

Особливості розвитку імунної функції пересаженої селезінки новонароджених мишенят реципієнтам різного віку

2. Вплив тимуса на функціональний розвиток трансплантата

На модели гетерохронной пересадки лимфоидных органов мышам линии СВА/Са изучали влияние тимуса и тимусного препарата «Тимостимулин» на развитие иммунных функций трансплантата селезенки новорожденных мышей у реципиентов разного возраста. Селезенку и/или тимус трансплантировали под капсулу почки животным в возрасте 5 и 21-22 мес. Учет результатов производили через 3 мес после операции. Показано, что пересадка одной доли тимуса новорожденных животных старым реципиентам приводит к существенному увеличению размеров трансплантированной селезенки. Обнаруженная корреляционная зависимость между относительным количеством Т-клеток и абсолютным количеством ядросодержащих клеток в ней при этом изменялась с отрицательной на положительную. Такой же эффект выявлено и в отношении влияния пересаженного тимуса на развитие иммунного ответа в трансплантированной селезенке - количество антителообразующих клеток (АОК) в ней после пересадки тимуса увеличилось втрое, а зависимость количества АОК от относительного количества Т-клеток также изменилась на положительную. Введение тимического препарата привело к увеличению размеров пересаженной селезенки у старых животных, но не к изменению направленности корреляционных связей между содержанием Т-клеток и АОК в ней, на основании чего делается вывод, что для нормального функционирования селезенки новорожденных животных в старом организме необходимы популяции Т-лимфоцитов, которые развивались в условиях микроокружения молодого тимуса.

Вступ

Основою для проведення цієї роботи стали результати, які представлені в попередній статті і показують, що функціональний розвиток трансплантата селезінки новонароджених мишей значною мірою залежить від віку реципієнта. Встановлено, що активність спленоцитів трансплантата знижується з віком реципієнта, причому страждає в першу чергу функція Т-клітин. Відомо, що зниження функціональної активності Т-лімфоцитів пов'язане з віковою інволюцією тимуса, тому природним підходом до корекції змін, які спостерігаються, стала додаткова пересадка тимуса новонароджених тварин. Трансплантація тимуса старим тваринам була використана як модель для корекції вікових імунодефіцитів ще в 1976 р. [9, 10], де було показано, що пересадка тимуса призводить до збільшення кількості циркулюючих Т-лімфоцитів і концентрації тимічних гормонів у крові, а також до

збільшення імунної відповіді *in vivo* та проліферативної активності спленоцитів *in vitro* [11, 13-15]. Однак при цьому показники функціональної активності спленоцитів у старих тварин не сягали значень відповідних показників у молодих мишей. Причиною цього може бути як дисфункція самих лімфоїдних клітин, мігруючих до селезінки, так і зміни, які виникають у клітинах стромального мікрооточення селезінки.

Метою нашої роботи було вивчення особливості впливу трансплантата тимуса на функціональну активність лімфоїдних клітин тварин різного віку в умовах мікрооточення селезінки новонароджених донорів.

Методика

Дослідження проведено на мишах-самках довгоживучої лінії СВА/Са двох вікових груп: дорослі 5-місячні миші та старі віком 21-22 міс. Тварини кожної вікової групи були розділені на дві підгрупи: удаванно-оперовані зі збереженою власною селезінкою та спленектомовані реципієнти з пересадженою селезінкою новонароджених мишей. Половині тварин кожної підгрупи додатково трансплантували тимус новонароджених мишенят (віком 24-48 год). Вік реципієнтів відповідав віку тварин у момент операції. Облік результатів проводили через 3 міс після операції. В роботі використовували два види хірургічних операцій: вилучення селезінки та гетеротопну трансплантацію тимуса новонароджених мишенят (1 доля) та селезінки. Всі хірургічні маніпуляції проводили під загальною анестезією (1-1,5 мг кетаміну/10 г).

Відомо, що під час перших 1-2 міс розвитку функції пересадженого тимуса новонароджених тварин розвиваються незалежно від віку реципієнта, від наявності власного тимуса [6-8]. Тому у реципієнтів не вилучали тимус.

Гетеротопну трансплантацію селезінки новонароджених тварин проводили так: ліву нирку виймали через боковий розтин черевної стінки, фіксували в рані, після чого по латеральному краю здійснювали розріз капсули довжиною 4-5 мм. В утворену кишеню вміщували селезінку та/або тимус новонароджених мишей. Тваринам контрольної групи проводили імітаційну пересадку.

