

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Геронтология в XXI веке: новые
горизонты

Долгожительство: прошлое,
настоящее и будущее

История геронтологии

Старение и продолжительность
жизни: гипотезы, модели,
прогнозы

Молекулярные и физиологические
механизмы старения

Математические модели
в геронтологии

Медико-социальные аспекты
геронтологии

Advances in Gerontology

2001
ВЫПУСК 8
VOLUME 8

В.О. Полякова, И.М. Кветной, В.Х. Хавинсон, А.Т. Марьянович, С.С. Коновалов

ТИМУС И СТАРЕНИЕСанкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН,
197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; эл. почта: kvetnoy@medport.ru

В обзоре анализируются современные представления о структурно-функциональной организации тимуса, его роли в регуляции гомеостаза и механизмах старения организма.

Ключевые слова: тимус, старение, иммунитет, регуляция гомеостаза.

**Анатомия и характеристика
клеточных типов тимуса**

У человека тимус расположен в грудной полости в области верхнего межплеврального пространства переднего средостения [2]. Зрелый тимус покрыт снаружи соединительнотканной капсулой, от которой внутрь отходят перегородки (септы), разделяющие тимус на доли. Капсула и отходящие от нее септы построены из плотной волокнистой соединительной ткани. Внутри эпителиального каркаса располагаются *тимоциты*. В дольке зрелого тимуса различают корковый и мозговой слои [2].

Корковый слой представляет собой эпителиальную ткань сетчатого строения, в петлях которой расположено большое количество лимфоцитов, что позволяет рассматривать тимус как лимфоэпителиальное образование. Субкапсулярный корковый слой представлен активно делящимися лимфобластами (ранними *протимоцитами*).

Внутренняя часть коркового слоя содержит потомки лимфобластов, в большинстве своем представленные неделящимися малыми тимоцитами и дендритными эпителиальными клетками, которые взаимодействуют между собой. По мере созревания протимоциты утрачивают дифференцировочный антиген CD1, но приобретают способность к экспрессии CD3, CD4 и CD8-антигенов. Дальнейшая дифференцировка тимоцитов протекает в мозговой части дольки тимуса.

Дендритные эпителиальные клетки (ДЭК) имеют крупное округлое ядро. Их характерная особенность — наличие длинных отростков, содержащих пучки тонофиламентов. Отростки соединяются между собой при помощи десмосом. В цитоплазме ДЭК присутствуют многочисленные секреторные гранулы, содержащие *тимозины* и *тимопоэтин*. ДЭК экспрессируют чрезвычайно большое количество молекул глав-

ного комплекса гистосовместимости (*major histocompatibility complex* — МНС) II класса [2].

Созревающие тимоциты, продолжая делиться и перемещаясь в более глубокие части коркового слоя, за счет реаранжировки генома образуют рецепторы Т-клеток к различным антигенам. Большинство тимоцитов, образовавшихся в корковом слое, в нем же и гибнет путем апоптоза в процессе генетически детерминированного отбора, включающего положительную селекцию (выживание клеток, способных распознавать собственные белки МНС) и отрицательную селекцию (гибель клеток с рецепторами к собственным антигенам). Погибшие тимоциты элиминируются макрофагами. Таким образом, в корковом слое образуются субпопуляции Т-клеток: сначала одновременно экспрессирующих маркеры хелперов/индукторов (CD4), киллеров/супрессоров (CD8) и рецепторов Т-клеток, затем — рецепторы Т-клеток и только один из маркеров. Более зрелые Т-клетки перемещаются в мозговое вещество [2].

Ретикулярно-эпителиальные клетки оксифильны, имеют светлое ядро с крупным ядрышком, в их цитоплазме умеренно развиты органеллы. Своими отростками они охватывают тимоциты, создавая микроокружение, необходимое для их деления и созревания.

В корковом слое можно выделить несколько особых вариантов эпителиальных клеток:

* *секреторные клетки* — их несколько типов, в их цитоплазме содержится большое количество секреторных гранул, которые являются местом синтеза и хранения необходимых для созревания тимоцитов биологически активных веществ: тимозина, тимопоэтина и тимусного сывороточного фактора. Первые два поступают в кровь и способны оказывать дистантное действие на клетки-мишени вне тимуса, что позволяет рассматривать их в качестве гормонов;

* *клетки-няньки*, которые поглощают в своей цитоплазме до нескольких десятков активно делящихся и часто гибнущих тимоцитов, изолируют их от окружающих клеток и, по-видимому, участвуют в их селекции;

* *периваскулярные клетки* — своими уплощенными отростками они охватывают капилляры и служат элементом гематотимического барьера, предотвращаю-

щего воздействие циркулирующих в крови антигенов на созревающие тимоциты.

Кроме периваскулярных клеток, в состав гематомического барьера входят также:

- эндотелий капилляров;
- базальная мембрана капилляров;
- перикапиллярное пространство, содержащее соединительнотканые волокна и макрофаги;
- базальная мембрана ретикулоэпителиальных клеток [1].

