин, що генетично відрізняються.

Найбільш різкі зміни величини гуморальної відповіді спостерігаються при первинному одноразовому введенні антигену. Повторні імунізації зменшують цю різницю, доводячи при серії повторних введень антигену імунну реакцію до рівня молодого організму [40, 48].

Зменшення продукції специфічних антитіл більшою мірою відноситься до імуноглобулінів класів *IgG* та *IgA* і менш стосується *IgM*-антитіл [57]. Цікаво, що одночасно з цим загальна кількість імуноглобулінів крові при старінні зростає, головним чином за рахунок збільшення *IgG* та *IgA* [14]. Підвищується швидкість катаболізму *IgG* [52], що може вказувати на значне збільшення продукції неспецифічних імуноглобулінів, при зниженні виробництва специфічних.

Водночас при старінні частіше трапляються випадки моноклональних парапротеїнемій, не зв'язаних з мієломною хворобою, або макроглобулінемією Вальденстрема.

Якщо до 25 років вони виявляються менш ніж в 1% випадків, то, поступово зростаючи, сягають після 90 років майже 20%. Вважають, що такі парапротеїнемії є наслідком обмеження гетерогенності імуноглобулінів при зменшенні кількості антитілопродукуючих клонів клітин [38].

Клітинна імунна реакція також зменшується з віком, але не завжди так виразно, як гуморальна. Це зниження залежної від клітин імунної відповіді може бути продемонстроване на прикладі зменшення інтенсивності реакції сповільненої підвищеної чутливості [63], сповільнення відторгнення алотрансплантатів [49], зменшення здатності лімфоїдних клітин викликати реакцію трансплантат проти хазяїна [62], зниження реакції лімфоцитів від старих тварин на алогенні клітини в тканинній культурі [43], як і падіння цитолітичної активності заздалегідь сенсibilізованих клітин селезінки проти алогенних клітин-мішеней [6]. В залежність від зниження клітинного імунітету ставиться порушення функції імунного нагляду за постійністю антигенного складу внутрішнього середовища організму і підвищення схильності до злоякісних новоутворень при старінні [15].

Виникнення аутоімунних реакцій. Одним з найбільш складних і незрозумілих явищ у вікових змінах імунітету є зростання частоти випадків аутоімунних реакцій гуморального та клітинного типу, що можуть виявлятися у практично здорових осіб, незалежно від перенесених ними в минулому захворювань. Сьогодні важко назвати орган, тканину, клітинну фракцію чи окрему антигенну речовину організму, до яких не знаходили б подібного збільшення аутоімунних реакцій у старості [2, 25, 64]. Слід відзначити, що одночасно зі збільшенням частоти аутоімунних реакцій відбувається підвищення їх інтенсивності та розширення спектра антигенів, проти яких ці реакції спрямовані. Часто на внутрішній поверхні судин, зокрема в ниркових гломерулах, можна виявити відкладання комплексів антиген — антитіло — комплемент, які подекуди містять в собі антигени онкорна-вірусів [51]. Привертає увагу протилежна спрямованість прояву аутоімунних реакцій і здатності до імунної відповіді на екзогенні антигени, — явище, яке супроводжує й інші імунодефіцитні стани і яке не дістало ще достатнього пояснення. Є спроби пояснити цю залежність з точки зору проникнення в організм «заборонених антигенів» [31], зменшення вироблення так званих «блокуючих факторів», споріднених імуноглобулінам [8], або зниження активності супресорних Т-лімфоцитів [59].

Слід зауважити, що максимум захворювань на класичну аутоімунну патологію, як то *lupus erythematosus*, вузелковий періартеріїт, склеродермію, тиреоїдит Хашимото, припадає на більш ранні вікові відрізки, а в старості частіше трапляються ревматоїдний артрит, ревматична поліміалгія, амілоїдоз [24]. Розвиток аутоімунного захворювання в старості характеризується сповільненим початком, стертою клінічною картиною, більш доброякісним перебігом, ефективністю терапії аспірином та кортикостероїдами, що вказує на зниження реактивності і певні риси, специфічні для пізнього віку [42]. Останнім часом особливу увагу привертає можлива участь аутоімунних явищ у патогенезі розвитку атеросклерозу, головним чином в зв'язку зі знахідками атеросклеротичного ушкодження судин у трансплантатах серця [12].

