
ТИМУС И СТРЕСС В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л.Г. Кузьменко

Кафедра детских болезней
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Макля, 8, Москва, Россия, 117198

Н.М. Киселева

Кафедра фармакологии
Российский государственный медицинский университет
ул. Островитянова, 1, Москва, Россия, 117997

В статье на основании литературных данных и собственных наблюдений обсуждается проблема взаимосвязей нервной, эндокринной и иммунной систем, при этом тимус рассматривается не только как структура иммунной системы, но и как железа внутренней секреции, позволяющая осуществлять нейроиммуноэндокринные взаимодействия. Тактивин, являясь полипептидным препаратом тимуса, оказывает влияние не только на систему иммунитета, но и проявляет детоксицирующее, мнемотропное и стресспротекторное действия.

Ключевые слова: тимус, нейроиммуноэндокринная система, стресс, пептиды тимуса, тактивин.

Многочисленные исследования, выполненные во второй половине XX века, до конца не раскрыли значения тимуса. Он остается одним из самых загадочных органов человека и животных, хотя известно, что тимус является центральным регулятором иммунитета. В последующем появились данные, что по значению регулирующего действия иммунная система стоит в одном ряду с нервной и эндокринной. Развитие этой концепции привело к представлению, что между нервной, иммунной и эндокринной системами существует обмен информацией с помощью сигнальных молекул. В исследованиях на изолированных клеточных культурах было установлено, что многие регуляторные пептиды и биогенные амины синтезируются нейронами и клетками глиии головного мозга. Однако источниками сигнальных молекул являются также иммунокомпетентные клетки. Более того, было установлено, что клетки головного мозга и тимические лимфоциты имеют общие антигены. К их числу, в частности, относится Thy_1 -антиген (G. Brinbaum, 1975; Г.А. Белокрылов, 1978). Наряду с этим выяснилось, что одни и те же биогенные амины в нервной системе функционируют как нейротрансмиттеры, а в эндокринной — как гормоны. Участие одних и тех же молекул (пептидных гормонов, цитокинов, биогенных аминов и других регуляторных молекул) в обеспечении нормальных функций нервной, иммунной и эндокринной систем привело на рубеже XX и XXI вв. к развитию новой области биологии и медицины — нейроиммуноэндокринологии, изучающей общие функциональные взаимодействия между вышеуказанными тремя системами [1].

Следует отметить и уникальность самого тимуса. В этом органе сосредоточены структуры, обеспечивающие нейроиммуноэндокринные взаимодействия. Как

известно, основными клеточными элементами тимуса являются тимические лимфоциты и несколько типов эпителиальных клеток [2], образующих «скелет» тимуса. Первый тип эпителиальных клеток экспрессирует антигены цитокератинов, ганглиозид A_2B_5 — антиген нейроэндокринных клеток (V. Greenen et al., 1989), Thy_1 -антиген. В цитоплазматических вакуолях клеток этого типа содержатся гормоны β_3 - и β_4 -тимозины (влияющие на ранние стадии дифференцировки Т-лимфоцитов), тимопоэтин (влияющий на пре-Т-лимфоциты и блокирующий нервно-мышечную передачу), тимулин, влияющий на разные этапы дифференцировки Т-лимфоцитов и, возможно, хемоаттрактант для пре-Т-лимфоцитов (S. Slimane et al., 1983; M. Kendall, 1990). Другие эпителиальные клетки тимуса не содержат гормонов, но экспрессируют антигены 1-го и 2-го классов системы лейкоцитарных антигенов человека (Human Leucocyte Antigens, HLA-системы). В медуллярной зоне этого органа обнаруживаются миоидные (миоэпителиальные) клетки. Эти клетки на своей мембране имеют рецепторы к ацетилхолину реагируют с антигенами поперечно-полосатых мышц и (T. Iton et al., 1969).