Спленектомію реципієнтів здійснювали під час операції з пересадки. Селезінку вилучали після попередньої перев'язки її брижейки шовковою лігатурою.

Вплив препарату «Тимостимулін» [1, 2] на функціональний стан спленоцитів вивчали у старих удаванно-оперованих тварин та у спленектомованих реципієнтів з пересадженою селезінкою. Препарат вводили підшкірно раз у 2 доби у дозі 100 мкг на мишу (всього 7 ін'єкцій). Тварини контрольної групи отримували фізіологічний розчин в тому ж об'ємі (0,1 мл). Введення препарату починали за 2 тиж до обліку результатів.

Тварин умертвляли парами ефіру. З селезінки готували суспензію клітин і в камері Горяєва підраховували кількість ядровміщуючих

клітин в імунофлуоресцентних кролячих сква) за методом включення титру антитілами відповідними

Ступінь величиною Тварин імуно та брали в титроутворю молізу в гелі

Проліфера трансформації фітогемаглютиніну культивували вміщувало 1 тор»), 10 «Serva», Нім додавали фіт 4 год до кін ³H-тимідину пературі 4 ремі мембран розчином, по етанолом. Пі переносили в 106 та вим «Mark-III». Р за хвилину/

Для статистичної кореляційний

Результати т

Пересадка т на ріст пере розміщуючих (24,9±2,1)·5-1 на зробити і гуляції росту ляції зростає трансплантата клітин тиміч переважають Однак при д не виявлено

клітин в органі. Вміст В-лімфоцитів визначали прямим імунофлуоресцентним методом з використанням мічених флуоресцеїном кролячих антитіл до імуноглобулінів миші (ІЕМ ім. Н.Ф.Гамалєї, Москва) за методом Форніш [3]. Вміст Т-лімфоцитів вивчали методом включення трипанового синього після інкубації лімфоцитів з кролячими антитілами до Thyl.2 антигену миші та комплементом (з відповідними контролями).

Ступінь відновлення функцій пересадженої селезінки оцінювали за величиною первинної імунної відповіді на тимус-залежні антигени. Тварин імунізували еритроцитами вівці в дозі 10^8 клітин на мишу, та брали в дослід на четверту добу. Виявлення специфічних антитілоутворюючих клітин (АУК) проводили методом локального гелізу в гелі [12].

Проліферативну активність Т-лімфоцитів виявляли в реакції бласттрансформації *in vitro* після стимулювання спленоцитів фітогемаглютиніном (ФГА) за методу Adler з співавт. [5]. Клітини культивували в середовищі RPMI-1640 (фірми «Serva», Німеччина) яке вміщувало 10 % інактивованої сироватки плодів корів (НПО «Вектор»), 10 ммоль/л 2-меркаптоетанолу та 20 мМ HEPES (фірми «Serva», Німеччина) в концентрації 10^6 клітин/мл. У дослідні проби додавали фітогемаглютинін-Р (РНА-Р, 10 мкг/мл, фірми «Serva»). За 4 год до кінця інкубації до кожного флакона вносили по $3,7 \cdot 10^4$ Бк ^3H -тимідину. Через 72 год флакони виймали та охолоджували до температури 4 °С. Після цього клітини суспендували та виливали на окремі мембранні фільтри, які тричі промивали буферним фізіологічним розчином, потім 5 % розчином трихлороцтової кислоти та фіксували етанолом. Після висушення при кімнатній температурі кожний фільтр переносили в окремий сцинтиляційний флакон, вносили по 10 мл ЖС-106 та виміряли радіоактивність на сцинтиляційному лічильнику «Mark-III». Результати представлені у вигляді СРМ (кількість імпульсів за хвилину/ 10^6 клітин).