Значною мірою змінюється при старінні і перебіг алергічних захворювань, в яких, поряд з певним пом'якшенням клінічних проявів хвороби спостерігається збільшення частоти випадків алергічної сенсibilізації, наприклад медикаментозної зі схильністю до появи алергічної патології аутоімунного типу [21, 53].

Прийчини, механізми та наслідки змін у системі імунітету при старінні. При спробі уявити собі, пошкодженням яких механізмів обумовлюється картина вікових змін у системі захисту організму, стає очевидним, що найбільшу відповідальність за це несуть зміни в тих клітинних елементах, які беруть участь в імунній реакції. Дійсно, при перехресних переносах різноманітних клітинних сумішей зі старого організму до молодого і навпаки, при відносно короткочасних строках спостереження виявилось, що частка клітинних ефектів становить 75—90%, тоді як вплив середовища організму, в якому проходить імунна реакція, порівняно малий [32, 48].

Як встановлено сьогодні численними дослідженнями та спостереженнями, головними учасниками імунної відповіді вищих тварин є стовбурові клітини кісткового мозку, макрофаги, Т- і В-лімфоцити. Їх вікові зміни й будуть розглянуті нижче.

Дані щодо кількісних змін в поіменованих клітинах суперечливі. Поряд зі зменшенням їх кількості в старому віці описується незмінність і навіть збільшення. Заслужує на увагу, однак, те, що здебільшого немає змоги встановити існування зв'язку між кількісним складом того чи іншого типу клітин та розміром реакції. Але, що стосується їх функціональних можливостей, то незалежно від кількості клітин майже у всіх випадках, за винятком деяких макрофагальних реакцій, виявляється їх зниження. Так, у старих стовбурових клітин значно зменшується інтенсивність міграції [4], вони гірше відновлюються при сублетальному опроміюванні [20], гірше виробляють гемопоетичні колонії, Т- і В-лімфоцити [23, 47].

Розвиток імунологічних порушень здебільшого пов'язують з недостатністю системи Т-лімфоцитів. Оцінка змін в роботі цієї системи, однак, виявляється дуже складною в зв'язку з існуванням багатьох субкласів Т-лімфоцитів, складністю генезу і взаємо-

відношення всередині цих субкласів, а також їх впливом на діяльність *B*-лімфоцитів. Дуже добре відомо, що місце, де утворюються *T*-лімфоцити — тимус, з віком зазнає виразних змін. Досягнувши максимальної абсолютної ваги в препубертатному періоді, після того, як організм стає статевозрілим, тимус починає неухильно зменшуватись у розмірі, головним чином, за рахунок зменшення кількості лімфоїдних елементів, більше у корковій, ніж у мозковій зоні. При цьому в його лімфоїдних та епітеліальних клітинах можуть бути знайдені риси дистрофічних змін [10, 58]. В досліді на мишах з трансплантацією тимуса від донорів різного віку тимектомованим, опромінюваним та захищеним кістковим мозком молодим реципієнтам було показано, що функції, які контролюються тимусом, втрачаються у такій послідовності: репопуляція *T*-лімфоцитами лімфовузлів, відповідь на мітогени, кількість та допоміжна функція *T*-клітин селезінки, реактивність у змішаній культурі лімфоцитів, хоч тканина тимуса навіть дуже старих тварин зберігала певну частину функціональної активності [39]. Ці постійні морфологічні та функціональні зміни в тимусі з віком дали підставу навіть говорити про існування своєрідного «тимусного годинника», який відраховує час, призначений для життя даного організму [17, 65].

Зміни, які відбуваються з часом у первинному центральному органі імунітету — тимусі, мають своє відображення на периферії. Перш за все, це стосується функціональної активності *T*-лімфоцитів, про яку в певній мірі можна судити, вивчаючи їх реакцію на рослинні мітогени, такі як фітогемаглютинін (ФГА), конканавалін А та інші. В більшості праць, присвячених цьому питанню, підкреслюється, що незалежно від кількості тимусних лімфоцитів у периферичних лімфоїдних органах та крові, їх реактивність на мітогени з віком поступово знижується [47]. Це зниження по-різному проявляється до різних мітогенів, що, мабуть, відображає зміну і в якісному складі цих клітин, зі зміною в співвідношенні між допоміжними та супресорними *T*-клітинними субпопуляціями [69]. Так само, незалежно від кількості *B*-лімфоцитів, навіть тоді, коли спостерігається їх відносне збільшення у кількості, їх відповідь на специфічний *B*-клітинний мітоген — бактерійний ліпополісахарид — істотно зменшується [19]. Ці спостереження, поряд з багатьма іншими, приводять до висновку, що імунокомпетентні клітини старіючого організму менш спроможні до проліферації та диференціації при відповідних умовах стимулювання. Крім того, можливо, має місце зниження міжклітинних взаємодій — процесу, що, як стало відомо, є необхідним етапом у розвитку імунної реакції [61]. В здійсненні цієї взаємодії велика роль належить, очевидно, антигенам тканинної сумісності [41], інтенсивність прояву яких знижується при прогерії та при старінні фібробластів у культурі [29, 30]. Описано існування зв'язку між антигенами тканинної сумісності, деякими захворюваннями та тривалістю життя [68]. І, можливо, зовсім не випадково гени, що контролюють антигени тканинної сумісності та імунологічну реактивність, розташовані разом в одній групі зчеплення (IX у мишей), і там же знаходять частину геному деяких онкорнавірусів [60].

