

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЕДИНСТВО ТИМУСА И ПИНЕАЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ИССЛЕДОВАНИИ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ

В.О.Полякова, Н.С.Линькова, И.М.Кветной, В.Х.Хавинсон

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Проанализированы данные морфофункционального состояния тимуса и пинеальной железы у людей разного возраста, обсуждаются общие механизмы инволюции этих органов при старении и их последствия. На основе данных о молекулярных изменениях тимуса и пинеальной железы при старении выдвигается гипотеза о функциональном единстве указанных органов и их взаимной комплиментарности в поддержании нормального иммунного и эндокринного статусов при старении организма.

Ключевые слова: *тимус, пинеальная железа, старение, нейроиммуноэндокринные взаимодействия*

Значительная часть заболеваний, ассоциированных со старением, связана с ослаблением функций нервной, иммунной и эндокринной систем [2]. Так, снижение гуморального и клеточного иммунитета у пожилых людей способствует увеличению частоты аутоиммунных, эндокринных, инфекционных и раковых заболеваний. В настоящее время нейроиммуноэндокринным возрастным изменениям, и прежде всего возрастному снижению функций тимуса и пинеальной железы (ПЖ) — эпифиза, отводится значительная роль в механизмах старения и в развитии возрастной патологии [12,15,21,22].

Многочисленные данные об инволютивных изменениях тимуса и ПЖ при старении позволяют предположить наличие тесной функциональной связи между указанными органами, изменение характера которой может являться ключевым в некоторых механизмах старения [4,9,19,23]. Подтверждением общности тимуса и ПЖ в регуляции различных биологических процессов являются данные работы [14] о том, что 20% площади ПЖ занимает лимфоидная ткань, представленная Т-лимфоцитами, секретирующими цитокины, идентичные тем, которые экспрессируются в тимусе [11].

Для того чтобы выявить сходные черты инволюции тимуса и ПЖ, а также механизмы воз-

можного взаимодействия данных органов при старении, рассмотрим более подробно их возрастные изменения.

Тимус (вилочковая железа) — лимфоэпителиальный орган, основной функцией которого является развитие Т-лимфоцитов, включающее в себя созревание, дифференцировку и селекцию клонов Т-клеток, способных распознавать чужеродные антигены. Созревание лимфоцитов осуществляется путем их перемещения по различным зонам тимуса и взаимодействием с клетками микроокружения. От соединительнотканной капсулы, покрывающей тимус, внутрь отходят перегородки (септы), разделяющие орган на дольки. Наружный, корковый слой тимуса представлен эпителиальными клетками тимуса (ТЭК) и делящимися лимфобластами (ранними протимоцитами). ТЭК разделяют на 3 группы: секреторные ТЭК, синтезирующие тимозины, тимопоэтин, тимусный сывороточный фактор и молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса; клетки-няньки, изолирующие тимоциты от окружающих клеток; периваскулярные клетки, защищающие тимоциты от антигенов циркулирующей крови. По мере продвижения к мозговому слою тимуса протимоциты утрачивают антиген CD1 и приобретают способность к экспрессии CD3-, CD4- и CD8-антигенов. В мозговом слое тимоциты, не способные распознавать молекулы II класса гистосовместимости, вступают в апоптоз, а оставшиеся клетки диффе-

ренцируются в Т-хелперы ($CD3^+CD4^+CD8^-$) и Т-киллеры ($CD3^+CD4^-CD8^+$).

Морфологическая инволюция тимуса начинается с 1-го года жизни и выражается в непрерывном уменьшении его массы в течение жизни в основном за счет замещения коркового слоя соединительной тканью [16]. К 50-60 годам процесс инволюции тимуса достигает своего максимума и в дальнейшем практически не прогрессирует. У людей пожилого, старческого возраста и долгожителей большая часть долек тимуса замещена жировой и соединительной тканями, что делает невозможным дифференцировку на корковый и мозговой слои. В сохранившихся дольках наблюдается гипоплазия тимоцитов, располагающихся в виде скоплений по 5-6 клеток. Клеточное микроокружение тимуса при достижении среднего возраста у человека уменьшается на 3-5%, а затем менее чем на 1% ежегодно.

