

УДК 577.71:576.385:575.113:612.67:575.1

ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА В ОНТОГЕНЕЗЕ: РОЛЬ ЗАПРОГРАММИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ

© 2015 Г.А. Шиловский*, Б.А. Фенюк, В.П. Скулачев

*НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991 Москва; электронная почта: grgerontol@gmail.com*

Поступила в редакцию 01.10.15

Несмотря на важную роль тимуса как центрального органа иммунной системы, у большинства млекопитающих с возрастом происходит его инволюция. В этом номере журнала «Биохимия» А.В. Халывкин подробно рассмотрел инволюцию тимуса, считая ее примером действия программы развития, а в дальнейшем – контроля над пролиферацией и предотвращения опухолевого роста. Тем не менее известно, что у животных, лишенных тимуса (например, голых мышей), наблюдаются не только задержка и нарушения развития, подверженность раннему старению, но и стимуляция канцерогенеза. Задача нашей статьи – рассмотреть реализацию программы возрастной инволюции тимуса после окончания периода развития, т.е. уже как проявление программы старения (медленного феноптоза), а также предлагаемые методы обращения/отмены такой программы на разных уровнях организации: клеточном, тканевом и организменном (с использованием хирургических манипуляций, гормонального воздействия, генетических методов, а также применения обычных и направленных в митохондрии антиоксидантов). Сделан вывод, что запрограммированное старение, по крайней мере, на модели возрастной атрофии тимуса, может быть искусственно заторможено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: программа старения, инволюция тимуса, антиоксиданты, старение, феноптоз, анти-возрастная медицина.

Тимус – это эндокринная железа, играющая важнейшую роль в формировании иммунитета. Тем не менее, у большинства млекопитающих с возрастом происходит инволюция этого органа [1]. А.В. Халывкин [2] подробно рассмотрел инволюцию тимуса, считая ее примером действия программы развития, а в дальнейшем – контроля над пролиферацией и предотвращения опухолевого роста. Однако известно, что у животных, лишенных тимуса (например, голых мышей), наблюдаются не только задержка и нарушения развития и подверженность раннему старению, но и стимуляция процесса канцерогенеза [3]. Клеточность тимуса и секреция его гормона достигает пика в течение первого года жизни, а затем снижается многократно вплоть до возраста 50–60 лет, затем темп снижения начинает замедляться [4]. Наиболее резко инволюция тимуса начинает проявляться с периода полового созревания [3]. Биологическое значение возрастной инволюции тимуса пока остается неизвестным, но показано, что именно с ней связаны возрастные изменения, проявляющиеся в виде недостаточной активности иммунных клеток. Возрастная инволюция является, в отличие от обратимых инволюций, закономерностью для всех осо-

бей вида, хотя есть четкие различия между полами [4]. Наиболее резкое уменьшение паренхимы в органе начинается у мужчин в возрасте 25–29 лет, у женщин – в 30–34 года. У женщин пик максимального снижения количества паренхимы тимуса отмечен в возрасте 40–44 года, у мужчин – в 50–54 года. После соответствующих пиков снижения начинается период восстановления содержания паренхимы с пиком у женщин к 50–54 годам, у мужчин – к 60–74 годам, а затем наступает необратимый процесс уменьшения ее содержания у мужчин и женщин до одинаково минимального уровня (менее 5% от исходного в молодости) в возрасте от 75 до 90 лет [5, 6]. Отмечается также хорошая сохранность функции иммунитета у долгожителей [7].

Помимо физиологических условий, которые изменяются на протяжении всей жизни и управляют возрастным развитием тимуса, случайные события могут вызвать инволюцию тимуса, а также обратимую временную гипоплазию или гиперплазию тимуса. Быстрое сокращение клеточности тимуса происходит у молодых пациентов после травм, химиотерапии и других форм стресса. Механизмы, лежащие в основе процесса инволюции, по-видимому, зависят от факторов, присущих ткани тимуса, таких как локальная продукция цитокинов и хемоаттрактантов,

* Адресат для корреспонденции.

способствующих мобилизации, росту и дифференцировке предшественников Т-клеток в тимусе, а также и от внешних факторов, таких как уровни эндокринных гормонов и медиаторов, высвобождаемых внутритимусными нейронами автономной нервной системы [8]. Сокращение производства Т-клеток компенсируется делением уже существующих Т-клеток, но это приводит к постепенному доминированию Т-клеток памяти и снижению способности реагировать на новые патогены и вакцины. Известно, что одновременно с возрастной инволюцией тимуса у млекопитающих увеличивается чувствительность организма к инфекциям и многим видам рака [9–11].