При порушенні питання про те, яка причина змін у клітинах імунологічної системи з віком, перш за все спадає на думку аналогія з вичерпанням квоти поділу клітин, що спостерігається в умовах штучного культивування фібробластів, взятих від осіб різного віку — так званий ліміт клітинного поділу Хейфліка [36]. Було навіть продемонстровано, що клон антитілопродукуючих клітин в умовах організму нібито підпорядковується ліміту Хейфліка [67]. Тому була велика спокуса вважати, що певні лімфоїдні популяції, наприклад тимоцити, вичерпуючи квоту поділу своїх клітин, стають неспроможними підтримувати розмір і функціональну активність популяції на необхідному рівні, що веде до падіння діяльності всієї системи [17].

Але останнім часом опубліковані праці, в яких показано, що більшість клітинних популяцій організму, і серед них лімфоїдні, навряд чи може досягти ліміту Хейфліка, якщо він для них взагалі існує, за час, що дорівнює тривалості життя цілого організму [26, 33].

Більше того, було показано, що старі стовбурові клітини кісткового мозку та селезінки, які при перенесенні до організму молодого реципієнта при коротких строках спостереження поводити себе як старі, в дальшому поступово змінювались, так що через півроку і більше їх реакція практично не відрізнялась від молодих клітин [35]. І навпаки, молоді стовбурові клітини, перенесені до організму старого реципієнта, були неспроможні відновити його функцію і швидко старіли [34]. Все це наводить на думку, про те, що всі ті риси, які характеризували зміни імунологічно-компетентних клітин при старінні, залежать від тривалого впливу того середовища, яке оточує ці клітини, так що вони несуть на собі відбиток віку того організму, з якого вони взяті на даний момент. Але вплив іншого середовища, особливо на малодиференційовані стовбурові елементи може привести до появи у них рис, властивих віковому організму-хазяїна, в середовищі якого проходив їх розвиток, а не віку самих взятих клітин. Серед факторів середовища значна роль може належати гормональному фону організму, особливо у відношенні до так званих формоутворювальних гормонів — СТГ, тироксину, інсуліну [22], або залежати від впливу мікрооточення, особливо сполучнотканин та епітеліальних елементів лімфоїдних органів. Так чи інакше, вікові зміни, виявлені в імунокомпете-

тентних клітинах, є наслідком розвитку і старіння організму як єдиної біологічної системи, що послідовно проходить різні етапи свого онтогенезу.

Повертаючись до питання про можливий вплив змін в імунологічній системі на тривалість життя і захворюваність пізнього віку, слід відзначити, що цілим рядом досліджень встановлено існування корелятив між окремими імунологічними показниками і факторами виживання. Так, було показано, що при зниженому рівні бласттрансформації периферичних лімфоцитів [11], падінні рівня клітинного [55] або гуморального імунітету, який нерідко обумовлений генетично [46], невиразному зростанні імуноглобулінів у сироватці крові [14] спостерігається зв'язок зі зниженою стійкістю і менш сприятливим перебігом інфекційних захворювань та підвищеною смертністю. З іншого боку, збільшення рівня аутоантитіл у людини корелює з частотою судинних та ниркових захворювань, а також з підвищеним рівнем смертності від серцево-судинної патології у чоловіків і, в меншій мірі, від злоякісних новоутворень у обох статей [45]. Цікавим здається також той факт, що видалення селезінки у старих мишей майже вдвоє збільшує тривалість життя, що залишилося, тоді як введення опромінюваним молодим мишам селезінки від старих тварин скорочує тривалість їх життя [7], тобто вікові зміни в системі імунітету не тільки не сприяють збереженню життя, а, навпаки, можуть стати причиною його скорочення.