Функциональная активность тимуса с возрастом также снижается, однако полностью не исчезает даже в старческом возрасте. Так, к 50-60 годам в крови исчезает тимический сывороточный фактор, наблюдается выраженное снижение количества Т-киллеров при менее значимом уменьшении количества Т-хелперов. При изучении фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) тимуса на всем протяжении его онтогенеза установлено, что он экспрессируется во всех возрастных группах в субкапсулярной зоне, корковом и мозговом веществах. У пожилых людей экспрессия VEGF в тканях тимуса ниже, чем у молодых, что, вероятно, отражает структурную инволюцию железы. В старческом возрасте и у долгожителей, предположительно под действием гипоксии, экспрессия VEGF возрастает. У лиц пожилого возраста показано снижение экспрессии Т-лимфоцитами и клетками микроокружения серотонина, однако даже у долгожителей полного исчезновения секреции данного гормона не происходит, что свидетельствует об обратимости инволютивных изменений тимуса [13,14]. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты исследований, в которых показано, что при старении в тимусе усиливается экспрессия эндотелина-1, что также может служить компенсаторным механизмом, поддерживающим функциональную активность вилочковой железы при старении [10].

Инволюция тимуса не является необратимой и успешно корректируется как интратимической имплантацией ПЖ, так и введением мелатонина и синтетического пептида эпителина, созданного на основе эпителина — вещества, выделенного из экстракта эпифиза [1,19]. Приведенные данные не оставляют сомнений в том, что старение тимуса является ключевым звеном в снижении функцио-

нальной активности иммунной системы. Снижение гуморального и клеточного иммунитета у лиц старше 60 лет достоверно увеличивает вероятность развития инфекций и канцерогенеза, нередко приводящих к летальному исходу.

ПЖ представляет собой структуру эпителиальной области мозга, регулирующую биоритмы и онтогенез организма путем синтеза основного гормона эпифиза мелатонина. Эпифиз покрыт соединительнотканной капсулой с кровеносными сосудами, от которой отходят тяжи, разделяющие ее на дольки. Паренхима эпифиза состоит из пинеалоцитов — светлых клеток 1-го типа и темных клеток 2-го типа и некоторого количества нервных клеток. Полагают, что в светлых пинеалоцитах происходит синтез серотонина из триптофана, а в темных клетках — образование мелатонина из серотонина. Клетки 1-го типа имеют округлую или неправильную форму, крупное ядро неправильной формы с диффузным хроматином и светлой кариоплазмой. Пинеалоциты 2-го типа отличаются удлинённой формой, имеют отростки и диффузно расположены между клетками 1-го типа. Ядра клеток 2-го типа содержат гетерохроматин, а в цитоплазме клеток присутствует множество секреторных гранул, содержащих мелатонин. Основной функцией ПЖ является секреция мелатонина — гормона, регулирующего циркадные ритмы органов и организма, обладающего антиоксидантным действием и активирующего Т-клеточное звено иммунной системы.

В процессе старения в ПЖ наблюдаются как морфологические, так и функциональные изменения.

Аутопсийное исследование эпифиза у людей в возрасте 10-50 лет показало, что в этот период размеры ПЖ увеличиваются с 80-100 до 150-160 мг за счет повышения объема фиброзной ткани без значительного уменьшения количества пинеалоцитов [5,6]. Данные прижизненного исследования ПЖ методом магнитно-резонансной томографии подтвердили результаты аутопсийного исследования и позволили установить, что от рождения до 13-летнего возраста объем ПЖ возрастает, в возрасте 13-16 лет наблюдается его снижение, связанное с половым созреванием, в интервале 17-21 год объем ПЖ вновь увеличивается, а затем незначительно снижается и стабилизируется в пожилом возрасте [5]. При этом снижение объема ПЖ в подростковом возрасте имело гендерные различия — у девочек этот процесс сопровождался снижением уровня мелатонина, тогда как у мальчиков такой зависимости не обнаружено.

К морфологическим изменениям ПЖ при старении также относят накопление в пинеалоцитах мозгового песка — коллоида с включениями каль-

цификатов. По данным ряда исследований [3,5,24], мозговой песок в эпифизе встречается в широком возрастном диапазоне — от 19 до 78 лет. Отмечается тенденция увеличения этого показателя с возрастом, однако значительное количество коллоидных кальцификатов в ПЖ нередко наблюдается и в молодом возрасте. Отсутствие выраженной зависимости количества мозгового песка от возраста человека свидетельствует о функциональной сохранности ПЖ даже в пожилом и старческом возрасте.