Мозговой слой сходен по строению с корковым, но содержит меньше лимфоцитов: они покидают тимус и заселяют Т-зависимые зоны периферических органов иммунной системы. В средней его части расположены слоистые эпителиальные тельца Гассала, образованные концентрическими наложениями эпителиальных клеток. К 15 годам у человека количество телец Гассала достигает максимума, после чего быстро убывает, тем не менее, новообразование телец Гассала продолжается (с меньшей интенсивностью) и в старческом возрасте. С возрастом корковый слой тимуса постепенно обедняется лимфоцитами [1].

Эмбриогенез тимуса

Закладка вилочковой железы в эмбриогенезе происходит из третьего глоточного кармана на 6-й неделе развития. Зачатки тимуса первоначально представлены только эпителиальной тканью. Сформированная ткань тимуса в основном состоит из двух типов клеток: эпителиальных и лимфоидных. Большинство эпителиальных клеток тимуса происходит из энтодермальных стволовых клеток, однако, есть данные о возможном двойном происхождении эпителиальных клеток тимуса (из энтодермы и эктодермы). Лимфоидные клетки мигрируют в зачаток тимуса из костного мозга [1].

Тимус хорошо развит у новорожденных: к моменту рождения это — самый крупный лимфоидный орган, его ткань активнее всех других продуцирует лимфоциты. Рост тимуса продолжается до наступления половой зрелости, масса его к этому времени составляет 30–40 г, в дальнейшем происходит инволюция железы. Тимус — центральный орган иммунной системы, в котором происходит антигеннезависимая пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов (timoцитов) из их предшественников, поступающих из красного костного мозга [1].

Дифференцировка и иммуноцитохимическая идентификация клеток тимуса

Клетки-предшественники Т-лимфоцитов поступают в тимус из костного мозга, мигрируя через стенки сосудов кортико-медуллярной зоны. Пролиферирующие низкодифференцированные протимоциты располагаются в виде скоплений между эпителиальными клет-

ками в субкапсулярной зоне, имеют вид больших лимфоцитов и еще не обладают рецепторами Т-клеток. Они экспрессируют на своей поверхности дифференцировочный антиген CD7. По мере усиления дифференцировки в цитоплазме на протимоцитах синтезируется антиген CD3, а позднее антигены CD1 и CD2. Окончательно сформированные протимоциты имеют фенотип $CD7^+CD1^+CD2^+cCD3^+CD4^-CD8^-$. Молекула антигена CD1 исчезает, когда клетка становится зрелой, а цитоплазматическая форма CD ($cCD3$) превращается в ее мембранный аналог [2].

По мере сборки α - и β -цепей рецептора Т-лимфоцита протимоциты начинают экспрессировать маркеры CD4 и CD8, давая начало большинству тимоцитов с фенотипом $CD1^+CD2^+CD4^+CD8^+$. Эти клетки способны дифференцироваться в двух направлениях: в клетки $CD1^-CD2^+CD4^+CD8^-$ и клетки $CD1^-CD2^+CD4^-CD8^+$ при наличии у обоих подтипов мембранного маркера CD3 и $\alpha\beta$ -рецептора Т-лимфоцита. Т-лимфоциты могут покидать тимус, они появляются в периферической крови и лимфоидных органах. В нормальных условиях выселившиеся из тимуса Т-лимфоциты экспрессируют антигены CD4 или CD8, а клетки фенотипа $CD4^+CD8^+$ отсутствуют [2].

При формировании тимуса его микроокружение создает условия, необходимые для полного развития многообразного функционального репертуара Т-клеток. Эти условия создаются, прежде всего стромальными клетками, в основном эпителиального происхождения — так называемыми взаимно проникающими клетками (*interdigitating cells* — IDC), макрофагами, а также нервными, и эндотелиальными клетками, фибробластами и другими соединительными структурами. Известно шесть типов эпителиальных клеток тимуса. Клетки 1-го типа формируют капсулу и перегородки и окружают периваскулярные пространства кортикальных капилляров; клетки типов 2–4 формируют кортикальную зону, ультраструктурно они варьируют — от электронно-прозрачных метаболически активных до электронно-плотных форм. Клетки 5-го типа редки, это — неспециализированные медуллярные эпителиальные клетки, тогда как клетки типа 6 (так называемые *стеллатные* клетки) формируют основную медуллярную популяцию и активно участвуют в образовании телец Гассала (*Hassall's corpuscles*) [1].

Широкий спектр антител позволяет иммуногистохимическими методами верифицировать клеточные компоненты тимуса. Так, антитела MR6 положительно реагируют с кортикальным эпителием, который выглядит как сеть клеток. При этом в наружной зоне коры выявляются округлые эпителиальные комплексы клеток, предположительно лимфо-эпителиальные комплексы клеток или питающие клетки тимуса (это они выше названы «няньками» *thymic nurse cells* — TNC);

интенсивно иммуноокрашенные отростки этих эпителиальных клеток находятся в тесном контакте с неокрашенными лимфоидными клетками. Эпителиальные клетки, окружающие узкие периваскулярные пространства кортикальных капилляров, также положительно реагируют с антителами MR6. В мозговом веществе тимуса эти антитела дают очень слабое окрашивание макрофагов и IDC [1].