Тому дуже актуальними стають спроби відновлення реактивності імунної системи. Дослідники з цією метою ідуть двома шляхами, використовуючи гормональні препарати тимуса [27], або синтетичні речовини типу полінуклеотидів чи інших полімерів [5, 13]. Крім того, в експериментах з тривалим обмеженням дієти вдалося довше підтримувати необхідний рівень імунологічної реактивності [66]. Отже, можна прийти до висновку, що зміни системи імунітету, які виникають при старінні внаслідок загальних вікових закономірностей, далі можуть стати фактором, що істотно впливає на перебіг старіння, патологію пізнього віку і смертність, роблячись своєрідним водієм (пейсмейкером) процесу старіння. Тому, даліше вивчення цієї проблеми у напрямку з'ясування механізмів виникнення порушень і методів їх відновлення може бути базою для впливу на захворювання пізнього віку і тривалість життя в цілому.

Л і т е р а т у р а

1. Богомолец А. А. Продление жизни. Киев, Изд-во АН УССР, 1940.
2. Зайченко А. П., Пинчук М. П. Аутоиммунные реакции у людей разного возраста.— В кн.: Матер. IX Междунар. конгр. геронт., Киев, 1972, 3, 24.
3. Макинодан Т. (Makinodan T.) Иммунная система — модель для изучения старения зародышевых клеток в дифференцирующейся ткани.— В кн.: Матер. IX Междунар. конгр. геронт., Киев, 1972, 1, 34—39.
4. Петров Р. В. Иммунологическая реактивность при старении.— В кн.: Матер. IX Междунар. конгр. геронт., Киев, 1972, 1, 113—114.
5. Хайтов Р. М., Кожинова Е. В., Батырбеков А. А. Повышение иммунного ответа у старых мышей с иммунологической недостаточностью.— Пат. физиол., 1975, 4, 80—81.
6. Adler W. H., Takiguchi T., Smith R. T. Effect of age upon primary alloantigen recognition by mouse spleen cells.— J. Immunol., 1971, 107, 5, 1357—1362.
7. Albright J. F., Makinodan T., Deitchman W. Presence of life—shortening factors in spleens of aged mice of long lifespan and extension of life expectancy by splenectomy.— Exp. Geront., 1969, 4, 4, 267—276.
8. Auerbach R. Development of immunity and the concept of stem cell tolerance.— Amer. Zool., 1975, 15, 1, 209—213.
9. Bach G. L. Ergebnisse der immunologischen Altersforschung in USA.— Act. Gerontol., 1972, 2, 10, 597—608.
10. Bellamy D. The thymus in relation to problems of cellular growth and ageing.— Gerontologia, 1973, 19, 3, 162—184.
11. Biro I., Ulkei E., Saghy M. Die Anwendung des Lymphozytentransformationstestes zur Beurteilung des immunobiologischen Zustandes alter Patienten.— Z. Altersforsch., 1973, 27, 1, 55—64.
12. Blumenthal H. T., Alex M. Special issue on athero—arteriosclerosis.— Gerontologia, 1975, 21, 3, 129—176.
13. Braun W., Yajima Yukiyo, Ishizuka Masaki. Synthetic polynucleotides as restorers of normal antibody-forming capacities in aged mice.— J. Reticulo-endothel. Soc., 1970, 7, 3, 418—424.
14. Buckley C. E., Buckley E. G., Dorsey F. C. Longitudinal changes in serum immunoglobulin levels in older humans.— Federat. Proc., 1974, 33, 9, 2036—2039.
15. Burnet F. Immunological surveillance. Pergamon Press, 1970.
16. Burnet F. An immunological approach to ageing.— Lancet, 1970, II, 7668, 358—360.

