

І.Ф. Лабунець

Вікові особливості функції тимуса та кори надниркових залоз у імунізованих Т-залежним антигеном мишей лінії СВА

У взрослых и старых мышей линии СВА исследован титр тимического сывороточного фактора (ТСФ) и концентрация кортикостерона в крови через 15, 30 и 60 мин, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 сут после инъекции 3%-й суспензии эритроцитов барана (ЭБ). Если у взрослых мышей титр ТСФ увеличился уже через 15 мин после инъекции ЭБ и оставался повышенным практически во все сроки (кроме 3 и 7 сут), а концентрация кортикостерона была высокой через 60 мин и 1 сут, то у старых иммунизированных животных показатели существенно не изменились. У взрослых и старых иммунизированных мышей между титром ТСФ и концентрацией кортикостерона есть корреляционная связь. Введение ЭБ старым мышам, которые длительно получали пептидный фактор тимуса тималин, привело к повышению титра ТСФ и снижению содержания кортикостерона в крови, однако временная динамика показателей в течение первого часа после иммунизации оставалась по-прежнему нарушенной.

ВСТУП

Вікове зменшення сили імунної відповіді на чужорідні антигени значною мірою пов'язане з порушенням функціонування Т-ланки імунної системи, яка знаходиться під впливом внутрішньосистемного регулятора тимуса [2, 19]. Гормони тимуса контролюють кількість і проліферативний потенціал Т-клітин і їх субпопуляцій, спектр, а також інтенсивність синтезу ними різних медіаторів, впливають на міжклітинні взаємодії [14, 17]. У дорослих мишей із видаленим тимусом концентрація антитіл у крові після імунізації Т-залежним антигеном (еритроцити барана – ЕБ) менша, ніж у тварин зі збереженою залозою, тоді як введення старим мишам тимічних факторів призводить до збільшення сили імунної відповіді [3, 6]. У мишей при старінні вміст гормонів тимуса у крові значно зменшується [4, 19].

Відомо, що імунні процеси в організмі розвиваються на фоні зміни активності

деяких нейрогормональних чинників, які відіграють роль неспецифічного компонента імунної відповіді і забезпечують адекватну за інтенсивністю імунну реакцію [3, 16]. Однією з постійних складових таких нейрогормональних зсувів є підвищення концентрації кортикостероїдів у крові, до яких знайдено рецептори як на епітеліальних клітинах тимуса, так і на лімфоцитах [22]. З віком змінюється не тільки функція кори надниркових залоз, але й її реактивність на стресові чинники, до яких належать і антигени різної природи [3, 11, 13]. Встановлено, що гормони тимуса за певних умов викликають збільшення концентрації адренкортикотропного гормону (АКТГ) і кортикостероїдів у крові [17, 18]. Разом з тим питання про характер змін ендокринної функції тимуса при дії на організм антигенних стимулів, а також особливості її взаємовідносин із корою надниркових залоз залишаються недостатньо вивченими.

© І.Ф. Лабунець

Мета нашої роботи – дослідити коливання концентрації гормонів тимуса і глюкокортикоїдів після введення тваринам різного віку тимусзалежного антигена; оцінити можливість їх змін у старих тварин за умов модуляції функції тимуса.

МЕТОДИКА

Експеримент було проведено на дорослих і старих мишах лінії СВА/Са (розплідник Інституту геронтології АМН України).

У I серії дослідження вивчали вікові особливості антигеніндукованих змін показників: концентрації гормону тимуса та глюкокортикоїдів у дорослих (віком 4,5–5 міс, $n=73$) і старих (віком 22–24 міс, $n=58$) мишей, яких вранці (9.00–10.00) внутрішньоочеревинно імунізували 3%-ю суспензією ЕБ в об'ємі $1,0 \times 10^{-3}$ л на 100 г маси [3]. Контроль – ін'єкція дорослим ($n=60$) і старим ($n=61$) мишам 0,9%-го розчину хлориду натрію у тому самому об'ємі. Вранці через 15, 30, 60 хв, 1, 2, 3, 4, 5, 6 і 7 діб після ін'єкції ЕБ та після введення 0,9%-го розчину хлориду натрію дорослих і старих мишей дослідної і контрольної груп декапітували під ефірним наркозом.

