

*Г.Е. Женгелёв, Р.В. Наумов*

## МЕХАНИЗМЫ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА

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

*Кафедра нормальной физиологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*G.E. Zhengelev, R.V. Naumov*

## MECHANISMS OF AGE-ASSOCIATED THYMUS INVOLUTION

*Tutor: assistant L.D. Ragunovich*

*Department of Normal Physiology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В данной статье представлены современные сведения о механизмах возрастной инволюции вилочковой железы – Fas-опосредованном апоптозе и эпителиально-мезенхимальном переходе. Рассмотрены факторы, которые стимулируют атрофию паренхимы и стромы тимуса. Проанализированы терапевтические возможности, которые открывают перспективы для контроля возрастной инволюции вилочковой железы.

**Ключевые слова:** тимус, возрастная инволюция, Fas-опосредованный апоптоз, эпителиально-мезенхимальный переход.

**Resume.** This article presents current information on the mechanisms of age-associated thymus involution – Fas-mediated apoptosis and epithelial-mesenchymal transition. Factors that stimulate atrophy of the thymus parenchyma and stroma are considered. Therapeutic possibilities that open up prospects for controlling age-related involution of the thymus gland are analyzed.

**Keywords:** thymus, age-associated thymus involution, Fas-mediated apoptosis, epithelial-mesenchymal transition.

**Актуальность.** Вилочковая железа активно функционирует и развивается с шестой недели и до начала полового созревания, достигая в массе 30-40 г. После начала пубертата тимус постепенно инволюционирует с утратой от 3% до 5% активной ткани ежегодно. Темп атрофии снижается по мере старения, и после 40-50 лет не превышает 1% в год [1]. Одним из последствий возрастной инволюции вилочковой железы 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 взглядов о механизмах возрастной инволюции тимуса и способах её контроля.

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

### **Задачи:**

1. Описать механизм Fas-опосредованного апоптоза тимоцитов и его регуляцию.
2. Описать механизм эпителиально-мезенхимального перехода тимоцитов и его регуляцию.
3. Рассмотреть современные возможности терапевтического контроля возрастной инволюции тимуса.

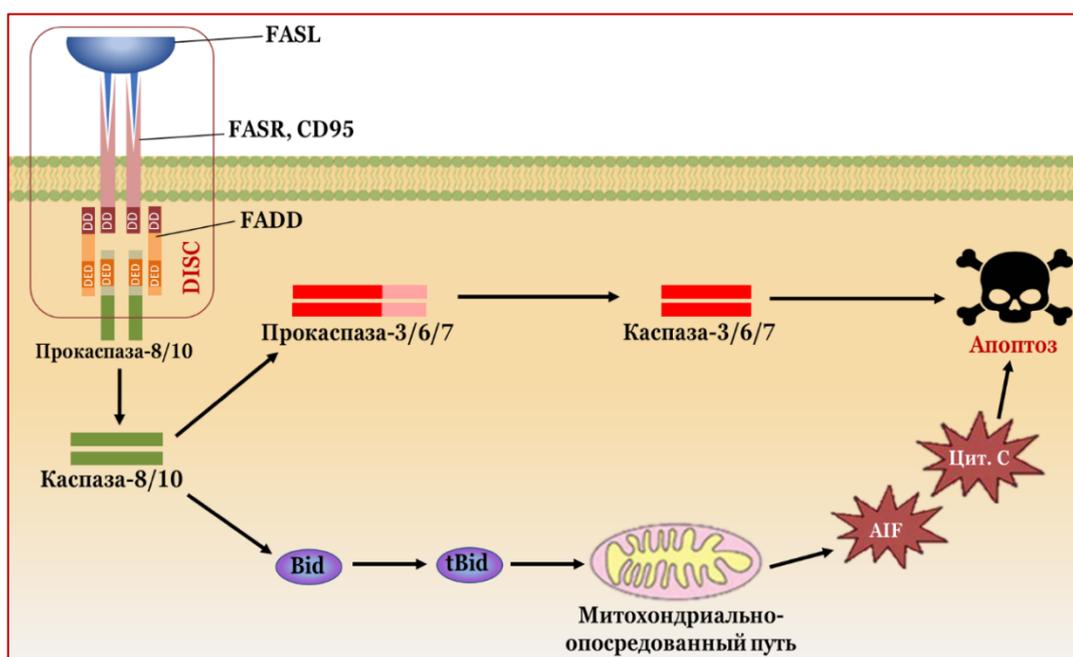
**Материал и методы.** Были изучены зарубежные и отечественные научные

статьи и учебные пособия. Построение, дополнение и перевод нижеприведенных схем осуществлялся при помощи программы Microsoft PowerPoint.