Несмотря на уменьшение размера тимуса, выход Т-клеток на периферию по-прежнему имеет место в старости, хотя и значительно снижен; в Т-клетках пожилых могут накапливаться повреждения, приводя к ухудшению иммунной функции [12, 13]. При опухолевом росте возможные механизмы инволюции тимуса связаны с недостаточным поступлением пре-Т-лимфоцитов из костного мозга, усилением гибели лимфоцитов внутри тимуса или их повышенным выходом на периферию. Показано, что индукторами инволюции тимуса при опухолевом росте могут быть глюкокортикоидные гормоны и цитокины, такие как TNF- α , IL-1, IL-4, TGF- β , GM-CSF. Установлено, что при длительном введении ангиогенного фактора VEGF в организм мыши развивается инволюция тимуса, аналогичная наблюдаемой при росте экспериментальных опухолей. Блокирование действия VEGF в организме животных с фибросаркомой приводит к задержке инволюции тимуса [14].

Предполагается, что инволюции тимуса способствуют половые стероиды [15]. Так, у старых крыс Wistar (18 месяцев), не имеющих видимого тимуса, через 7 дней после орхидэктомии по-прежнему не было никаких изменений. Через 30 дней после операции, однако, развивался тимус, хотя и меньший, чем у 10-недельных крыс. Гистологически в ткани появилась нормальная, хорошо развитая сосудистая сеть, наполненная лимфоцитами, и также было отмечено некоторое число митозов [16]. Также введение гормона щитовидной железы вызывает увеличение размера тимуса у крыс [17], а тиреоидэктомия — его уменьшение [18]. Кроме того, наблюдали регенерацию тимуса у старых самцов крыс Wistar, получавших стабильный аналог рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона [19]. Недавно было показано, что регенерацию тимуса может вызывать активация фактора транскрипции FOXN-1 [20]. В экспериментах на животных разного возраста показана возможность замед-

ления деградации тимуса за счет его трансплантации от молодых животных в переднюю камеру глаза [9].

Сходна с возрастной и ежегодная инволюция тимуса у зимне спящих.

Функциональная активность иммунокомпетентных клеток у сусликов резко снижается осенью, во время спячки вся ткань тимуса замещается бурой жировой тканью, и он представлен полоской эпителиальных клеток. Весной эпителиальная ткань разрастается по эмбриональному пути, с последующей инфильтрацией лимфоцитами и гипотрофией жировой ткани, представляя собой уникальный механизм адаптации. Ежегодная инволюция тимуса не связана ни с падением температуры окружающей среды и тела (так как наступает задолго до снижения этих параметров), ни с возрастом, поскольку имеет место уже в первый год жизни, в том числе и у негибернирующих, содержащихся при комнатной температуре животных [21].

Отдельным пунктом следует упомянуть применение экстрактов и гормонов тимуса для лечения (компенсации) возрастных дегенеративных изменений [22–24].

В случае же с периферическими иммунными органами, в частности, селезенкой (органом, сохраняющим Т-клетки даже после инволюции тимуса, и легко удаляющимся в случае повреждения без видимых вредных последствий) ситуация выглядит сложнее, так как она не подвергается выраженной возрастной инволюции [22, 25, 26]. Макинодан высказал гипотезу, что с возрастом в селезенке увеличивается количество несенесцентных Т-клеток, что приводит к аутоиммунному старению [3]. Он ввел клетки селезенки от старых мышей молодым и обнаружил, что экспериментальные мыши живут меньше контрольных. Наоборот, при введении клеток от молодых мышей старым последние оказались более устойчивыми к болезням, чем контрольные старые животные. Макинодан предположил, что удаление селезенки у старых мышей с последующим введением молодых функционирующих Т-клеток (их собственных, взятых в молодости и замороженных, или клеток от молодого донора, совместимых с клетками реципиента), будет способствовать значительному продлению жизни [3]. Зуев показал, что при пересадке клеток мозга или селезенки старых мышей молодым имеет место ускоренное старение последних. Он предположил, что под влиянием донорской ткани организм молодых мышей получает (и начинает вырабатывать сам) некий “фактор старения”, предположительно белковой природы [27]. Гипотеза о существовании таких веществ была высказана в журнале *Nature*

еще в 1971 г. [28]. Так, однократное внутрибрюшинное введение двухмесячным мышам лимфоидных клеток селезенки 20-месячных сингенных мышей приводит к преждевременному появлению в крови фактора старения на четыре месяца раньше, чем в контроле [27].

Кроме того, показано, что атрофия тимуса является следствием недостаточности каталазы в строме, что приводит к увеличению повреждения ткани перекисью водорода, генерируемой аэробным метаболизмом. Генетическое введение каталазы, адресованной в митохондрии, уменьшает атрофию стромы тимуса у мышей C57BL/6, так же, как и химические антиоксиданты (*N*-ацетилцистеин или L-аскорбиновая кислота, 15 мг/мл), доказывая тем самым связь между антиоксидантами, метаболизмом и нормальной иммунной функцией [29].