Для статистичної обробки використовували критерій t Стюдента та кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення

Пересадка тимуса новонароджених мишей виявила стимулюючий вплив на ріст пересадженої селезінки у старих реципієнтів - кількість ядровміщуючих клітин в органі при цьому збільшилася з $17,9 \pm 1,2$ до $(24,9 \pm 2,1) \cdot 10^6$ клітин ($P < 0,05$). На основі отриманих результатів можна зробити припущення, що тимус якимось чином бере участь в регуляції росту селезінки, причому у старих тварин дієвість цієї регуляції зростає. Можливо також припустити, що збільшення клітинності трансплантата відбувається за рахунок додаткової генерації зрілих Т-клітин тимічного походження, тоді як у старих мишей у циркуляції переважають Т-клітини, які пройшли позатимічну диференцію [4]. Однак при дослідженні відносної кількості Т- і В-клітин у селезінці не виявлено істотної різниці між значеннями цих показників у різних

Таблиця 1. Показники регенерації та функціональної активності клітин трансплантата селезінки новонароджених мишей у реципієнтів різного віку ($M \pm m$)

Показник	Інтактна селезінка		Трансплантована селезінка	
	Контроль	Пересадка тимуса	Контроль	Пересадка тимуса
Дорослі тварини				
Кількість ядровміщуючих клітин, $5 \cdot 10^6$	43,2 $\pm$ 2,8	42,3 $\pm$ 4,2	17,0 $\pm$ 1,3	18,7 $\pm$ 2,4
Т-клітини, %	34,2 $\pm$ 2,1	33,3 $\pm$ 4,6	37,1 $\pm$ 2,5	29,8 $\pm$ 1,7
В-клітини, %	47,5 $\pm$ 5,0	39,5 $\pm$ 5,2	45,7 $\pm$ 2,8	47,5 $\pm$ 2,3
Антитілоутворюючі клітини/ 10^6 клітин	878,0 $\pm$ 125,4	1100,0 $\pm$ 57,8	329,9 $\pm$ 41,9	582,6 $\pm$ 68,0*
Антитілоутворюючі клітини/селезінку, тис.	164,4 $\pm$ 27,8	235,4 $\pm$ 34,4	28,7 $\pm$ 4,6	55,6 $\pm$ 10,4*
Включення ^3H -тимідина, СРМ/ 10^6 , тис.	70,8 $\pm$ 18,1	80,5 $\pm$ 18,1	28,2 $\pm$ 9,1	65,5 $\pm$ 14,8*
Старі тварини				
Кількість ядровміщуючих клітин, $5 \cdot 10^6$	49,5 $\pm$ 8,5	44,3 $\pm$ 1,7	17,9 $\pm$ 1,2	24,9 $\pm$ 2,1*
Т-клітини, %	33,0 $\pm$ 7,0	28,2 $\pm$ 2,8	35,0 $\pm$ 3,3	32,1 $\pm$ 2,1
В-клітини, %	49,0 $\pm$ 3,0	44,0 $\pm$ 3,2	51,4 $\pm$ 5,0	46,5 $\pm$ 5,7
Антитілоутворюючі клітини/ 10^6	252,2 $\pm$ 37,9	302,7 $\pm$ 56,9	108,0 $\pm$ 24,1	280,3 $\pm$ 53,0*
Антитілоутворюючі клітини/селезінку, тис.	60,4 $\pm$ 11,1	71,5 $\pm$ 14,5	10,9 $\pm$ 2,9	38,8 $\pm$ 11,7*
Включення ^3H -тимідина, СРМ/ 10^6 , тис.	4,1 $\pm$ 0,8	13,5 $\pm$ 8,3	4,3 $\pm$ 1,2	10,3 $\pm$ 5,7

Примітка. Кількість тварин складає не менше 5 на кожну експериментальну групу, * $P < 0,05$.

вікових групах (табл. 1). У той же час додаткова пересадка тимуса старим тваринам призвела до несподіваного ефекту - з'явився вірогідний прямий кореляційний зв'язок між відносною кількістю Т-лімфоцитів і загальним вмістом ядерних клітин у трансплантованій селезінці ($r = 0,86$, $P = 0,006$). У старих реципієнтів з трансплантованою селезінкою без додаткової пересадки тимуса, а також в інтактній селезінці старих мишей зв'язок між відносною кількістю Т-лімфоцитів і клітинністю селезінки був швидше від'ємним ($r = -0,71$, $P = 0,09$

Таблиця новонароджених стимулін

Показ

Маса селезінки

Кількість ядровміщуючих клітин $5 \cdot 10^6$

Кількість антитілоутворюючих клітин/ 10^6

Кількість антитілоутворюючих клітин/селезінки

Т-клітини

В-клітини

Маса селезінки

Кількість ядровміщуючих клітин $5 \cdot 10^6$

Кількість антитілоутворюючих клітин/ 10^6

Кількість антитілоутворюючих клітин/селезінки

Т-клітини

В-клітини

* $P = 0,07$

і $r = -0,71$

та інтактній

Дослідження

ФГА in vivo

призвела

пересадке

суттєвим.