CTES II антитела MR10, MR19 и Mab4 реагируют с субпопуляциями эпителиальных клеток тимуса, отличающимися от тех клеток, которые реагируют с антителами MR6, — с медуллярными клетками типа 6 и в субкапсулярно-периваскулярной области с клетками типа 1. Показано, что периваскулярные эпителиальные клетки коры тимуса метятся антителами обоих типов (MR6 и MR19).

Антитела Mab4 распознают тимусные гормоны в эпителиальных клетках. Они дают сильное окрашивание субкапсулярных-периваскулярных эпителиальных клеток типа 1, но при этом не все клетки этого типа дают положительную реакцию. Иммунопозитивные клетки имеют большие эухроматиновые ядра и электронно-прозрачную цитоплазму, богатую митохондриями и секреторными гранулами. В некоторых случаях позитивны только отростки, окружающие негативные кортикальные тимоциты. В целом внутренние зоны коры иммунонегативны, за исключением участков, ассоциированных с кортикальными капиллярами.

В медуле мозговой зоны при использовании Mab4-антител окрашиваются клетки типа 6 (стеллатные клетки). Они, подобно субкапсулярным клеткам, имеют крупные, иногда дольчатые, эухроматиновые ядра и электронно-прозрачную цитоплазму с гранулярными и везикулярными включениями и многочисленными митохондриями. Антитела Mab 8.18 реагируют только с тельцами Гассали и соседствующими с ними медуллярными эпителиальными клетками. Следует особо отметить установленный феномен экспрессии генов в эпителиальных клетках и тимоцитах (антитела pp200-MR6, IL-4R и 8.18). Аномалии их экспрессии при иммунодефицитах указывают на то, что всестороннее и полное развитие тимуса зависит во многом от взаимодействия между эпителиальным микроокружением и развивающимися тимоцитами.

Незрелые клетки типа 5, по-видимому, являются резервными для медуллярных эпителиальных клеток, которые могут развиваться в отсутствие зрелых медуллярных Т-лимфоцитов и тем самым являться источником для регенерации медуллярного эпителия. Следовательно, клетки типа 5 могут быть предшественниками интратимусного эпителия, детерминированного к медуллярному клону, но нуждающегося в сигналах Т-клеток для развития и созревания.

Полное созревание иммунокомпетентных, самостероидных Т-клеток происходит в результате перестройки гена рецептора Т-клеток (TCR), а также позитивной и негативной селекции. Этап развития от негативных предшественников Т-клеток ($CD3^{-}4^{-}8^{-}$) к антителам 914, поступающим в тимус, без перестройки гена TCR, к позитивным антителам 913; 914-TcR перестроенным Т-клетками, мигрирующими впоследствии из тимуса, осуществляется в результате тесного взаимодействия между стромальными клетками тимуса и тимоцитами.

При этом установлено, что этап селекции Т-клеток обеспечивается МНС класса I или II и комплексом TcR + CD8 или CD 4, кроме того, показано, что для этого необходим контакт Т-клеток с эпителиальными клетками тимуса (ЭКТ) с помощью таких молекул адгезии, как LFA-3, B7/BB1, Thy-1 и ICAM-1.

Было показано, что эпителиальные клетки секретируют молекулы, сходные, если не идентичные, гормонам кортикотропину, эндорфинам, энкефалинам, тиротропину, человеческому гонадотропину и некоторым другим, что позволяет рассматривать тимус не только как иммунный, но и эндокринный орган.

Регуляторные аспекты функционирования тимуса

Квинтэссенцией роли тимуса в регуляции гомеостаза может служить образное выражение академика РАМН В. В. Серова: «...тимус стоит на перекрестке иммунной и эндокринной систем регуляции».

Следует отметить, что на взаимодействие нервной и иммунной систем исследователи обратили внимание лишь в 80-е годы. Известно, что нервная система непосредственно воздействует на иммунную систему посредством нервов, иннервирующих красный костный мозг и вилочковую железу, а также опосредованно — через эндокринную систему. Эти закономерности были установлены так поздно потому, что деятельность иммунной системы проявляется скорее в тонких биохимических сдвигах, чем в классических морфологических изменениях.

Некоторое сходство, обнаруженное в деятельности нервной и эндокринной систем, отразилось в использовании исследователями последней таких терминов, как «ответ», «обучение», «кратковременная память» и «долговременная память» и некоторых других.

Недавно было установлено, что при опухолевом росте уровень различных тимусных гормонов значительно повышен, потому что некоторые опухолевые клетки способны к экспрессии тимусных гормоноподобных, химически измененных молекул, антитела к которым можно использовать для ранней диагностики новообразований у млекопитающих [12].