Функциональные изменения ПЖ при ее старении более выражены по сравнению с морфологическими. По данным электронной микроскопии, возрастные изменения в пинеалоцитах 2-го типа выражаются в изменении формы ядра, снижении функциональной активности митохондрий, накоплении липофусциновых зерен и аутофагосом [20]. При старении прогрессивно снижается число пинеалоцитов 2-го типа, иммунопозитивных к мелатонину, что указывает на ослабление продукции этого гормона в ПЖ. У пожилых людей отмечено выраженное снижение концентрации мелатонина в ночное время, тогда как этот показатель в дневные часы не отличался от значений, полученных у молодых людей.

Однако снижение ночной секреции мелатонина наблюдалось лишь у 71% пожилых людей, тогда как у 29% пациентов этой возрастной группы мелатонинообразующая функция ПЖ была сохранена [6]. Люди старше 60 лет с сохраненной функцией эпифиза имели более высокие показатели физической и психической работоспособности, нормальные суточные ритмы показателей сердечно-сосудистой системы и вегетативной регуляции и, что подтверждает взаимосвязь ПЖ с тимусом, нормальный титр тимического сывороточного фактора. Снижение экспрессии пинеалоцитами мелатонина в пожилом возрасте приводит к системному нарушению гомеостаза, выражающемуся в изменении биологических ритмов, возникновению расстройств в работе нервной, иммунной и эндокринной систем [4-9]. Например, возрастное изменение секреции мелатонина вызывает нарушение цикла сон—бодрствование, а также усиление ПОЛ, способствующее повышению риска развития раковых заболеваний. Кроме того, со снижением синтеза мелатонина связывают развитие возрастных нейродегенеративных заболеваний и повышенный риск возникновения инфаркта миокарда [2]. У пожилых людей с функциональной недостаточностью ПЖ физическая и психическая работоспособность была на 20-40% ниже нормы.

Одной из ведущих функций ПЖ, реализуемой через действие мелатонина, является ее способ-

ность регулировать гуморальный и клеточный иммунный ответы, пролиферацию иммунных клеток и продукцию иммунных медиаторов. Например, в экспериментах на крысах показано, что мелатонин стимулирует гуморальный иммунный ответ, повышая уровень иммуноглобулинов G1 и M, а также способствует пролиферации тимоцитов при возрастной инволюции тимуса [2]. О возможности регуляции созревания и дифференцировки Т-клеток тимуса под действием пинеального мелатонина свидетельствуют данные, указывающие на восстановление суточной динамики абсолютного количества CD4⁺CD8⁺-клеток [4]. Однако нельзя исключать возможность нормальной дифференцировки Т-лимфоцитов и у пожилых людей со сниженной функцией эпифиза, поскольку имеются данные, свидетельствующие о выработке мелатонина в тимусе [11].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ПЖ обоснованно является одним из центральных объектов геронтологических исследований, поскольку морфофункциональные изменения при ее инволюции запускают каскад молекулярных реакций, связанных с возрастным нарушением функций нервной, иммунной и эндокринной систем. Кроме того, возрастная инволюция иммунной и эндокринной систем, во многом связанная со старением тимуса и ПЖ, не оставляет сомнений в тесной функциональной связи между этими органами.

Тимус и ПЖ являются эндокринными органами, синтезирующими ряд сходных биологически активных молекул, важнейшими из которых являются мелатонин и серотонин. В тимусе серотонинсодержащими являются предшественники Т-лимфоцитов (CD4⁻CD8⁻), незрелые кортикальные клетки (CD4⁺CD8⁺), зрелые медуллярные клетки (CD4⁺CD8⁻ и CD4⁻CD8⁺) и ТЭК, кроме того, имеются данные о способности клеток тимуса к экспрессии мелатонина [11]. В ПЖ серотонин секретируется клетками 1-го типа, а мелатонин — пинеалоцитами 2-го типа.

Тимус является центральным органом иммунной системы, однако ПЖ также содержит лимфоидную ткань, кроме того, секретируемый пинеалоцитами мелатонин регулирует процессы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов тимуса.