ефект вплив

клітини х

клітини я

ваність, а

не вдало

ISSN 0201-8

Таблиця 2. Показники функціонального стану інтактної та трансплантованої селезінки новонароджених мишей у старих тварин до та після введення тимічного препарату «Тимостимулін»

Показник	Контроль (n = 6)	Пересадка тимуса (n = 5)	Введення «Тимостимуліну» (n = 4)
Інтактна селезінка			
Маса селезінки, мг	139,9±7,8	158,7±8,7	134,5±13,5
Кількість ядровміщуючих клітин, $5 \cdot 10^6$	49,4±4,3	44,3±1,7	41,5±5,5
Кількість антитілоутворюючих клітин/ 10^6	252±56	303±57	143±83
Кількість антитілоутворюючих клітин/селезінку, тис	63,3±16,1	71,5±14,5	29,3±1,2
Т-клітини, %	37,5±4,1	41,0±4,0	33,5±2,5
В-клітини, %	50,7±4,0	50,7±3,5	43,5±6,5
Трансплантована селезінка			
Маса селезінки, мг	46,8±1,7	96,9±12,3**	81,8±7,0**
Кількість ядровміщуючих клітин, $5 \cdot 10^6$	12,7±1,3	26,1±2,7**	24,8±2,5**
Кількість антитілоутворюючих клітин/ 10^6	158,3±38,5	306,7±73,2	235,5±101,8
Кількість антитілоутворюючих клітин/селезінку, тис	10,9±2,9	44,9±16,3*	31,8±15,7
Т-клітини, %	34,7±3,4	32,4±2,5	30,5±3,0
В-клітини, %	43,3±2,8	45,3±6,4	40,8±3,5

* $P = 0,07$; ** $P < 0,01$.

і $r = -0,63$, $P = 0,13$ відповідно). У дорослих тварин у донорській та інтактній селезінці подібної залежності не виявлено.

Дослідження проліферативної активності спленоцитів під впливом ФГА *in vitro* показало, що у дорослих тварин трансплантація тимуса призвела до збільшення майже вдвічі рівня активації Т-лімфоцитів у пересадженій селезінці. У власній селезінці це збільшення було несуттєвим. Ймовірно, що в цьому випадку проявляється позитивний ефект впливу стромальних клітин молодого мікрооточення на лімфоїдні клітини хазяїна. В селезінці старих тварин вплив тимуса на лімфоїдні клітини як власної, так і пересадженої селезінки, мав ту ж спрямованість, але внаслідок значного розкиду результатів довести різницю не вдалося (див. табл. 1). Незважаючи на відносно низький

проліферативний рівень Т-лімфоцитів, первинна імунна відповідь на Т-залежний антиген (еритроцити вівці) під впливом пересаженого тимуса збільшилась у дорослих і у старих реципієнтів, причому, як видно з табл. 1, у пересаженій селезінці це збільшення більш виразне, ніж в інтактній. Окрім цього, у старих реципієнтів внаслідок збільшення клітинності трансплантата в групах з пересадкою тимуса зменшилася різниця між абсолютним вмістом АУК в селезінці новонароджених тварин, пересаженої дорослим та старим тваринам.

Кореляційний аналіз вмісту Т-клітин у пересаженому органі та величини первинної імунної відповіді в ньому показав, що пересадка тимуса старим тваринам призвела до зміни спрямованості зв'язку величини імунної відповіді з відносним вмістом Т-клітин у трансплантаті ($r = 0,87$, $P = 0,005$ порівняно з $r = -0,87$, $P = 0,02$ у групі старих тварин без додаткової трансплантації тимуса). Цей факт може вказувати на зміни в співвідношенні Т-клітинних популяцій в пересаженій селезінці, але не у власній селезінці старих реципієнтів, де подібного зв'язку не виявлено. Подібна різниця може свідчити, що стромальні елементи мікрооточення пересаженої селезінки більш чутливі до впливу трансплантації тимуса новонароджених тварин та здатні виявляти стимулюючий ефект на генерацію АУК у селезінці.