Учитывая вовлеченность в возрастную дегенерацию тимуса активных форм кислорода, перспективным направлением представляется разработка имеющих направленное действие антиоксидантов нового поколения [29–33]. Так, показано, что направленный в митохондрии антиоксидант SkQ1 (250 нмоль/кг в день) подавлял возрастную инволюцию тимуса у нормальных и ускоренно стареющих (OXYS) крыс [30]. Таким образом, можно предположить, что запрограммированное старение, по крайней мере, на модели возрастной атрофии тимуса, может быть заторможено.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00029).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bodey, V., Bodey, V., Jr., Siegel, S.E., and Kaiser, H.E. (1997) Involution of the mammalian thymus, one of the leading regulators of aging, *In vivo*, **11**, 421–440.
- Халаявкин А.В., Крутько В.Н. (2015) Ранняя инволюция тимуса – проявление программы старения или программы развития, *Биохимия*, **80**, 1889–1894.
- Макинодан Т., Юнис Э. (1996) *Иммунология и старение*, Мир, Москва.
- Dominguez-Gerre, L., and Rey-Meindez, M. (2003) Evolution of the thymus size in response to physiological and random events throughout life, *Microsc. Res. Tech.*, **62**, 464–476.
- Забродин В.А. (2002) Оценка скорости инволюции тимуса по уровню энтропии его макропараметров, *Вестник нов. мед. технол.*, **3**, 102.
- Забродин В.А. (2003) Оценка асимметрии тимуса взрослого человека по его макропараметрам на основе корреляционного анализа, *Вестник нов. мед. технол.*, **1–2**, 58–59.
- Ярыгин А., Мелентьев А.С. (2010) Руководство по геронтологии и гериатрии в 4 томах, том 1, ГЭОТАР-Медиа, Москва.
- Berthiaume, F., Aparicio, C.L., Eungdamrong, J., and Yarmush, M.L. (1999). Age- and disease-related decline in immune function: an opportunity for «thymus-boosting» therapies, *Tissue Eng.*, **5**, 499–514.
- Куликов А.В., Новоселова Е.Г., Корыстов Ю.Н., Глушкова О.В., Черенков Д.А., Смирнова Г.Н., Архипова Л.В., Куликов Д.А. (2005) Возрастная инволюция тимуса: способы замедления, *Усп. геронтол.*, **17**, 82–86.
- Aspinall, R., and Andrew, D. (2000) Thymic involution in aging, *J. Clin. Immunol.*, **20**, 250–256.
- Aspinall, R., and Mitchell, W. (2008) Reversal of age-associated thymic atrophy: treatments, delivery, and side effects, *Exp. Gerontol.*, **43**, 700–705.
- Montecino-Rodriguez, E., Min, H., and Dorshkind, K. (2005) Reevaluating current models of thymic involution. *Semin. Immunol.*, **17**, 356–361.
- Aw, D., Silva, A.B., Maddick, M., Von Zglinicki, T., and Palmer, D.B. (2008) Architectural changes in the thymus of aging mice, *Aging Cell*, **7**, 158–167.
- Киселева Е.П. (2004) Механизмы инволюции тимуса при опухолевом росте, *Усп. совр. биол.*, **124**, 589–601.
- Leposavic, G., and Perisic, M. (2008) Age-associated remodeling of thymopoiesis: role for gonadal hormones and catecholamines, *Neuroimmunomodulation*, **15**, 290–322.
- Fitzpatrick, F.T., Kendall, M.D., Wheeler, M.J., Adcock, I.M., and Greenstein, B.D. (1985) Reappearance of thymus of ageing rats after orchidectomy, *J. Endocrinol.*, **106**, 17–19.
- Hassman, R., Weetman, A.P., Gunn, C., Stringer, B.M., Wynford-Thomas, D., Hall, R., and McGregor, A.M. (1985) The effects of hyperthyroidism on experimental autoimmune thyroiditis in the rat, *Endocrinology*, **116**, 1253–1258.
- Yacoub, A., Gaitonde, D.Y., and Wood, J.C. (2009) Thymic hyperplasia and Graves disease, *Endocr. Pract.*, **15**, 534–539.
- Greenstein, B.D., Fitzpatrick, F.T., Kendall, M.D., Wheeler, M.J. (1987) Regeneration of the thymus in old male rats treated with a stable analogue of LHRH, *J. Endocrinol.*, **112**, 345–350.
- Bredenkamp, N., Nowell, C.S., and Blackburn, C.C. (2014) Regeneration of the aged thymus by a single transcription factor, *Development*, **141**, 1627–1637.
- Колаева С.Г., Новоселова Е.Г., Амерханов З.Г., Куликов А.В., Ивков В.Г. (2003) Ежегодная инволюция и регенерация тимуса у зимнеящихся и перспективы ее исследований в области геронтологии и пролиферации стволовых клеток, *Цитология*, **45**, 628–634.
- Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Полякова В.О., Дуднов А.В., Кветной И.М. (2011) Возрастная динамика дифференцировки иммунных клеток тимуса человека, *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **151**, 569–572.
- Ashapkin, V.V., Linkova, N.S., Khavinson, V.Kh., and Vanyushin, B.F. (2015) Epigenetic mechanisms of peptide regulation of gene expression during aging of human cells, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 310–322.
- Zaia, A., and Piantanelli, L. (2000) Insulin receptors in mouse brain: reversibility of age-related impairments by a thymic extract, *J. Am. Aging Assoc.*, **23**, 133–139.