При различных изменениях гомеостаза следствием активации Т-лимфоцитов при действии на них митогена *in vitro* могут быть как пролиферация, так и апоптоз, причем выбор между этими формами производится, по всей видимости, на уровне индивидуальной клетки. В поздние сроки ответа на митоген вероятность апоптоза повышается. Было показано, что в культуре мононуклеаров здоровых людей в ответ на стимуляцию ФГА (фитогемагглютинин Р) наряду с пролиферативной реакцией регистрируется усиление апоптоза клеток [3].

Между интенсивностью пролиферации и апоптоза при действии митогена существует обратная зависимость, что позволяет рассматривать эти реакции как альтернативные формы ответа клеток на стимуляцию. Ответ Т-лимфоцитов в виде апоптоза достигает максимума позже, чем пролиферативный ответ. На высоте пролиферативного ответа усиливается эффективность индукции активационного апоптоза при действии дополнительных факторов. Пролиферативный и апоптотический ответы Т-клеток на стимуляцию различаются по характеру зависимости от концентрации митогена; высокие дозы митогена способствуют более раннему проявлению апоптоза активированных клеток [3].

Большую роль в гомеостатической функции тимуса играют нейропептиды, секретируемые его эпителиальными клетками (табл.1).

Таблица 1.

Нейропептиды, присутствующие в эпителиальных клетках тимуса

Нейропептиды	Зоны расположения иммунореактивных эпителиальных клеток
Нейрогипофизарные: окситоцин, вазопрессин, нейрофизин	Субкапсулярный слой, медулла, клетки Гассалья, тимусные питающие клетки
Опиоиды: Leu/Met-энкефалины	Субкапсулярный слой, медулла, одиночные кортикальные клетки.
β-Эндорфин	Субкапсулярный слой, одиночные кортикальные клетки
Субстанция Р	Субкапсулярный слой, одиночные кортикальные клетки
Хромогранин	Медулла
Бомбезин	Субкапсулярный слой, одиночные кортикальные клетки
Соматостатин	Кортекс
Фолликулостимулирующий гормон	Медулла
Лютеинизирующий гормон	Медулла
Тиротропин	Отдельные клетки в кортексе и медулле
Пролактин	Тельца Гассалья

Эпителиальные клетки тимуса, помимо нейропептидов, секретируют спектр несвязанных уникальных

полипептидов, называемых тимусными гормонами (тимопэтин, тималин, тимозины и другие), которые управляют некоторыми ступенями интра- и экстратимусной дифференцировки Т-клеток.

Пептидные гормоны можно рассматривать как модуляторы тимусной микросреды, и особенно ее эпителиального компонента. Особенно эти гормоны влияют на один индуктор дифференцировки тимоида — тималин, что дает основание предположить гормональный контроль событий [11].

В тимусе элиминируются лимфоциты, способные узнавать антигены собственного организма. Молекулы рецепторов в клеточной мембране тимоида взаимодействуют с комплексом МНС-аутоантиген в мембране эпителиальной клетки. Клоны тех тимоицитов, рецепторы которых узнают комплекс МНС-аутоантиген, уничтожаются. Таким образом, нормально функционирующая иммунная система удаляет из тимуса лимфоциты, запрограммированные активироваться антигеном собственного организма.

Тимозины и тимопэтины способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов и появлению специфических рецепторов в их клеточной мембране. Эти пептиды стимулируют выработку многих лимфокинов и продукцию иммуноглобулинов [2].

В последнее время появилось много работ, посвященных взаимосвязям селезенки и тимуса. Показано, что после спленэктомии повышается абсолютное число Т-лимфоцитов при значительном снижении пролиферативной активности в реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином и конканвалином А. Абсолютное число В-лимфоцитов в крови таких животных повышено с максимумом в послеоперационном периоде, затем происходит снижение. Спленэктомия нарушает также и соотношение популяций Т-лимфоцитов: увеличивается доля Т-супрессоров и уменьшается — Т-хелперов. Наблюдается снижение активности компонента. Фагоцитарная активность тем ниже, чем больше срок после операции. Содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов всех классов снижено, особенно резко — иммуноглобулина М. Возможно, происходящие иммунологические сдвиги связаны с потерей медиаторных нейрохимических связей между селезенкой и тимусом.

Через 3 сут после удаления селезенки у крыс повышаются метаболическая активность и белковый синтез в эпителиальных клетках тимуса. Было установлено, что в ответ на удаление селезенки через несколько месяцев уменьшается масса тимуса, а в самом тимусе возникают изменения, сходные с инволютивными процессами.

Экспериментальное удаление селезенки у крыс приводит к значительному изменению морфофункцио-

Таблица 2.