Як показано вище, пересадка тимуса новонароджених тварин призвела до змін у розмірах трансплантованої селезінки, а також у співвідношенні відносної кількості Т-клітин та, по-перше, загальної кількості ядровміщуючих клітин у пересаженій селезінці, а, по-друге, відносної кількості в ній АУК у старих тварин. Однак залишилося нез'ясованим питання про те, що вплинуло на цей феномен - можливе збільшення кількості зрілих циркулюючих Т-клітин в організмі, або функціональна активність клітин строми трансплантата. На наступному етапі роботи паралельно з пересадкою тимуса додатковій групі старих тварин вводили тимічний препарат «Гимостимулін».

Як видно з табл. 2, введення тваринам тимічного екстракту призвело до таких же змін показників функціонального стану трансплантованої селезінки у старих тварин, або принаймні такої ж спрямованості, як і пересадка тимуса. Майже вдвічі збільшилася маса та клітинність пересаженого органа. При цьому відносна кількість основних клітинних популяцій (Т- і В-лімфоцитів) у ній залишилася без суттєвих змін. Збільшення відносної та загальної кількості АУК у трансплантованій селезінці при введенні тимостимуліну, незважаючи на ту ж спрямованість, не досягло вірогідних значень порівняно з контролем через великий розкид результатів. У власній селезінці кількість АУК навіть зменшилася.

При аналізі причин розкиду не виявлено вірогідної залежності величини імунної відповіді від клітинності пересаженої селезінки ($r = 0,68$, $P = 0,32$), яка мала місце в інших експериментальних групах (трансплантація селезінки без/або з додатковою пересадкою тимуса новонароджених мишей; $r = 0,59$, $P = 0,026$ та $r = 0,76$, $P = 0,01$ відповідно). У той же час при введенні тимостимуліну в пересаженій

селезінці з
не збільшу
 $P = 0,25$
кою ж, як
порівнянні
садженої с
зв'язку та
 $= 0,17$ і
Що ж д
дії на фун
плантата т
результатів
ципієнтів з
цьому фун
норській с
дення тим
ці клітини
супресорні.

Відомо,
прямі конт
тна дія ск
пересадки
муліну -
ливість.

Підвище
лезінці нов
від дії вл
середкують
міграцією
в відповідн

Таким
роджених
лімфоцитів
Введення т
не виявляє

G.M. Butenko,
CHANGES IN
OF THE NEO
II. THE ROLE

The effect
administrati
SRBC and
determined
ages. Analy
in the s

селезінці зі збільшенням клітинності органа відносна кількість Т-клітин не збільшувалась, як при пересадці тимуса, а зменшувалася ($r = -0,75$, $P = 0,25$). Таким чином направленість цього зв'язку залишалася такою ж, як і в контролі. Подібна закономірність спостерігалась і при порівнянні відносної кількості Т-клітин та концентрації АУК у пересадженій селезінці - при введенні тимостимуліну направленість цього зв'язку також залишалася такою ж, як і в контролі ($r = -0,82$, $P = 0,17$ і $r = -0,86$, $P = 0,023$ відповідно).

Що ж дало введення тимічного екстракту і в чому відмінність його дії на функціональний розвиток пересадженої селезінки від дії трансплантата тимуса новонароджених тварин? Як видно з представлених результатів, регуляція росту пересадженої селезінки у старих реципієнтів здійснюється гуморальними факторами молодого тимуса. При цьому функціональна активність Т-лімфоцитів, які знаходяться в донорській селезінці, в випадку пересадки однієї частки тимуса або введення тимічного екстракта суттєво відрізнялася. В першому випадку ці клітини явно здійснюють хелперні функції, а в другому, можливо, супресорні.

Відомо, що вплив тимуса здійснюється двома шляхами: міжклітинні прямі контакти тимічного епітелію з лімфоїдними елементами; дистантна дія складного комплексу гуморальних чинників тимуса. У випадку пересадки тимуса діють обидва шляхи, при використанні тимостимуліну - лише частково другий. Необхідно враховувати і таку можливість.

Підвищення деяких показників імунітету в трансплантованій селезінці новонароджених мишей, з іншого боку, може залежати також від дії впливів тимуса на клітини мікрооточення селезінки, які опосередковуються через стромальні фібробласти, або ж переважною міграцією клітин, що пройшли «виховання» в неонатальному тимусі, в відповідне мікрооточення трансплантата селезінки.

Таким чином, для нормального функціонування селезінки новонароджених тварин у старому організмі необхідні популяції Т-лімфоцитів, які розвиваються за умов мікрооточення молодого тимуса. Введення тимічного екстракту такого ефекта на «старі» Т-лімфоцити не виявляє.