Особой популяцией клеток тимуса являются клетки APUD-системы (APUD — аббревиатура, образованная из первых букв английских слов amine, precursor, urtane decarboxylation — диффузная нейроэндокринно-запрограммированная клеточная организация), продуцирующие соматостатин, нейротензин, паратгормон, адренокортикотропный гормон (АКТГ), кальцитонин, кортикотропин-рилизинг-гормон, мелатонин и др. Влияние тимуса на эндокринную систему осуществляется с помощью тимических гормонов и через систему Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты секретируют действующие на гипоталамус лимфокины, но они же регулируют продукцию аутоантител к гормонам и их рецепторам (В.Ф. Чеботарев, 1979; Н. Besedovski, A. Rey, E. Sorkin, 1985). По данным В.Ф. Чеботарева (1979) и Н. Besedovski и E. Sorkin (1985), тимус в период внутриутробного развития оказывает влияние на дифференцировку нейроэндокринных центров гипоталамуса. Это свидетельствует, что тимус начинает функционировать на очень ранних стадиях онтогенеза. Полученные нами данные [3], как и результаты исследования R. Consolini et al. [4], также указывают на то, что эндокринная функция тимуса формируется до рождения ребенка.

Изучение тимуса оказывается достаточно сложным из-за его подверженности так называемой акцидентальной (лат. accidens — случайный) инволюции. На этот феномен впервые обратил внимание в 1906 г. А. Hammar. В последующем работами Н. Selye было установлено, что данный орган принимает участие в реализации общего адаптационного синдрома, и акцидентальная инволюция тимуса закономерно возникает в фазу тревоги — в первую фазу адаптационного синдрома. Н. Selye четко показал, что основные сдвиги в системах, регулирующих гомеостаз организма, возникают со стороны эндокринных органов: преимущественно гипофиза, надпочечников и тимуса. Таким образом, было установлено, что акцидентальная инволюция тимуса — это не случайный, а закономерный процесс, случайной является лишь причина, вызвавшая стресс.

Патологоанатомическими исследованиями установлено, что акцидентальная инволюция тимуса является стеротипным процессом, нарастающим во времени и имеющим свою динамику. В условиях антигенной стимуляции *первая фаза* акцидентальной инволюции тимуса характеризуется активацией функции тимического эпителия субкапсулярной зоны коры, усилением пролиферации пре-Т-лимфоцитов, с ускорением дифференцировки и последующим выходом Т-лимфоцитов в кровь. Первая фаза сопровождается увеличением тимуса. *Вторая фаза* знаменует собой собственно начало инволюции, которая при продолжающемся действии стрессора прогрессирует с последующим переходом в *третью, четвертую* и (редко) *пятую* фазу. По мере прогрессирования процесса происходит нарастающая гибель лимфоцитов сначала корковой, а затем и медуллярной зоны. Тимические дольки на светооптическом уровне фактически принимают вид однородных образований из эпителиальных клеток с наличием немногочисленных лимфоцитов, вероятно относящихся к кортизолрезистентной популяции. Масса тимуса резко уменьшается. По мере прогрессирования процесса тимические тельца становятся мелкими, в 4-й и 5-й фазах они обызвествляются; 4-я и 5-я фазы представляют собой прижизненную атрофию тимуса [5].

Современные диагностические средства сделали возможной прижизненную визуализацию тимуса и позволили убедиться в развитии акцидентальной инволюции в ответ на инфекционный стресс при жизни. Нами, по известной методике [6], проведено ультразвуковое сканирование тимуса на аппарате «Алока-2000» при использовании конвексного датчика 5 Мгц у 70 детей в возрасте 1—12 мес., страдавших острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), сочетающимися с проявлениями обструктивного бронхита (41), гнойного отита (17), судорожного синдрома (9); у 3 детей ОРЗ протекало без осложнений. Ни один из наблюдавшихся детей не получал в комплексе лечения иммунокорректирующей терапии. Каждый из 70 детей обследовался трижды от начала заболевания: на 2—3-й день (1-е исследование), на 10—14-й день (2-е исследование) и через 2—2,5 мес. (3-е, контрольное исследование). При условии отсутствия у ребенка в течение указанных 2—2,5 мес. инфекционных заболеваний величина тимуса при 3-м исследовании, по-видимому, была истинной. Мы установили, что у детей первого года жизни в ответ на инфекционный стресс наблюдались фазовые изменения массы тимуса: по сравнению с 3-м (контрольным исследованием) масса тимуса в первые 2—3 дня от начала ОРЗ была на 19—20% больше, а на 10—14-й день — на 10—14% меньше, чем при контрольном исследовании [7]. Следовательно, в первые 2—3 дня от начала болезни у детей имела место первая фаза акцидентальной инволюции, а к 10—14-му дню, вероятно, 2—3-я фазы, сопровождающиеся убылью лимфоцитов из тимуса.