У II серії дослідження вивчали вплив модуляції функції тимуса на вказані вище показники. Дорослим мишам з 4-місячного віку довготривало вводили біологічно активний чинник тимуса тималін ($n=15$). Встановлено, що вже в цьому віці у мишей з'являються перші ознаки порушень ендокринної функції тимуса, тоді як тималін посилює останню у старих мишей і позитивно впливає на структуру залози [4, 12]. Разова доза тималіну становила 0,5 мг/100 г. Препарат вводили вранці підшкірно курсами, які включали 5 ін'єкцій, з інтервалом 2–3 доби, всього 6 курсів. Інтервал між курсами 2–3 міс [7]. Розроблена нами схема враховувала вікову чутливість імунної системи до впливу тималіну. Контрольні дорослі миші з того самого віку довготри-

вало отримували 0,9%-й розчин хлориду натрію ($n=12$). Дослідження антигеніндукованих змін показників у цих мишей проводили у віці 23–24 міс через 1 міс після останньої ін'єкції тималіну або 0,9%-го розчину хлориду натрію. З цією метою старих мишей внутрішньоочеревинно імунізували 3%-ю суспензією ЕБ. Через 15, 30 і 60 хв після імунізації всіх мишей декапітували під ефірним наркозом у ранкові часи доби.

Крім того, в роботі були використані інтактні дорослі (віком 4–5 міс, $n=21$) та старі (віком 22–24 міс, $n=18$) миші.

Ендокринну функцію тимуса оцінювали за вмістом у крові тимічного сироваткового фактора (ТСФ), який є одним із істинних гормонів залози [14, 15]. Результати виражали у вигляді \log_2 титру.

Концентрацію кортикостерону у крові визначали радіоімунним методом із використанням кортикостероїдз'язувального глобуліну, який був виділений із сироватки крові самиць мишей [20].

Цифрові результати обробляли статистично за допомогою критерію t Стьюдента та коефіцієнта кореляційного відношення (η) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дорослих і старих інтактних мишей титр ТСФ був $5,7 \pm 0,4$ ($n=21$) і $4,1 \pm 0,6$ ($n=9$). У дорослих мишей контрольної групи, яким вводили 0,9%-й розчин хлориду натрію, лише через 15 хв після ін'єкції показник зменшився до $4,3 \pm 0,3$ ($n=5$) порівняно зі значеннями у інтактних тварин ($P < 0,05$). В інші строки після ін'єкції, а також у старих мишей упродовж усього періоду дослідження титр ТСФ суттєво не відрізнявся від значень показника у інтактних тварин ($P > 0,05$). Тому надалі результати визначення титру ТСФ у дорослих і старих імунізованих мишей ми порівнювали зі значеннями, отриманими у інтактних тварин.

Результати досліджень введення 3%-ї суспензії ЕБ на динаміку титру ТСФ у мишей різного віку наведено в табл. 1. У дорослих мишей показник суттєво збільшувався вже через 15 хв після імунізації ЕБ порівняно з контрольними мишами ($P < 0,05$). Майже в усі строки (крім 3-ї та 7-ї доби) титр ТСФ також перевищив значення у інтактних тварин ($P < 0,05$). Через 30 і 60 хв після введення ЕБ показник був вищим, ніж через 15 хв ($P < 0,05$), а через 5 та 7 діб – нижчим порівняно зі значеннями через 30 хв ($P < 0,05$). У старих мишей в усі строки після імунізації ЕБ титр ТСФ був таким, як у інтактних старих мишей ($P > 0,05$), але меншим, ніж у дорослих мишей, імунізованих ЕБ ($P < 0,05$). У старих тварин на 5-ту добу після введення ЕБ показник був більшим порівняно зі значеннями через 60 хв, 1, 2 і 3 доби ($P < 0,05$).