Образование цитокинов и проявление их активности в тимусе [6]

Цитокины	Клетки-продуценты	Эффекты
IL-1	Э, М	Костимуляция пролиферации ПТЛ и CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁺
IL-2	ПТЛ, CD4 ⁺ , CD8 ⁺	Пролиферация CD4 ⁺ и CD8 ⁺
IL-3	CD4 ⁺	Костимуляция ПТЛ
IL-4	ПТЛ, CD4 ⁺ , CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁺	Пролиферация CD4 ⁺ и CD8 ⁺
IL-5	CD4 ⁺	Костимуляция CD4 ⁺ и CD8 ⁺
IL-6	Ф, Э, М	Костимуляция ПТЛ, CD4 ⁺ и CD8 ⁺
IL-7	Э, Ф	Пролиферация ПТЛ, CD4 ⁺ , CD8 ⁺ и CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁺
IL-9	CD4 ⁺	Костимуляция ПТЛ
IL-10	CD4 ⁺	Подавление пролиферации
IL-11	Ф	Развитие миелоидных элементов
IL-12	М	Костимуляция ПТЛ и CD8 ⁺
ФНО α	ПТЛ, М, Э	Костимуляция ПТЛ, CD4 ⁺ и CD8 ⁺
Фактор стволовых клеток	Ф	Пролиферация ПТЛ, Э
Интерферон γ	ПТЛ, CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁺	Активация М, Э, ДК
Интерферон β	Ф	Активация М
ГМ-КСФ	ПТЛ, Ф, М, Э	Костимуляция CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁺ , развитие М и ДК
Г-КСФ	Ф, М, Э	Развитие миелоидных клеток
М-КСФ	Ф, М, Э	Развитие макрофагов
Трансформирующий фактор роста	Ф	Подавление пролиферации

Примечание: ДК — дендритные клетки; КСФ — колониестимулирующие факторы (Г-КСФ — колониестимулирующий фактор гранулоцитов, М-КСФ — колониестимулирующий фактор макрофагов, ГМ-КСФ — гранулоцитарный и моноцитарный колониестимулирующий фактор); М — макрофаги; ПТЛ — предшественники Т-лимфоцитов; Ф — фибробласты; ФНО — фактор некроза опухолей; Э — эпителиальные клетки; ИЛ — интерлейкины.

Возрастная инволюция тимуса и старение

Возрастная инволюция тимуса характеризуется наиболее выраженными (среди других органов) изменениями, имеющими сходные черты у различных видов млекопитающих. Этот процесс начинается очень рано — в течение первого года жизни [10, 14], а по некоторым данным еще до рождения [18]. Относительная масса тимуса к моменту рождения максимальна. После рождения она постепенно уменьшается за счет опережающего роста общей массы тела. При этом абсолютная масса тимуса растет, достигая максимума ко времени

нального состояния биоаминсодержащих структур тимуса. Максимальный ответ на спленэктомию выявляется через 15 сут после операции и выражается в значительном увеличении концентрации биогенных аминов, особенно гистамина, уменьшении размеров коркового и мозгового вещества и увеличении количества молодых форм тучных клеток. Выявленные изменения свидетельствуют о супрессивных процессах и инволюции тимуса после спленэктомии [4].

Выявлены 24-часовые ритмы содержания субпопуляций лимфоцитов в крови человека и экспериментальных животных, проявляющиеся в экспрессии различных рецепторов и маркеров (CD4, CD8, CD3, CD56), а также продукции цитокинов: интерлейкинов, интерферона, фактора некроза опухолей. Исследовали действие экзогенного интерлейкина 2 (IL-2) на субпопуляционный состав клеток тимуса и селезенки мышей в разное время суток. Работа проводилась на мышках, которых разделяли на три группы и IL-2 вводили однократно внутривенно: 1-й группе — в 10 ч, 2-й группе — в 20 ч. Третья группа служила контролем (введение изотонического раствора NaCl в те же часы суток). Введение IL-2 вызывало увеличение числа тимоцитов. Этот эффект на 3-и и 4-е сутки (в 10 и 15 ч) был более выражен во 2-й группе, а на 5-е сутки — в 1-й группе (10 и 15 ч). Иными словами, при вечернем введении IL-2 его эффект проявлялся раньше, но, видимо, и раньше угасал. И при утреннем, и при вечернем введении IL-2 изменялась суточная динамика количества тимоцитов. При этом во 2-й группе эффект был более продолжительным. Проведенные исследования показали, что введение экзогенного IL-2 мышам вызывает повышение общего количества клеток в тимусе, доли CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-timoцитов, а также снижение содержания клеток с фенотипом CD25⁺.

Введение экзогенного IL-2 меняет характер суточных вариаций исследованных показателей, что выражается в смещении времени максимальных и минимальных их значений на другие часы суток, а также в увеличении размаха колебаний. Выраженность эффектов экзогенного цитокина зависит от времени его введения: общее количество тимоцитов, процент субпопуляций CD3⁺- и CD4⁺-timoцитов в наибольшей степени изменяются после вечернего введения, а процент CD8⁺- и CD25⁺-клеток — после утреннего [5].

Значительную роль в регуляторных функциях тимуса играет продукция им цитокинов (табл. 2). Цитокины продуцируются как субпопуляцией тимоцитов, так и стромальными клетками — макрофагами, дендритными и эпителиальными клетками. Возможно, взаимодействие между поверхностными молекулами и цитокинами регулирует набор цитокинов и их продукцию обоими типами клеток [19].