При старении функциональная активность тимуса и ПЖ снижается, хотя полностью не исчезает. У пожилых людей наблюдается снижение массы обоих органов, замещение соединительной тканью корковой зоны тимуса, где происходят начальные этапы дифференцировки протимоцитов и атрофия паренхимы эпифиза, в которой локализованы мелатонинсинтезирующие пинеалоциты. Снижение синтеза пинеального мелатонина при старении

приводит к нарушению пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов тимуса, что на фоне снижения функциональной активности последнего усиливает дисфункцию иммунной системы.

Данные о тесной функциональной связи тимуса и эпифиза при старении позволяют предположить, что при значительной инволюции одного из указанных органов поддержание функциональной активности другого способно положительно влиять на систему тимус—ПЖ в целом. Известно, что в большинстве случаев старение является гетерогенным процессом, и инволюция тимуса и ПЖ происходит не равномерно [15,18]. Так, например, у 29% пожилых людей функциональная активность эпифиза не снижается, а высокий уровень секреции им мелатонина может способствовать восстановлению функций тимуса даже при значительных инволютивных изменениях [17]. Можно также предположить, что сохранность функций тимуса при старении может замедлять инволютивные процессы в ПЖ.

В настоящее время данных о взаимном влиянии функциональной активности тимуса и ПЖ при старении недостаточно, однако эксперименты по изучению воздействия синтетического пептида эпифиза эпиталона и гормона мелатонина на функциональную активность тимуса показали, что эти вещества способны значительно замедлять инволюцию вилочковой железы. Возможно, дальнейшее изучение функциональной связи тимуса и ПЖ при старении откроет новые перспективы в понимании возрастной инволюции и иммунной и эндокринной систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. // Успехи соврем. биол. 1993. Т. 113, № 6. С. 752-762.
2. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб., 2007.
3. Иванов С.В. // Мед. акад. журн. 2005. Т. 5, № 3, Прил. 7. С. 25-27.
4. Кветной И.М., Райхлин Н.Т., Южаков В.В., Ингель И.Э. // Бюл. exper. биол. 1999. Т. 127, № 4. С. 364-370.
5. Коркушко О.В., Лапин Б.А., Гончарова Н.Д. и др. // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 1. С. 74-85.
6. Лабунец И.Ф. // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 1. С. 86-91.
7. Линькова Н.С., Полякова В.О., Трофимов А.В. и др. // Бюл. exper. биол. 2011. Т. 151, № 2. С. 203-206.
8. Линькова Н.С., Полякова В.О., Трофимов А.В. и др. // Успехи геронтол. 2010. Т. 23, № 4. С. 543-546.
9. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. // Успехи геронтол. 2009. Т. 22, № 1. С. 24-36.
10. Полякова В.О. // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 1. С. 47-51.
11. Полякова В.О., Кветной И.М. // Нейроиммунология. 2009. Т. 7, № 1. С. 85-86.
12. Полякова В.О., Линькова Н.С., Пичугин С.А. // Бюл. exper. биол. 2010. Т. 150, № 10. С. 443-445.
13. Севостьянова Н.Н., Трофимов А.В., Линькова Н.С. и др. // Успехи геронтол. 2010. Т. 23, № 4. С. 547-553.
14. Федорова Е.С., Полякова В.О., Коновалов С.С., Кветной И.М. // Успехи геронтол. 2009. Т. 22, № 1. С. 167-171.
15. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные регуляторы и старение. СПб., 2003.
16. Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция генома и старение. М., 2005.
17. Хавинсон В.Х., Голубев А.Г. // Успехи геронтол. 2002. Вып. 9. С. 67-72.
18. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ингель И.Э., Марьянович А.Т. // Успехи физиол. наук. 2003. Т. 34, № 1. С. 79-92.
19. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб., 2001.
20. Хавинсон В.Х., Яковлева Н.Д., Попучиев В.В. и др. // Бюл. exper. биол. 2001. Т. 131, № 1. С. 98-103.
21. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. // Biogerontology. 2010. Vol. 11, N 2. P. 139-149.
22. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel, 2005.
23. Kvetnoy I.M., Smirnova I.O., Polyakova V.O. // Neuroembriology Aging. 2007. Vol. 6, N 1. P. 32-42.
24. Schmid H.A., Requinita P.J., Oxenkrug G.F., Sturmer W. // J. Pineal Res. 1994. Vol. 16, N 4. P. 178-183.

Получено 21.02.10