

*Женгелёв Г.Е., Наумов Р.В.*

## **МЕХАНИЗМЫ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА**

*Научный руководитель: ассист. Рагунович Л.Д.*

*Кафедра нормальной физиологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Хорошо известно, что старение организма сопровождается возрастной инволюцией вилочковой железы, которая начинается с пубертатного периода на пике выработки половых гормонов с ежегодной утратой от 3% до 5% активной ткани в среднем до 45-60 лет, после чего наблюдается замедление атрофии активной ткани тимуса до 1% в год. Одним из последствий инволюции тимуса является снижение иммунной функции, следствием чего может быть повышение частоты инфекционных, опухолевых и аутоиммунных заболеваний, в связи с чем актуальным представляется более глубокое понимание современных представлений о механизмах возрастной инволюции вилочковой железы и способах её контроля.

Цель работы: систематизация современных представлений о механизмах возрастной инволюции тимуса.

Задачи: описание механизмов Fas-опосредованного апоптоза и эпителиально-мезенхимального перехода.

Согласно изученным источникам, наиболее значимыми механизмами инволюции вилочковой железы являются Fas-опосредованный апоптоз и эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Эти же механизмы позволяют объяснить взаимосвязь более высоких темпов атрофии тимуса с пубертатом и хроническими воспалительными процессами.

Fas-опосредованный апоптоз является внешним путем апоптоза, связанным с Fas-рецепторами (FasR), расположенными на тимоцитах. Взаимодействие Fas-лиганда (FasL) регуляторных Т-клеток с FasR тимоцитов приводит к активации Fas-ассоциированного домена смерти (FADD) и последующему каскаду каспазных реакций. Итогом каспазного каскада является активация каспаз-3/6/7, приводящая к запуску механизмов внутриклеточного протеолиза, и проапоптотического белка Bid, в результате чего из митохондрий высвобождается ряд веществ (цитохром-С, факторы, запускающие апоптоз), участвующих в программируемой клеточной смерти. Экспрессия FasR стимулируется половыми гормонами, интерлейкином-6, онкостатином М, лейкоцистическим ингибиторным фактором, что во многом определяет срок начала и темп инволюции.

Эпителиально-мезенхимальный переход представляет из себя последовательное изменение эпителиального фенотипа клеток на мезенхимальный. Ему подвергаются тимусные эпителиальные клетки стромы (ТЭК). В ходе ЭМП ТЭК трансдифференцируются в мезенхимальные клетки в результате активации транскрипционных факторов (ZEB, SNAIL, SLUG, TWIST). Это приводит к разрушению белков межклеточных контактов, увеличению экспрессии белков N-кадгерина и виментина, а также уменьшению экспрессии E-кадгерина, в результате чего происходит необратимое изменение фенотипа ТЭК. Далее в образовавшихся мезенхимных клетках происходит повышенная экспрессия альфа-актина гладких мышц ( $\alpha$ -SMA), специфического белка фибробластов-1 (FSP-1) и фибронектина, что способствует трансформации мезенхимных клеток в фибробласты с последующей дифференцировкой в адипоциты через активацию рецептора PPAR $\gamma$  и синтез белка aP2, связывающего жирные кислоты. Подобно Fas-опосредованному апоптозу, эпителиально-мезенхимальный переход стимулируется половыми гормонами, цитокинами, медиаторами воспаления и окислительным стрессом.

Понимание причин и механизмов возрастной инволюции тимуса открывает перспективы для её контроля. Так, использование антиоксидантов (визомитин, витамин С, N-ацетилцистеин, НАДФ, ресвератрол), противовоспалительных препаратов (сарилумаб, тоцилизумаб), агонистов грелина, методов геной инженерии, а также ограничение калорий уже сейчас позволяют замедлить возрастную инволюцию вилочковой железы, и таким образом значимо улучшить качество жизни в пожилом возрасте.