Помимо этого у 66 детей первого года жизни, больных ОРЗ, в динамике течения болезни проводилось исследование эндокринной функции тимуса, которая документировалась уровнем сывороточной тимической активности (СТА), которая определялась по методу J.-F. Vach (1975). У 16 детей с не увеличенным тимусом наблюдалось циклическое изменение показателей СТА: по сравнению со здоровыми детьми, на первой неделе болезни уровень СТА снижался в 2,4 раза,

на второй неделе, по сравнению с уровнем первой недели, он повысился в 1,2 раза, а на 22—35-й день почти достиг уровня здоровых детей.

У 51 ребенка ОРЗ протекали на фоне тимомегалии. Эта группа была разделена на две подгруппы. В первую были включены 30 детей, у которых в комплексе терапии иммуностропные препараты не использовались, у 20 детей второй подгруппы в комплекс лечения был включен полипептидный препарат тимуса тактивин (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия), который назначался после выявления снижения СТА на первой неделе болезни. Тактивин вводили подкожно в дозе 40 мкг/м² поверхности тела 1 раз в сутки в течение 5 дней. Уровень СТА у детей первой подгруппы, по сравнению уровнем здоровых детей, на первой неделе от начала ОРЗ снизился почти в 4 раза и оставался таким на протяжении всего периода наблюдения (до 28-го дня). У 20 детей второй подгруппы, получавших тактивин, сразу после окончания введения этого препарата (15—17-й день от начала ОРЗ) уровень СТА восстанавливался до уровня референтных значений и оставался таким на протяжении всего периода дальнейшего наблюдения (до 28—35-го дня). Таким образом, у детей с тимомегалией тактивин способствовал восстановлению иммунологической функции тимуса.

Тактивин использовался нами совместно с Гамаль Шайф Хайтам Шайфом в комплексе терапии 70 детей 5 мес. — 12 лет, страдавших висцеральным лейшманиозом. Группа сравнения состояла из 30 детей того же возраста, получавших только стандартную терапию. Включение в комплекс терапии тактивина позволило уменьшить дозу токсического препарата пентавалентной сурьмы пентостама (Великобритания) на 50% и сократить на $\frac{1}{3}$ продолжительность курса лечения в связи с полным исчезновением симптомов висцерального лейшманиоза и сопутствующих заболеваний. У детей, получавших тактивин, не наблюдалось проявления токсического действия основного препарата и рецидивов висцерального лейшманиоза, в то время как в группе сравнения у 2 детей имели место рецидивы висцерального лейшманиоза.

Введение тактивина устраняло также признаки интоксикационного стресса, обусловленного тотальной эндотоксемией в условиях экспериментального острого перитонита, вызванного грамотрицательной микрофлорой и ожоговой травмой у крыс линии Wistar [8, 9], а также бензольной интоксикацией у мышей-самцов линии СВА [10].