17. Burnet F. Aging and immunological surveillance.— *Triangle*, 1973, 12, 4, 159—162.
18. Butenko G. M., Andrianova L. F. Age-related changes of cells involved in immune response.— In: *Cell impairment in aging and development*. Plenum Press, N. Y.—London, 1975, 315—322 (*Advances in experimental medicine and biology*, Vol. 53).
19. Callard R. E., Basten A. Antigen binding cells and the immune response in aged mice.— *Proc. 10th Int. Congr. Geront.*, Jerusalem, 1975, 2, 10.
20. Chen M. G. Impaired Elkind recovery in hematopoietic colony-forming cells of aged mice.— *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1974, 145, 4, 1181—1186.
21. Dobrowolski L. A. Allergy in the aged.— *Giorn. Geront.*, 1970, 18, 8, 709—719.
22. Fabris N., Piantanelli L. Hormones, lymphocytes and aging.— *Proc. 10th Int. Congr. Geront.*, Jerusalem, 1975, 1, 76—78.
23. Farrar J. J., Loughman B. E., Nordin A. A. Lymphopoietic potential of bone marrow cells from aged mice: comparison of the cellular constituents of bone marrow from young and aged mice.— *J. Immunol.*, 1974, 112, 3, 1244—1249.
24. Filchner R., Bach G. L. Zur Immunopathologie des Alterns.— *Ztschr. Gerontol.*, 1974, 7, 1, 2—11.
25. Fixa B., Komarkova O., Nozicka L. Ageing and autoimmunity.— *Gerontologia*, 1975, 21, 2, 117—123.
26. Franks L. M. Structural changes in aging cells.— *Z. Alternsforsch.*, 1973, 27, 3, 237—246.
27. Friedman D., Keiser V., Globerson A. Reactivation of immuno-competence in spleen cells of aged mice.— *Nature*, 1974, 251, 5475, 545—547.
28. Gerbase-DeLima M., Wilkinson J., Smith G. S., Walford R. S. Age-related decline in thymic-independent immune function in a long-lived mouse strain.— *J. Gerontol.*, 1974, 29, 3, 261—268.
29. Goldstein S., Lin C. C., Singal D. P. Immunological selection of HL—A variants of cultured progeric fibroblasts and their identification by quinacrine fluorescence.— *Exp. Cell. Res.*, 1974, 89, 2, 451—454.
30. Goldstein S., Niewiarowski S., Singal D. P. Pathological implication of cell aging in vitro.— *Federat. Proc.*, 1975, 34, 1, 56—63.
31. Good R. A., Yunis E. Association of autoimmunity, immunodeficiency and aging in man, rabbits and mice.— *Federat. Proc.*, 1974, 33, 9, 2040—2050.
32. Hanna M. G., Nettesheim P., Peters L. C. Evidence of functional micro-environment in lymphatic tissue response to antigen.— *Nature New Biol.*, 1971, 232, 33, 204—206.
33. Harrison D. E. Normal function of transplanted marrow cell lines from aged mice.— *J. Gerontol.*, 1975, 30, 3, 279—285.
34. Harrison D. E. Defective erythropoietic responses of aged mice not improved by young marrow.— *J. Gerontol.*, 1975, 30, 3, 286—288.
35. Harrison D. E., Doubleday J. W. Normal function of immunologic stem cells from aged mice.— *J. Immunol.*, 1975, 114, 4, 1314—1317.
36. Hayflick L. Current theories of biological aging.— *Federat. Proc.*, 1975, 34, 1, 9—13.
37. Hijmans W. The pathogenic role of age-related dysfunction of immune system.— *Proc. 10th Int. Congr. Geront.*, Jerusalem, 1975, 2, 81.
38. Hijmans W., Radl J. Immunology of aging — experimental approach and application. Annual report, Organization for health research TNO, Rijswijk ZH, 1972, 687—691.
39. Hirokawa K. Thymus and aging.— *Proc. 10th Int. Congr. Geront.*, Jerusalem, 1975, 1, 79—80.
40. Jaroslaw B. N., Suhrbier K. M., Fritz T. E. Decline and restoration of antibody-forming capacity in aging beagle dogs.— *J. Immunol.*, 1974, 112, 4, 1467—1476.
41. Katz D. H., Benacerraf B. The function and interrelationships of T-cell receptors, Ir-genes and other histocompatibility gene products.— *Transplant. Rev.*, 1975, 22, 175—195.
42. Kirshner A. B., Freimer E., Sheon R. Ageing, immune response and mortality.— *Lancet*, 1974, 7883, 789.
43. Konen T. G., Smith G. S., Walford R. L. Decline in mixed lymphocyte reactivity of spleen cells from aged mice of a long-lived strain.— *J. Immunol.*, 1973, 110, 5, 1216—1221.
44. Kunz H. W., Gill T. J., Corson J. M. Effects of age and genetic background on the antibody response in inbred rats.— *Gerontologia*, 1974, 20, 2, 88—101.
45. Mackay I. R. Aging and immunological function in man.— *Gerontologia*, 1972, 18, 5—6, 285—304.