У інтактних дорослих і старих мишей концентрація кортикостерону у крові становила $51,1 \pm 8,7$ ($n=17$) і $64,9$ нмоль/л $\pm 10,2$ нмоль/л ($n=18$) відповідно. У дорослих мишей лише через 15 хв, а у старих – через

Таблиця 1. Титр тимічного сироваткового фактора (log₂) у дорослих і старих мишей лінії СВА в різні строки після однієї ін'єкції 3%-ї суспензії еритроцитів барана

Строки дослідження	Дорослі миші	Старі миші
15 хв	$6,6 \pm 0,9$ (5)	$4,1 \pm 0,6^*$ (5)
30 хв	$9,2 \pm 0,5$ (7)	$3,7 \pm 0,5^*$ (7)
60 хв	$9,3 \pm 0,3$ (6)	$2,5 \pm 0,6^*$ (3)
1 доба	$7,6 \pm 0,5^{**}, ***$ (8)	$3,0 \pm 0,6^*$ (5)
2 доба	$8,5 \pm 0,9^{***}$ (6)	$3,2 \pm 0,2^*$ (5)
3 доба	$4,9 \pm 0,5^{**}$ (5)	$3,0 \pm 0,6^*$ (4)
4 доба	$7,3 \pm 0,7^{**}, ***$ (8)	$3,5 \pm 0,8^*$ (5)
5 доба	$8,4 \pm 0,7^{***}$ (8)	$4,9 \pm 0,3^{**}, ***$ (8)
6 доба	$6,8 \pm 0,4^{**}, ***$ (12)	$4,1 \pm 0,4^*$ (8)
7 доба	$5,1 \pm 0,7^{**}$ (8)	$4,1 \pm 0,5$ (8)

Примітка. Тут і в табл. 2 у дужках – кількість мишей. * $P < 0,05$ порівняно з дорослими мишами; ** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями через 60 хв; *** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями через 3 доби.

1 добу після ін'єкції 0,9%-го розчину хлориду натрію концентрація кортикостерону значно підвищилася порівняно зі значеннями у інтактних тварин і становила $91,1 \pm 8,6$ ($n=5$) і $105,9$ нмоль/л $\pm 6,6$ нмоль/л ($n=4$) відповідно ($P < 0,05$). В інші строки показники відповідали таким інтактних тварин ($P > 0,05$), з якими надалі ми порівнювали результати, отримані у імунізованих мишей.

Результати досліджень впливу імунізації на динаміку концентрації кортикостерону у мишей різного віку наведені в табл. 2. Концентрація кортикостерону в крові дорослих мишей через 30 хв і 1 добу після імунізації ЕБ суттєво перевищила показник у інтактних мишей ($P < 0,05$). На 2-гу добу після введення антигена концентрація гормону у крові зменшилася порівняно з контрольними значеннями у більш ранні строки дослідження, а на 3-тю добу показник дещо перевищив такий, що був у інтактних мишей ($P < 0,05$). Проте у 3 із 5 мишей на 3-тю добу після імунізації вміст гормону становив $124,4$ нмоль/л $\pm 28,3$ нмоль/л і при цьому був значно більшим, ніж у інтактних тварин ($P < 0,05$). На 4-ту добу після імунізації ЕБ концентрація

Таблиця 2. Вміст кортикостерону (нмоль/л) у крові дорослих і старих мишей лінії СВА в різні строки після однієї ін'єкції 3%-ї суспензії еритроцитів барана