**Результаты и их обсуждение.** *Возрастная инволюция тимуса* – процесс снижения клеточности органа и развития белой жировой ткани, который сопровождается апоптозом тимоцитов и эпителиально-мезенхимальным переходом.

*Fas-опосредованный апоптоз*

Результаты исследований свидетельствуют об экспрессии Fas-рецептора (FASR, CD-95) на поверхности тимоцитов [2]. Его взаимодействие с Fas-лигандом (FASL, CD-95L) цитотоксического Т-лимфоцита [3] приводит к активации рецептора смерти. Fas связывается с Fas-ассоциированным доменом смерти (FADD), в результате чего происходит агрегация FADD и высвобождение DED (death effector domain), которые индуцируют активацию прокаспазы-8 путём димеризации. Образовавшаяся каспаза-8 способна активировать как прямой, казпазный путь, так и митохондриально-опосредованный путь апоптоза благодаря превращению цитозольного проапоптотического белка Bid в его активную форму tBid. tBid образует поры во внешней мембране митохондрий, в результате чего в цитоплазме повышается концентрация цитохрома С, фактора индуцирующего апоптоз (AIF) и других проапоптотических молекул. В лимфоидных клетках вилочковой железы помимо каспазы-8 аналогичным путём может активироваться и каспаза-10, так же запуская запрограммированную клеточную гибель [4]. Вышеописанный каскад реакций, возникающий в результате активации CD-95, представлен на рисунке 1.



**Рис. 1** – Схема Fas-опосредованного апоптоза

Fas-опосредованный апоптоз тимоцитов стимулируется такими биологически активными веществами, как андрогены, эстрогены, прогестерон, катехоламины [5] и глюкокортикоиды [6] путём концентрации FASR на мембранах клеток вилочковой железы.

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – регулируемый процесс

перехода тимусных эпителиальных клеток (ТЭК) в адипоциты через стадии мезенхимальных клеток и фибробластов.

Известно, что частота ЭМП коррелирует с возрастом и увеличивается под действием окислительного стресса (ОС), воспаления, TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta, индуктор ОС), грелина, андрогенов, эстрогенов путём индукции факторов транскрипции ZEB, SNAIL, SLUG и TWIST. Данные факторы подавляют экспрессию эпителиальных генов одновременно стимулируя экспрессию мезенхимальных генов при помощи метилирования ДНК, модификации гистонов и регуляции некодирующими РНК. В результате, в тимоцитах снижается концентрация N-кадгерина и виментина, возрастает уровень E-кадгерина, обеспечивая трансдифференцировку. В новообразованных мезенхимных клетках повышается экспрессия  $\alpha$ -SMA (альфа-актин гладких мышц), FSP-1 (специфический белок фибробластов-1) и фибронектина, вызывая их дифференцировку в фибробласты. В дальнейшем фибробласты превращаются в адипоциты через активацию проадипогенных путей PPAR $\gamma$  (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом) и образование aP2 (белок, связывающий жирные кислоты адипоцитов) [7]. Вышеописанный каскад реакций представлен на рисунке 2.