25. Duszczyszyn, D.A., Williams, J.L., Mason, H., Lapierre, Y., Antel, J., and Haegert, D.G. (2010) Thymic involution and proliferative T-cell responses in multiple sclerosis, *J. Neuroimmunol.*, **221**, 73–80.
26. Kohler, S., and Thiel, A. (2009) Life after the thymus: CD31+ and CD31-human naive CD4+ T-cell subsets, *Blood*, **113**, 769–774.
27. Бабаева А.Г., Зуев В.А. (2007) Явление переноса признаков старения молодым мышам лимфоидными клетками селезенки старых сингенных доноров, *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **7**, 100–102.
28. Bullough, W.S. (1971) Ageing of mammals, *Nature*, **229**, 608–610.
29. Griffith, A.V., Venables, T., Shi, J., Farr, A., Van Remmen, H., Szewda, L., Fallahi, M., Rabinovitch, P., and Petrie, H.T. (2015) Metabolic damage and premature thymus aging caused by stromal catalase deficiency, *Cell Rep.*, **12**, 1071–1079.
30. Obukhova, L.A., Skulachev, V.P., and Kolosova, N.G. (2009) Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 inhibits age-dependent involution of the thymus in normal and senescence-prone rats, *Aging (Albany N.Y.)*, **1**, 389–401.
31. Skulachev, V.P., Anisimov, V.N., Antonenko, Y.N., Bakeeva, L.E., Chernyak, B.V., Elichev, V.P., Filenko, O.F., Kalinina, N.I., Kapelko, V.I., Kolosova, N.G., Kopnin, B.P., Korshunova, G.A., Lichinitser, M.R., Obukhova, L.A., Pasyukova, E.G., Pisarenko, O.I., Roginsky, V.A., Ruuge, E.K., Senin, I.I., Severina, I.I., Skulachev, M.V., Spivak, I.M., Tashlitsky, V.N., Tkachuk, V.A., Vyssokikh, M.Y., Yaguzhinsky, L.S., and Zorov, D.B. (2009) An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach, *Biochim. Biophys. Acta*, **1787**, 437–461.
32. Skulachev, M.V., and Skulachev, V.P. (2014) New data on programmed aging – slow phenoptosis, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 977–993.
33. Skulachev, M.V., Severin, F.F., and Skulachev, V.P. (2015) Aging as an evolvability-increasing program which can be switched off by organism to mobilize additional resources for survival, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 95–109.

THYMIC INVOLUTION IN THE ONTOGENESIS: ROLE OF AGING PROGRAM

G. A. Shilovsky*, B. A. Feniouk, V. P. Skulachev

*N. A. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology,
M. V. Lomonosov Moscow State University,
Moscow 119991, Russia; E-mail: grgerontol@gmail.com*

Received October 1, 2015

In majority of mammals, the involution of a thymus with age takes place. In this issue of *Biochemistry (Moscow)* devoted to phenoptosis, A. V. Khalyavkin considered involution of a thymus as an example of the program of development and further – of proliferation control and prevention of tumor growth. However, in animals devoid of a thymus (e.g. naked mice), stimulation of carcinogenesis but not its prevention was observed. In this paper, we focus on the involution of a thymus as manifestation of the aging program (slow phenoptosis). We also consider methods of the reversal/arrest of this program at different levels of organization of life (cell, tissue, and organism) including surgical manipulations, hormonal effects, genetic techniques as well as the use of conventional and mitochondria-targeted antioxidants. We conclude that programmed aging (at least on the model of age-dependent thymic atrophy) can be inhibited.

Key words: aging, senescence, thymic involution, phenoptosis, anti-aging medicine