Строки дослідження	Дорослі миші	Старі миші
15 хв	$70,1 \pm 6,1^{***}$ (5)	$44,4 \pm 9,4^*$ (5)
30 хв	$108,5 \pm 25,5^{***}$ (5)	$65,6 \pm 34,6$ (3)
60 хв	$73,3 \pm 20,5$ (3)	$102,5 \pm 45,6$ (3)
1 доба	$89,2 \pm 14,7^{***}$ (8)	$89,2 \pm 8,1^{**}$ (5)
2 доба	$44,1 \pm 7,2$ (6)	$79,1 \pm 13,3^*$ (3)
3 доба	$91,8 \pm 27,9$ (5)	$62,1 \pm 8,9$ (3)
4 доба	$68,7 \pm 22,2$ (6)	$79,7 \pm 13,9$ (5)

* $P < 0,05$ порівняно з дорослими мишами; ** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями через 15 хв; *** $P < 0,005$ порівняно зі значеннями через 2 доби.

кортикостерону відповідала значенням дорослих інтактних мишей ($P > 0,05$).

У старих мишей в усі строки після імунізації концентрація кортикостерону була подібною до такої у старих мишей інтактною та контрольної груп ($P > 0,05$). Через 15 хв і 2 доби після імунізації ЕБ цей показник у старих мишей відрізнявся від значень дорослих мишей (див. табл. 2).

У дорослих і старих імунізованих мишей між титром ТСФ і вмістом кортикостерону коефіцієнт кореляційного відношення $\eta = 0,58 \pm 0,17$ і $0,55 \pm 0,17$ відповідно ($P < 0,05$).

Таким чином, у дорослих мишей лінії СВА тимусзалежний антиген (ЕБ) спричинив зміни функції тимуса і кори надниркових залоз, які характеризувалися чередуванням періодів підвищення вмісту ТСФ і кортикостерону в крові з періодами їх нормалізації. Для старих імунізованих мишей властива монотонність коливань концентрації гормону тимуса і глюкокортикоїдів. У дорослих і старих мишей досліджувані показники кореляційно взаємозв'язані.

На наступному етапі роботи (II серія) ми дослідили вплив тималіну на вміст ТСФ і кортикостерону у старих імунізованих мишей. Встановлено, що у мишей, які отримали 0,9%-й розчин хлориду натрію (контроль), через 15, 30 і 60 хв після імунізації ЕБ титр ТСФ був $4,0 \pm 0,8$ ($n=4$); $2,8 \pm 0,2$ ($n=4$) і $3,2 \pm 0,6$ ($n=4$) відповідно. У мишей, яким вводили тималін (дослід), наступна імунізація призвела до деякого підвищення значень показника, який в ті самі строки становив $5,8 \pm 0,4$ ($n=5$), $4,8 \pm 0,9$ ($n=5$) і $5,6 \pm 0,9$ ($n=5$) відповідно. Ми раніше показали [5], що у старих мишей, які отримали тималін, через 1, 2, 3 та 4 доби після імунізації ЕБ титр ТСФ суттєво підвищувався порівняно з імунізованими старими тваринами контрольної групи ($P < 0,05$).

Слід відмітити, що через 30 і 60 хв після імунізації старих мишей, які отримували тималін, концентрація кортикостерону не

відрізнялася ($27,4 \pm 21,6$ і $34,9$ нмоль/л $\pm 7,8$ нмоль/л відповідно; $P > 0,05$). У мишей контрольної групи в ці строки показник становив $77,1 \pm 19,9$ і $83,7$ нмоль/л $\pm 9,1$ нмоль/л відповідно; при цьому через 60 хв він перевищував значення дослідної групи ($P < 0,05$).

Отже, пептидний фактор тимуса тималін призвів до підвищення титру гормону тимуса і зменшення концентрації кортикостерону у крові старих мишей у відповідь на імунізацію тимусзалежним антигеном, проте властивою для дорослого організму часової динаміки коливань показників ми не спостерігали.