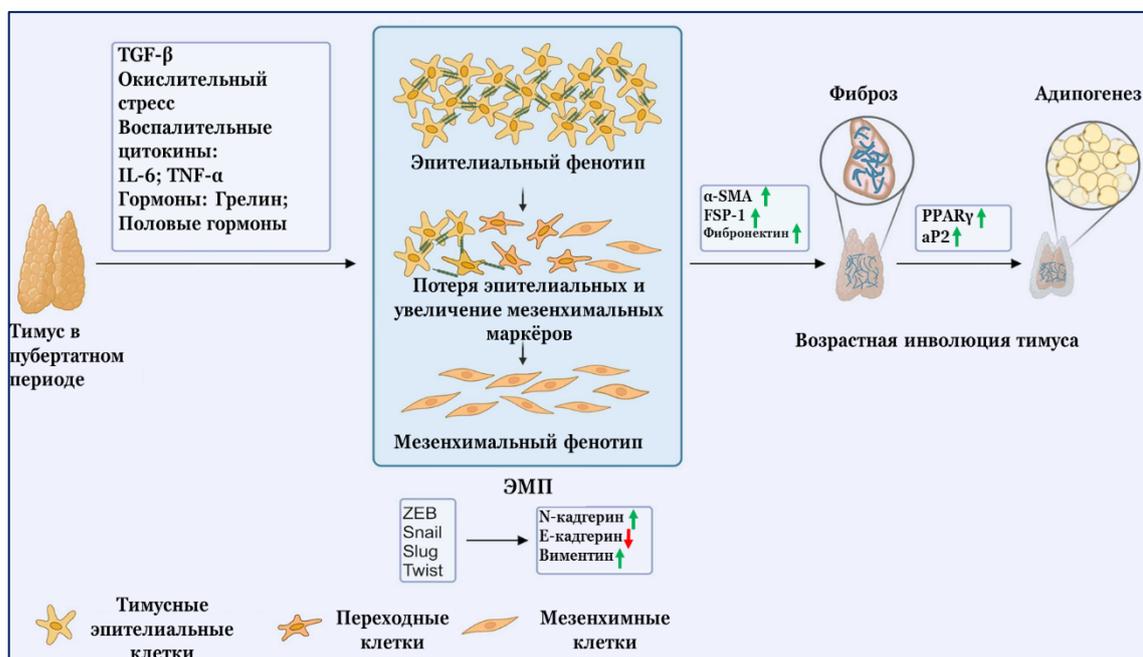


Рис. 2 – Эпителиально-мезенхимальный переход

### Терапевтический контроль возрастной инволюции тимуса

Окислительный стресс, вызванный старением, является основным фактором, способствующим атрофии тимуса. Стромальные клетки, включая ТЭК в коре тимуса и мозговом веществе, с возрастом демонстрируют повышенный уровень активных форм кислорода (АФК) из-за относительного недостатка каталазы. Высокая концентрация TGF- $\beta$  дополнительно увеличивает выработку АФК и подавляет антиоксидантные ферменты, усиливая окислительный стресс.

Методы терапевтического контроля эпителиально-мезенхимального перехода

тимоцитов (рисунок 3) включают в себя:

1. Использование антиоксидантов (визомитин (SKQ1), витамин С (VC), N-ацетилцистеин (NAC), ресвератрол (RSV), НАДФ) и трансгенной экспрессии каталазы. Замедление возрастной инволюции тимуса достигается снижением концентрации АФК [7].

2. Ограничение калорий (ОК) ввиду подавления экспрессии генов виментина, N-кадгерина в тимоцитах, PPAR $\gamma$  и  $\alpha$ P2 в фибробластах. Долгосрочная калорийная перегрузка, возникающая при ожирении, ускоряет старение тимуса и ограничивает линию Т-клеточных рецепторов [7].

3. Инъекции грелина. Повышение концентрации грелина подавляет экспрессию виментина, N-кадгерина и FSP-1 в тимусе, ингибируя ЭМП и увеличивая количество ранних предшественников тимоцитов. Синтетические низкомолекулярные агонисты рецептора грелина длительного действия частично обращают вспять возрастную инволюцию тимуса [7].