полового созревания. С этого момента масса тимуса уменьшается экспоненциально в большей степени за счет коркового слоя и в меньшей — мозгового, с замещением их соединительной и жировой тканью.

Имеются данные о том, что замещение паренхимы тимуса жировой тканью представляет собой непрерывный процесс, достигающий максимума у людей в возрасте около 50 лет и более уже не прогрессирующий. Более того, количество нежировой ткани в тимусе может не снижаться далее после достижения 30-летнего возраста [18]. При этом исчезают тельца Гассала, нарушается правильное расположение эпителиальных клеток, уменьшается общее число лимфоцитов, накапливаются макрофаги, содержащие различные включения и обломки клеток, плазматические и тучные клетки.

Клеточное микроокружение тимуса у человека до достижения среднего возраста составляет 3–5% в год, а затем уменьшается менее чем на 1% ежегодно [10]. В. Nabarra, I. Andrianarison [16] изучали морфологическую ультраструктуру тимического микроокружения у старых мышей с помощью электронной микроскопии. Авторы наблюдали клеточные повреждения, которые со временем оказывали все большее влияние на строение тимуса. На поздних стадиях (мышей в возрасте 18–20 мес) наблюдалось исчезновение органной архитектуры и резкое снижение количества лимфоцитов. Отмечена потеря клеточной целостности микроокружения с лизисом клеточных мембран и формированием большого и просветленного цитоплазматического слоя, захватывающего немногие остающиеся лимфоциты.

Многочисленные липидные включения, окружающие оставшиеся эпителиальные клетки, группируются в округлые образования и/или граничат с полостями, которые также присутствуют в тимусах старых мышей. Поскольку тимическое микроокружение играет важную роль в обучении и функциональном использовании Т-клеток, и так как изменение этой клеточной сущности предшествует снижению некоторых иммунных функций, можно предположить, что повреждения мембран, нарушение целостности клеточного микроокружения и дисфункция Т-клеток коррелируют между собой [7].

Тимусная микросреда ответственна за блокирование и выживание клеток, поступающих в Т-клетки развивающегося пути. Один из главных элементов окружающей тимус среды — эпителиальные клетки. В отличие от других органов, где все эпителиальные клетки находятся на базальной мембране, в тимусе они могут взаимодействовать и вести себя подобно синцитию. Возможно, возрастная атрофия тимуса — результат дефектов в тимусной микросреде, которые ведут к сокращению количества IL-7 [7].

Факторы, внешние по отношению к оси «тимус—костный мозг», могут также играть важную роль

в тимусной атрофии. Зависимость ее от половой зрелости — пример влияния многочисленных гормональных изменений, происходящих в это время. Основным органом, который изменяется в течение половой зрелости — гипофиз, его удаление ведет к тимусной атрофии. Имплантация эпителиальной клетки линии GH3 от гипофиза ведет к реверсии тимусной инволюции у старых крыс. Этот эффект может быть обусловлен продукцией клетками GH3 гормона роста, поскольку мутанты Snell-Bagg — карлики, которые испытывают недостаток в гормоне роста, — рождаются, имея тимус, размеры которого меньше нормальных, к тому же их тимус рано атрофируется [7].

Показано, что Klotho ген продуцирует белок, который воздействует на атрофию тимуса. Этот ген кодирует мембранный белок, показывающий сходство последовательностей с ферментом β -глюкозидазой. Дефект в Klotho гене у мышей сокращает продолжительность их жизни. Эти животные нормально растут до 3–4 нед, но приблизительно в 8–9 нед умирают. У мышей с дефектом в Klotho гене выявляются различные возрастные изменения, и их тимус развивается сначала нормально, но после 6-недельного возраста подвергается атрофии [7].

С возрастом изменяются характер и ультраструктура секреторных эпителиальных клеток и лимфоцитов [9, 15]. Падает уровень тимусных гормонов, циркулирующих в крови и оказывающих выраженное влияние на развитие и функционирование Т- и, в некоторой степени, В-лимфоцитов, а также на различные виды иммунологических реакций [8]. С 20-летнего возраста в сыворотке человека начинается постепенное снижение тимического сывороточного фактора, завершающееся полным его исчезновением к 50–60 годам. В отличие от этого, уровень тимозина- $\alpha 1$ и тимоповтина, по-видимому, падает значительно раньше; этот процесс начинается с 10-летнего возраста [10]. Нужно отметить, что функционально инволюция тимуса начинается раньше, чем определяемая морфологически.

Было показано, что введение мышам IL-7-антител приводило к тимусному истощению, сходному с возрастным. Недавние исследования показали, что количество доступного внутритимического IL-7 уменьшается с возрастом. Возможно, существует связь между низким уровнем IL-7 и возрастной тимусной атрофией.