Однако во всех перечисленных примерах слишком большое влияние на течение процесса оказывала иммунная система, в связи с чем было затруднительно оценивать другие стороны действия препарата тимуса. Полагая, что функция регуляции иммунитета является одной из основных, но не единственной функцией тимуса, нами был проведен ряд экспериментов на 245 крысах линии Wistar весом 180,0—200,0 г с использованием 10-дневного курса внутрибрюшинного введения тактивина (полученного в лаборатории молекулярной иммунологии и биохимии ФГУ НИИ Физико-химической медицины ФМБА России) в дозе 0,5 мг/кг. На фоне препарата снижался уровень страха, что выражалось в достоверном увеличении,

по сравнению с контролем ($p < 0,05$), посещения центра арены в тесте открытого поля. Помимо этого, у животных по сравнению с контролем увеличивалась ($p < 0,05$) исследовательская активность в открытом поле и челночной камере. На фоне тактивина наблюдалось (по сравнению с фоном) положительное влияние на выработку условного рефлекса пассивного избегания ($p < 0,05$), ускорялась выработка условного рефлекса активного избегания (УРАИ) и пищевого условного рефлекса ($p < 0,05$). При введении препарата значительно уменьшалось эмоциональное напряжение, вызываемое сбоем УРАИ и пространственной перестройкой полученного навыка, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Таким образом, препарат оказывал выраженное влияние на когнитивные функции головного мозга, а также обладал стресспротекторной активностью при эмоциональном стрессе.

Заключение. Как следует из представленных данных, тактивин, являясь полипептидным препаратом тимуса, оказывает влияние не только на систему иммунитета, но и проявляет детоксицирующее, мнемотропное и стресспротекторное действия. Поскольку о функции органа можно судить по действию на организм биологически активных веществ, продуцируемых им самим, то можно полагать, что тимус принимает участие в реализации перечисленных эффектов и является органом, позволяющим осуществлять нейроиммуноэндокринные взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. — М.: Медицина, 2008. — 512 с.
- [2] Харченко В.П., Саркисов Д.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. — М.: Изд-во «Триада-Х». — С. 6—39.
- [3] Кузьменко Л.Г., Быстрова О.В., Зимина С.Н. и др. Функциональное состояние тимуса у доношенных новорожденных детей и их матерей // Ж. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2011. — Т. 90. — № 1. — С. 8—13.
- [4] Consollini R., Legittimo A., Calleri A. et al. Distribution of age-related thymulin in normal subjects through the course of life // Clin. Exp. Immunol. — 2000. — Vol. 121 (3). — P. 444—447.
- [5] Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В. и др. Патология тимуса у детей. — СПб.: Сотис, 1996. — 272 с.
- [6] Воеводин С.М. Возможности эхографического исследования тимуса у новорожденного // Вопр. охр. мат. и дет. — 1989. — № 4. — С. 38—43.
- [7] Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Петрук Н.И. и др. Структурные изменения тимуса и иммунный статус в динамике осложненного течения острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста // Детские инфекции. — 2005. — Т.4. — № 1. — С. 25—29.
- [8] Большаков И.Н., Хороших Л.В., Арион В.Я., Лопухин Ю.М. Влияние тактивина на антителообразующие клетки селезенки крыс БЭБиМ. — 1991. — Т. 111. — № 6. — С. 644—646.
- [9] Семочкин С.В., Каргина И.Б., Арион В.Я., Бекман Э.М. Иммунокоррекция препаратами тимуса при ожоговой травме // Int. J. Immunorehab. — 2000. — Т. 2. — № 2. — С. 154—159.
- [10] Арион В.Я., Хроменков Ю.И., Тагирова А.К., Караулов А.В., Бреусов Ю.Н., Санина И.В. Влияние тактивина на ферменты метаболизма ксенобиотиков // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33. — № 6. — С. 56—58.

THYMUS AND STRESS IN THE CLINICAL HISTORY AND EXPERIMENT

L.G. Kuz'menko

Pediatrics Department, head of the department
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

N.M. Kiseleva

Pharmacology Department
Russian State Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, Russia, 117997

This article is dedicated to the problem of interaction between the nervous, the endocrine and immune systems based on the literature review and the author's data. Meanwhile, thymus is considered to be not only from the viewpoint of performance of the immune system, but also as the endocrine glandular making neuroimmunoendocrine interactions possible. Tactivine being a polypeptide thymus medicine impacts not only on the immune system but also displays detoxicating, mnemotropic and stress-protecting effects.

Key words: thymus, neuroimmunoendocrine system, stress, peptides of thymus, tactivine.