Відомо, що в перші хвилини та години після дії на організм різних антигенних чинників змінюється кількість і спектр різних біологічно активних чинників (інтерлейкіни, інтерферон, ендорфіни тощо), які синтезують активовані клітини імунної системи [3, 16]. Вони відіграють роль аферентного сигналу для гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, який значно посилює її активність [16, 23]. Ми вважаємо, що ТСФ, вміст якого підвищується вже через 15 хв і стає особливо виразним через 30 і 60 хв після введення антигена, також може бути зв'язувальною ланкою між імунною та нейроендокринною системами. Так, підвищення концентрації кортикостерону у дорослих мишей через 30 хв після введення антигена корелює із високим титром ТСФ, а у дорослих мишей із видаленим тимусом реакція кори надниркових залоз на стресові стимули слабшає [11]. Наші результати узгоджуються із даними інших авторів, які показали, що введення одного із гормонів тимуса у третій шлуночок мозку дорослих мишей призводить до різкого підвищення вмісту глюкокортикоїдів у крові, тоді як у неонатальних мишей з вилученим тимусом розвиваються дегенеративні зміни у гіпофізі, надниркових залозах, знижується у крові концентрація АКТГ і кортикостерону [18, 21].

На думку Besedovsky та співавт. [16], підвищення вмісту глюкокортикоїдів в індуктивну фазу імунної реакції найімовірніше спрямоване на пригнічення функції високочутливих до дії цих гормонів Т-супресорів, а в продуктивну фазу – на гальмування функції клітинних елементів, які неспецифічно активовані антигеном, тим самим виконуючи важливу роль у забезпеченні імуноспецифічності. На висоті антитілоутворення мішенню для впливу ТСФ можуть бути Т-хелпери [14, 17]. Оскільки тимус є внутрішньосистемним регулятором, не виключено, що саме через зміну концентрації його гормонів узгоджується сила імунної відповіді з коливаннями освітлення і температури навколишнього середовища [5].

Слід зазначити, що односпрямовані в перші годину і добу після введення ЕБ зміни вмісту ТСФ і кортикостерону стають різноспрямованими на 2-гу і 3-тю добу. Ці результати підкреслюють складний і неоднозначний характер взаємовідношень функції тимуса та кори надниркових залоз при дії антигена на організм. Іншими авторами також встановлено взаємний вплив гормонів тимуса і глюкокортикоїдів, який може бути як стимулювальним, так і пригноблювальним [3, 16, 22]. Не виключено, що фазність коливань концентрації цих гормонів у процесі імунної відповіді забезпечує етапність і/або інтенсивність реакцій, які вони контролюють, а саме: міграція лімфоїдних клітин, їх проліферація, синтез різних цитокінів і тощо [3, 22]. Подібний характер взаємовідношень функцій тимуса та кори надниркових залоз у дорослому організмі ми встановили і при дослідженні їх циркадіанних ритмів, які також є проявом адаптивних реакцій імунної системи на дію чинників різної природи [9].

Оскільки між імунною та нейроендокринною системами існують двосторонні зв'язки, можливо припустити, що відсутність у старих мишей реакції з боку тимуса

на антигенний стимул пояснюється не тільки його віковими порушеннями, але й гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою системою. Показано, що при старінні змінюється структура епітеліального компонента тимуса і кількість в останньому рецепторів до глюкокортикоїдів [17, 19]. У старих тварин змінюється обмін нейромедіаторів у гіпоталамусі та чутливість цього органа до дії периферичних гормональних сигналів, що може призвести до послаблення регуляторного впливу цієї структури на імунні реакції та порушення функції кори надниркових залоз [1, 17]. Так, ми встановили, що вентромедіальне ядро гіпоталамуса, яке є важливою ланкою системи запуску стресорних реакцій і активується в процесі імунної відповіді, з віком втрачає контроль над ендокринною функцією тимуса, про що свідчить відсутність зниження титру ТСФ у старих імунізованих тварин із ушкодження вентромедіального ядра [13].