Добавление IL-7 оказывала сильное влияние на массу тимуса и общее количество тимоцитов. Через 5 сут после прекращения обработки масса тимуса возрастала значительно, вероятно, из-за удвоения общего количества тимоцитов. Обработка контрольной группы популяции CD4 CD8 привела к почти 4-кратному увеличению числа потомков этих клеток, CD4⁺CD8⁺ популяция возрастала почти в два раза. Через 6 нед после

прекращения обработки IL-7 были заметны изменения массы тимуса и общего числа клеток. Стимулирование тимопоэза с момента обработки IL-7 требует непрерывного поддержания высокого уровня этого цитокина. Данные исследования показали, что применение IL-7 может препятствовать инволюции тимуса [7].

Функции тимуса снижаются или утрачиваются в такой последовательности:

- 1) влияние на репопуляцию Т-зависимых участков лимфатических узлов;
- 2) влияние на выработку реагирующих на ФГА и А-конканавалин Т-клеток селезенки;
- 3) влияние на хелперную активность Т-клеток селезенки;
- 4) влияние на реактивность клеток селезенки к аллогенным лимфоцитам.

Изменения иммунной системы, которые закономерно начинают проявляться с момента инволюции тимуса, оказывают влияние на весь организм. Установлено, что наступающее с возрастом истощение иммунной системы способствует повышению заболеваемости злокачественными новообразованиями, снижению резистентности к инфекциям и более частому возникновению аутоиммунных нарушений [17]. При этом регистрируется уменьшение количества Т-лимфоцитов, нарушается дифференциация В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Предполагается, что нарушение регуляторной функции Т-клеток играет критическую роль в этих процессах. Снижению иммунной функции Т-клеток способствуют следующие факторы: а) дефекты стволовых клеток; б) инволюция тимуса; в) дефекты в вырабатываемых антигенах клетках; г) старение покоящихся иммунных клеток; д) нарушение путей активации иммунных клеток; е) репликативное истощение клонально размножающихся клеток [18].

Хотя как клеточный, так и гуморальный иммунные ответы с возрастом претерпевают изменения, значительная часть возрастного снижения иммунореактивности связана с изменениями в ответе Т-клеток. Потеря эффективной иммунной активности в значительной мере обусловлена изменениями в компартменте Т-клеток, которые происходят отчасти как результат инволюции тимуса. С возрастом отмечается развитие существенных изменений как в функциональном, так и в фенотипическом профилях Т-клеток.

Фактически, двумя наиболее характерными признаками снижения иммунитета являются изменение фенотипа и снижение ответа Т-клеток. Одним из наиболее существенных возрастных изменений в популяции Т-клеток является изменение их соотношения: снижение доли естественных Т-клеток и увеличение доли сопутствующих Т-клеток, обладающих иммунной памя-

тью. Имеются доказательства того, что популяция Т-клеток от пожилых людей характеризуется сниженной реактивностью. К функциональным изменениям относятся: сниженный ответ на стимуляцию рецепторов Т-клеток, нарушение пролиферативной способности Т-клеток, снижение частоты экспрессии CD4 Т-клетками, продуцирующими IL-2, а также снижение экспрессии IL-2-рецепторов. Эти последние данные, вероятно, могут объяснить потерю пролиферативной способности Т-клеток у лиц пожилого возраста. Имеются также доказательства снижения частоты ранних событий сигнальной трансдукции; подавления индуцированного активацией внутриклеточного фосфорилирования; снижения клеточного пролиферативного ответа на стимуляцию рецепторов Т-клеток [13].

Иммунные нарушения могли бы возникать из-за потери лимфоцитов из периферических Т-клеточных пулов и возрастного снижения их продукции. Однако наблюдения на людях и эксперименты на мышах показывают, что не существует ни возрастных изменений общего количества лимфоцитов, ни количества CD4 или CD8 Т-лимфоцитов в пределах периферического лимфоидного пула. В пределах этого пула $\alpha\beta$ TCR Т-лимфоциты составляют большую популяцию и продуцируются главным образом тимусом. Скорость, с которой тимус продуцирует такие клетки, действительно снижается с возрастом. Возможно, общее количество клеток в периферическом Т-клеточном пуле остается неизменным и компенсирует снижение продукции лимфоцитов в тимусе. Пулы наивных Т-клеток уменьшаются с возрастом, а пулы клеток памяти — расширяются [7].

Таким образом, очевидно, инволюция вилочковой железы проявляется в период полового созревания. Атрофия коры железы сопровождается снижением выброса в кровь гормонов тимуса, что приводит к подавлению иммунных реакций, в частности тех, которые связаны с функцией Т-клеток. Старение сопровождается снижением продукции иммунной системой множества секреторных факторов, в том числе тимопоэтина, тимозина α -1, тимулина, тимического гуморального фактора, и это связано с изменениями в составе популяций иммунных клеток.

Тем не менее, и при инволюции вилочковой железы число лимфоцитов, циркулирующих в крови, изменяется мало. Изменяется скорее пропорция субпопуляций Т-клеток, что, возможно, ведет к снижению титра антител. Например, ответ организма хозяина на трансплантат с возрастом снижается.