46. Mackay I. R., Wells J. V., Fudenberg H. H. Correlation of Gm allotype, antibody response, and mortality.—*Clin. Immunol. and Immunopathol.*, 1975, 3, 3, 408—411.
47. Makinodan T., Adler W. H. Effects of aging on the differentiation and proliferation potentials of cells of the immune system.—*Federat. Proc.*, 1975, 34, 2, 153—158.
48. Makinodan T., Perkins E. H., Chen M. G. Immunological activity of aged.—*Adv. Gerontol. Res.*, v. 3, Acad. Press, N. Y.—*London*, 1971, 171—198.
49. Menon M., Jaroslow B. N., Koesterer R. The decline of cell-mediated immunity in aging mice.—*J. Gerontol.*, 1974, 29, 5, 499—505.
50. Nordin A., Makinodan T. Humoral immunity and aging.—*Federat. Proc.*, 1974, 33, 9, 2033—2035.
51. Pelt F. G., Lurcher C., Bentvelzen P. Immunofluorescence studies on the association between c-type oncornaviral antigens and the age-related glomerulopathy in *praomys (mastomys) natalensis*.—*Proc. 10th Int. Congr. Geront.*, Jerusalem, 1975, 2, 38.
52. Quinn R. P., Price G. B., Ellis J. M., Makinodan T. Catabolic half-lives of immunoglobulin and albumin as a function of age in mice.—*J. Gerontol.*, 1973, 28, 3, 257—264.
53. Remy W., Bockendahl H. Immunologie und Altershaut.—*Ztschr. Gerontologie*, 1974, 7, 6, 404—409.
54. Robert L., Robert B. Immunology and aging.—*Gerontologia*, 1973, 19, 5—6, 330—350.
55. Roberts-Thompson I. C., Whittingham S., Youngchaiyud U., Mackay I. R. Aging, immune response and mortality.—*Lancet*, 1974, II, 7877, 368—370.
56. Rowley M. Y., Buchman H., Mackay I. R. Reciprocal change with age in antibody to extrinsic and intrinsic antigens.—*Lancet*, 1968, 2, 7558, 24—26.
57. Seibert K., Pollard M., Nordin A. Some aspects of humoral immunity in germ-free and conventional SJL/I mice in relation to age and pathology.—*Cancer Res.*, 1974, 34, 7, 1707—1719.
58. Simpson I. G., Gray E. S., Beck I. S. Age involution in the normal human adult thymus.—*Clin. Exp. Immunol.*, 1975, 19, 2, 261—265.
59. Steinberg A. D. Pathogenesis of autoimmunity in New Zealand Mice. V. Loss of thymic suppressor function.—*Arthritis and Rheum.*, 1974, 17, 1, 11—14.
60. Stockert E., Old J., Bouse E. A. The G_{IX} system. A cell surface allo-antigen associated with Murine leukemia virus: complications regarding chromosomal integration of the viral genome.—*J. Exp. Med.*, 1971, 133, 6, 1334—1355.
61. Stolzner G., Makinodan T. Age-dependent decline in proliferation of lymphocytes.—*In: Adv. in Exp. Med. Biol.*, Vol. 61, Explorations in Aging, Plenum Press, N. Y.—*London*, 1975, 21—37.
62. Stutman O. Cell-mediated immunity and aging.—*Federat. Proc.*, 1974, 33, 9, 2028—2032.
63. Waldorf D. S., Wilkens R. F., Decker J. C. Impaired delayed hypersensitivity in an aging population.—*JAMA*, 1968, 203, 10, 831—834.
64. Walford R. L. The immunological theory of aging. Munksgaard, Copenhagen, 1969.
65. Walford R. L. Immunological theory of aging: current status.—*Federat. Proc.*, 1974, 33, 9, 2020—2027.
66. Walford R. L., Gerbase-DeLima M., Liu R. R., Smith G. S. Immunologic engineering.—*Proc. 10th Int. Congr. Geront.*, Jerusalem, 1975, 1, 87—88.
67. Williamson A. R., Askonas B. A. Senescence of an antibody-forming cell clone.—*Nature*, 1972, 238, 5363, 337—339.
68. Wood N. E., Yunis E. J. HL-A-antigens and survival.—*Federat. Proc.*, 1972, 31, 2, 643.
69. Yunis E. J., Greenberg L. J. Immunogenetics of aging.—*Proc. 10th Int. Congr. Geront.*, Jerusalem, 1975, 2, 40.

Лабораторія імунології Інституту геронтології
AMH CPCP

Надійшла до редакції
30.III 1976 р.