Не тільки особливості впливу нейроендокринної системи на тимус при старінні, але й порушення функції самого тимуса, в свою чергу, має певне значення для формування вікових змін реакції надниркових залоз на антиген. Ми показали, що вміст ТСФ і кортикостерону у старих мишей корелюють між собою, а після вилучення тимуса у старих тварин концентрація кортикостерону у крові різко зменшується [11]. Разом з тим спроба поліпшити взаємовідношення надниркових залоз і тимуса у імунізованих старих мишей, діючи на останніх за допомогою біологічно активного чинника тимуса тималіну, не мала успіху. Незважаючи на підвищення вмісту гормону тимуса у старих мишей після введення ЕБ і можливість підвищення чутливості надниркових залоз до їх дії [11], концентрація кортикостерону у крові в першу годину після імунізації не збільшувалася, а, навпаки, в окремі строки навіть зменшилася. При цьому у старих мишей, які отримували тималін, коливання

титру ТСФ у процесі антитілоутворення були монотонними, а його значення, як і концентрація антитіл у крові у продуктивну фазу імунної відповіді, перевищили такі у дорослих імунованих мишей [6]. Ці дані ще раз підкреслюють важливість глюкокортикоїдів, як одного із чинників, що контролює інтенсивність імунних процесів, а також те, що у старому організмі порушення реакції надниркових залоз на антигенний стимул розвивається на рівні центральних регулюючих структур. Тому для поліпшення взаємовідношень функції тимуса та кори надниркових залоз при дії антигена на організм патогенетично обґрунтованим буде використання препаратів, які впливають на такі структури. Так, наприклад, ми встановили, що препарати епіфіза гальмують вікові зміни структури деяких гіпоталамічних ядер, відновлюють баланс нейромедіаторів у гіпоталамусі та його чутливість до дії глюкокортикоїдів і значною мірою поліпшують у старих тварин адаптивні зміни концентрації глюкокортикоїдних гормонів і гормонів тимуса при дії стресових стимулів [8].

ВИСНОВКИ

1. У дорослих мишей лінії СВА зміни ендокринної функції тимуса і глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз після введення Т-залежного антигена носять фазовий характер і пов'язані між собою.

2. У старих мишей реакція цих залоз на антигенний стимул змінюється і проявляється монотонністю коливань титру ТСФ і концентрації кортикостерону в динаміці імунної відповіді.

3. Модуляція функції тимуса за допомогою пептидного чинника залози тималіну призвела до підвищення титру ТСФ і зниження концентрації кортикостерону у крові старих імунованих мишей, але часова динаміка показників залишилася порушеною.

I.F. Labunets

AGE-RELATED PECULIARITIES OF THYMUS AND ADRENAL CORTEX FUNCTION IN MICE IMMUNIZED BY T-DEPENDENT ANTIGEN

The thymic serum factor (FTS) titer and corticosterone level in blood of adult and old CBA mice after immunization by T-dependent antigen was investigated. It has been revealed that in adult mice these indices influenced by phase changes in dynamics of immunization whereas in old mice fluctuations of FTS and corticosterone levels were monotonous. In both adult and old mice the correlation exists between thymic hormone and corticosterone. The increasing of thymic function by thymaline administration did not improve the dynamics of FTS titer and corticosterone level in immunized old mice.