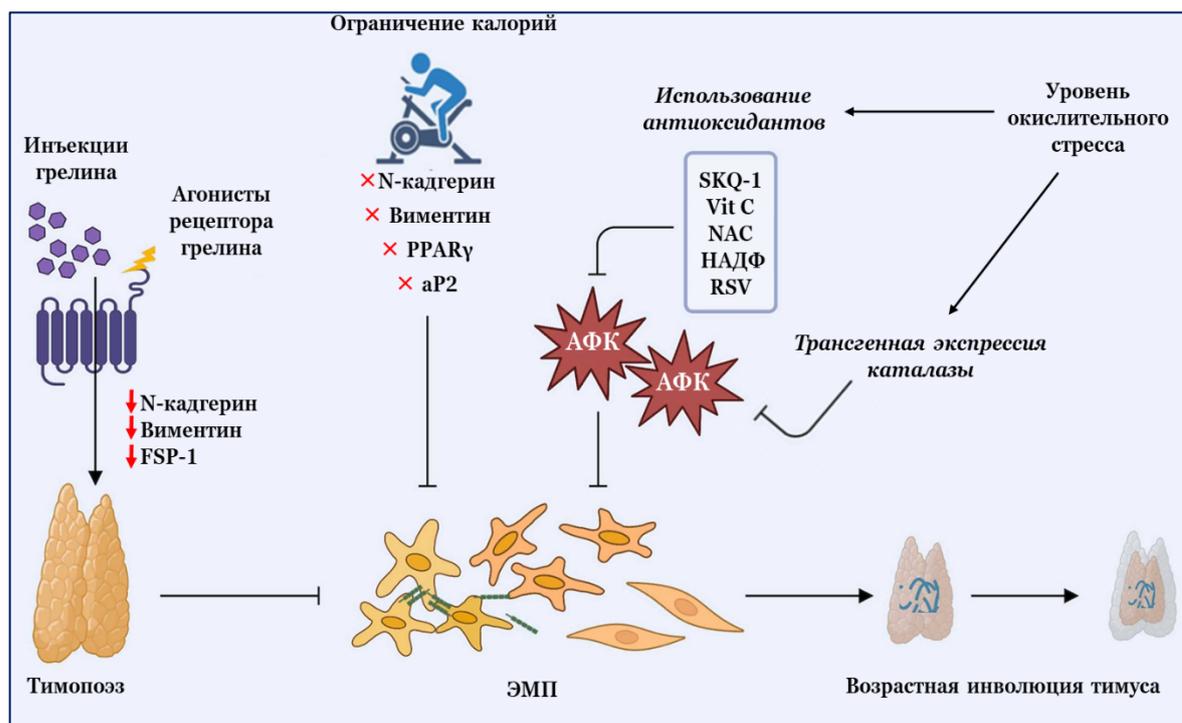


Рис. 3 – Методы терапевтического контроля эпителиально-мезенхимального перехода тимоцитов

Концентрация воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), и интерлейкина 6 (IL-6), значительно увеличивается с возрастом, способствуя развитию воспалительных заболеваний. Их воздействие на ТЭК индуцирует преждевременное старение, ускоряя инволюцию тимуса [7] как путём Fas-опосредованного апоптоза, так и по механизму эпителиально-мезенхимального перехода. Противовоспалительные препараты, ингибирующие IL-6 и TNF- $\alpha$  (сарилумаб, тоцилизумаб), способны замедлить атрофию вилочковой железы.

Рецепторы половых гормонов экспрессируются в ТЭК и во всех субпопуляциях тимоцитов, и экспрессия этих рецепторов в тимусе увеличивается с возрастом, тем самым увеличивая гибель клеток, вызванную половыми стероидами. Андрогены

активируют эпителиально-мезенхимальный переход, повышая экспрессию мезенхимальных маркёров и ингибируя экспрессию E-кадгерина в эпителиальных клетках. Эстрогены и прогестины также индуцируют ЭМП, увеличивая экспрессию N-кадгерина и уменьшая экспрессию белка E-кадгерина [7].

#### **Выводы:**

1. Ключевыми процессами, сопровождающими возрастную инволюцию тимуса, являются Fas-опосредованный апоптоз, которому подвергается паренхима органа, и эпителиально-мезенхимальный переход, протекающий в строме.

2. Понимание причин и механизмов возрастной инволюции вилочковой железы открывает перспективы для её контроля. Так, использование антиоксидантов, противовоспалительных препаратов, агонистов рецептора грелина, методов генной инженерии, а также ограничение калорий уже сейчас позволяют замедлить возрастную инволюцию тимуса, и таким образом значимо улучшить качество жизни в пожилом возрасте.

3. При лечении заболеваний, требующих гормональной заместительной терапии у геронтологических пациентов, следует учитывать негативное влияние эстрогенных, гестагенных и андрогенных лекарственных препаратов на вилочковую железу.

#### **Литература**

1. Демьяненко С.В., Чистяков В.А., Водопьянов А.С., Брень А.Б. Возрастные изменения тимусзависимого звена иммунной системы // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012. С 18.
2. Nishimura Y. et al. In vivo analysis of Fas antigen-mediated apoptosis: effects of agonistic anti-mouse Fas mAb on thymus, spleen and liver //International immunology. – 1997. – Т. 9. – №. 2. – С. 307-316.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. В.В. Зверева, А.С. Быкова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. С 299.
4. Fan T. J. et al. Caspase family proteases and apoptosis //Acta biochimica et biophysica Sinica. – 2005. – Т. 37. – №. 11. – С. 719-727.
5. Leposavić G., Perišić M. Age-associated remodeling of thymopoiesis: role for gonadal hormones and catecholamines //Neuroimmunomodulation. – 2008. – Т. 15. – №. 4-6. – С. 290-322.
6. Sudhir Gupta, J. John Cohen. MECHANISMS OF LYMPHOCYTE ACTIVATION AND IMMUNE REGULATION VI Cell Cycle and Programmed Cell Death in the Immune System. 1996. С 199.
7. Yang J. et al. Epithelial-mesenchymal transition in age-associated thymic involution: Mechanisms and therapeutic implications //Ageing research reviews. – 2023. – Т. 92. – С. 102115.