G.M. Butenko, I.N. Pishel, A.I. Kharazy

CHANGES IN THE CELL COMPOSITION AND IMMUNOLOGIC FUNCTION
OF THE NEONATAL SLEEN GRAFTED TO THE RECIPIENTS OF DIFFERENT AGES.
II. THE ROLE OF THE THYMUS GRAFT

The effect of the neonatal thymus grafting or «Thymostimulin» administration on the cellularity, cell composition, immune response to SRBC and proliferative activity of T- and B-cells in vitro were determined in neonatal spleen grafted CBA/Ca female mice of different ages. Analysis of the thymus graft effect on the T- and B-cells content in the spleen transplantate from the adult and old recipients

demonstrated no differences. The neonatal thymus grafting led to the essential increase of the immune response, spleen cellularity and to the diametrically opposed changing from negative to positive of the sign of the correlation coefficient between the T-cells content and the cellularity of the neonatal spleen in the old recipients. The similar effect of the neonatal thymus grafting was revealed in respect of correlative connection between content of the T-cells and PFCs in spleen grafted to the old recipients too. The «Thymostimulin» injection led only to the increase of the spleen transplantate cellularity. These results suggests that the young thymic microenvironment is essential for the normal T-cells differentiation and for its normal function in the neonatal spleen transplantate.

Institute of Gerontology,
Academy of Medical Science of the Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гриневич Ю.А. Регуляторное действие тимостимулина на лимфоциты периферической крови больных раком молочной железы // Эксперим. онкология. - 1981. - 3, № 7. - С. 44-47.
2. Гриневич Ю.А., Никольский И.С. Недиализируемые факторы экстракта тимуса и их иммунобиологическая активность. - В кн.: Иммунология гормонов тимуса. - К.: Здоровья, 1989. - С. 76-96.
3. Форниш Л. Флуоресцирующие антитела и их применение при анализе антигенов лимфоидных клеток. - В кн.: Методы исследования в иммунологии. - М.: Мир, 1981. - С. 164-180.
4. Abo T. Extrathymic differentiation of T lymphocytes and its biological function // Biomed. Res. - 1992. - 13, № 1. - P. 1-39.
5. Adler W.H., Takigushi T., Marsh B., Smith R.T. Cellular recognition by mouse lymphocytes in vitro. I. Definition of a new technique and results of stimulation by phytohaemagglutinin and specific antigens // J.Exp.Med. - 1970. - 131, № 8. - P. 1049-1078.
6. Butenko G.M., Kharazi A.I. Effect of thymus grafts of various ages on the immune system formation in CBA mice // Mech. Ageing and Develop. - 1985. - 30, № 3. - P. 227-237.
7. Dardenne M., Tubiana N. Neonatal thymus grafts. II. Cellular events // Immunology. - 1979. - 36, № 2. - P. 215-220.
8. Hinsull S.M., Bellamy D. Development and involution of thymus grafts in rats with reference to age and sex // Differentiation. - 1974. - 2, № 5. - P. 299-305.
9. Hirokawa K., Albright J.W., Makinodan T. Restoration of impaired immune function in aging animals. I. Effects of syngeneic thymus and bone marrow grafts // Clin. Immunol. and Immunopathol. - 1976. - 5, № 2. - P. 371-376.
10. Hirokawa K. The thymus and aging. - In: Immunology and aging. New York, Plenum Press, 1977. - P. 51-72.
11. Hirokawa K., Utsuyama M. The effect of sequential multiple thymus grafting on the immune functions and life expectancy of aging mice // Mech. Ageing and Develop. - 1984. - 28, № 1. - P. 111-121.
12. Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque formation in agar by single antibody-production cells // Science. - 1963. - 140, № 3565. - P. 405.
13. Phan D.T., Phuong D.T., An V.T. et al. Effect of thymus transplantation on the number of granulocytes, antibody forming cells and on the life-span of aged mice // Thymus. - 1987. - 9, № 2. - P. 123-125.
14. Tubiana N., Dardenne M. Neonatal thymus grafts. I. Studies on the regulation of the level of circulating thymic factor (FTS) // Immunology. - 1979. - 36, № 2. - P. 207-213.
15. Wallis V.J., Leuchars E., Davies J.S. Studies of hyperthymic mice. II. The influence of thymus grafts on cell flow through the peripheral T-cell pool // Ibid. - 1978. - 35, № 6. - P. 1037-1043.

Наук.-дослід. ін-т геронтології
АМН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 27.10.94