Institute of Gerontology Academy of Medical Science, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза. Геронтологический аспект // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1997. – **83**, № 8. – С.1–13.
2. Бутенко Г.М. Старение иммунной системы // Пробл. старения и долголетия. – 1998. – **7**, № 3. – С.100–108.
3. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. – Л.: Наука, 1988. – 251 с.
4. Лабунец И.Ф. Возрастные особенности ритмических колебаний эндокринной функции тимуса у животных // Журн. АМН Украины. – 2000. – **6**, № 4. – С.783–791.
5. Лабунец И.Ф., Магдич Л.В., Максук Т.В., Бутенко Г.М. Факторы тимуса и адаптивные изменения функции иммунной системы у мышей линии СВА/Са разного віку. – В кн.: Тез. Доп. III Нац. конгресу геронтологів та геріатрів України (Київ 26–28 вер. 2000 р.). – К., 2000. – С. 160.
6. Лабунец И.Ф. Вікові зміни циркадних і циркануальних коливань величини імунної відповіді та числа клітин у лімфоїдних органах тварин: можливий зв'язок з факторами тимуса // Фізіол. журн. – 2001. – **47**, № 5. – С.54–62.
7. Лабунец И.Ф., Коркушко О.В., Терешина О.П. и др. Факторы тимуса и изменения функций иммунной и эндокринной систем при старении // Пробл. старения и долголетия. – 2002. – **11**, № 2. – С.111–124.
8. Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М., Драгунова В.А. и др. Пептидные факторы эпифиза и ритмы функций тимуса и костного мозга у животных при старении // Успехи геронтологии. – 2004. – Вып. 13. – С.81–89.
9. Лабунец И.Ф., Шатило В.Б., Магдич Л.В. Циркадианні взаємовідносини функцій тимуса, епіфіза та гіпофізарно-надниркової системи у молодих людей і людей похилого віку // Ендокринологія. – 2004. – **9**, № 1. – С.70–77.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высш. школа, 1973. – 343 с.

11. Магдич Л.В., Лабунец І.Ф., Терешина О.П. и др. Возрастные особенности взаимодействия тимуса и коры надпочечников // Пробл. старения и долголетия. – 2001. – **10**, № 4. – С.345–351.
12. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. – Пб.: ИКФ “Фолиант”, 2001. – 160 с.
13. Фролькис В.В., Бутенко Г.М., Лабунец І.Ф. и др. Влияние электролитического повреждения вентромедиального ядра гипоталамуса на функции иммунной системы у взрослых и старых крыс // Пробл. старения и долголетия. – 2000. – **9**, № 3. – С.217–223.
14. Ярилин А.А. Коррекция эндогенной выработки гормонов тимуса. Обоснование нового подхода к иммунореабилитации, иммунорегуляции // Int. J. Immunorehabilitation (Международ. журн. иммунореабилитации). – 1998. – № 10. – P.8–17.
15. Bach J.F., Dardenne M., Bach M.A. Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man // Transplant. Proc. – 1973. – **1**, № 1. – P.99–104.
16. Besedovsky H. J., del Rey A. Immunoneuroendocrine interactions: facts and hypotheses // Endocrine Reviews. – 1996. – **17**, № 1. – P.64–102.
17. Goya R.G., Bolognani F. Homeostasis, thymic hormones and aging // Gerontology. – 1999. – **45**, № 3. – P.174–178.
18. Hall N.R., Mc Gillis J.P., Spangelo B.L., Goldstein A.L. Evidence that thymosin and other biological response modifiers can function as neuroactive immunotransmitters // J. Immunol. – 1985. – **135**, Suppl.1. – P.806–811.
19. Hirokawa K. Immunity and aging. – In: Principles and practice in geriatric medicine / Ed. M.S.G.Parchy. – John Willey and Sons Ltd, 1998. – P.35–47.
20. Henning S.J. A sensitive and convenient method for measurement of corticosterone in rat serum // Steroids. – 1980. – **35**, № 6. – P.673–683.
21. Millington G., Buckingham J.C. Thymic peptides and neuroendocrine –immune communication // J. Endocrinol. – 1992. – **133**, № 2. – P.163–169.
22. Savino W., Artz E., Dardenne M. Immuno-neuroendocrine connectivity: paradigm of the thymus-hypothalamus-pituitary axis // Neuroimmuno-modulation. – 1999. – № 6. – P.126–136.
23. Turnbull A.V., River C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: action and mechanism of action // Physiol. Rev. – 1999. – **70**, № 1. – P.1–47.

Ін-т геронтології АМН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 15.09.2004