Причина инволюции тимуса до сих пор остается неизвестной. Многие исследователи считают, что она начинается уже в первый год жизни.

Инволюция тимуса проявляется снижением его способности вносить вклад в окончательную диффе-

ренцировку лимфоцитов. Возможно, причина этого в том, что снижается способность иммунной системы отличать чужеродные макромолекулы от собственных, а также в активации аутоиммунных процессов. Возрастная инволюция тимуса, занимающего ключевую позицию в иммунной системе, играет важную роль в происходящем по мере старения снижении активности всей иммунной системы, что в свою очередь приводит к возникновению в пожилом возрасте многообразных дисфункций гомеостаза. Выяснение причин возрастной инволюции тимуса позволит разработать действенные меры профилактики иммунного истощения, а значит, и открыть новые перспективы удлинения периода активной жизнедеятельности.

Изучение роли регуляторных пептидов, синтезируемых в тимусе в патогенезе болезни Альцгеймера проводится при финансовой поддержке РФФИ (грант 01-04-48238).

Литература

1. Быков В.Л. Частная гистология человека. — СПб.: СО-ТИС, 1997. — 207 с.
2. Гистология / Под ред. Улумбекова Э.Г., Чельшева Ю.А. — М.: Медицина, 1998. — 960 с.
3. Никонова М.Ф., Литвина М.М., Варфоломеева М.И. и др. Апоптоз и пролиферация как альтернативные формы ответа Т-лимфоцитов на стимуляцию // Иммунология. — 1999. — № 2. — С. 20–23.
4. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Сергеева В.Е., Стоменская И.С. Реакция биоаминсодержащих структур тимуса у крыс на экспериментальное удаление селезенки // Иммунология. — 2000. — № 2. — С. 13–16.
5. Шурлыгина А.В., Ковшик И.Г., Вербицкая Л.В., Труфакин В.А. Хроническое влияние введения ИЛ-2 на соотношение субпопуляций клеток тимуса и селезенки мышей // Иммунология. — 2000. — № 1. — С. 21–24.
6. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 607 с.
7. Aspinall R., Andrew D. Thymic atrophy in the mouse is a soluble problem of the thymic environment // J. Vaccine. — 2000. — Vol. 18. — P. 1629–1637.
8. Bach M.A., Bach J.F. Studies on the age-related decrease of thymic secretion and its consequences on T-cell function // Gerontology. — 1979. — Vol. 25. — P. 159–160.
9. Bellamy D. The thymus in relation to problems of cellular growth and aging // Gerontology 1973. — Vol. 19. — P. 162–184.
10. Bodey B., Bodey B.Jr., Siegel S.E., Kaiser H.E. Involution of the mammalian thymus, on of the leading regulators of aging // In Vivo. — 1997 Sep–Oct. — Vol. 11(5). — P. 421–440.
11. Bodey B., Bodey B.Jr., Siegel S.E., Kaiser H.E. Review of thymic hormones in cancer diagnosis and treatment // Internat. J. Immunopharm. — 2000. — Vol. 22. — P. 261–273.
12. Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems // J. Ann. Med. — 1999. — Vol. 31. — P. 34–39.
13. Ginaldi L., De Martinis M., D'Ostilio A. et al. The immune system in the elderly: II. Specific cellular immunity // Immunol. Res. — 1999. — Vol. 20(2). — P. 109–115.
14. Hadden J.W. Thymic endocrinology // Ann. NY Acad. Sci. — 1998. — Vol. 840. — P. 352–358.
15. Hirokawa K. The thymus and aging // Immunology and aging. — New York; London, 1977. — P. 51–72.
16. Nabarra B., Andrianarison I. Ultrastructural study of thymic microenvironment involution in aging mice // Exp Gerontol. — 1996. — Vol. 31(4). — P. 489–506.
17. Ouyang Q., Cicek G., Westendorp R.G.J. et al. Reduced INF- γ production in elderly people following in vitro stimulation with influenza vaccine and endotoxin // Mech. Age. Dev. — 2000. — Vol. 121. — P. 131–137.
18. Pawelec G., Effros R.B., Caruso C. et al. T-cells and aging // Frontiers in Bioscience. — 1999. — Vol. 4. — P. 216–269.
19. Ropke C. Thymic epithelial cell culture // Microsc. Res. & Techn. — 1997. — Vol. 38, № 3. — P. 276–286.

Adv. Gerontol. — 2001. — Vol. 8. — P. 50–57

V.O. Polyakova, I.M. Kvetnoy, V.Kh. Khavinson, A.T. Marjanovich, S.S. Konovalov

THYMUS AND AGING

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,
3 Dinamo pr., 197110, St. Petersburg, Russia; e-mail: kvetnoy@medport.ru

This review is devoted to the analysis of current knowledge on the structure-functional organization of thymus, its role in homeostasis regulation and in mechanisms of ageing.

Key words: thymus, ageing, immune reactions, homeostasis regulation.