

РАННЯЯ ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА – ПРОЯВЛЕНИЕ ПРОГРАММЫ СТАРЕНИЯ ИЛИ ПРОГРАММЫ РАЗВИТИЯ?

Обзор

© 2015 А.В. Халявкин^{1,2*}, В.Н. Крутько²

¹ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334 Москва;
факс: +7(499)137-4101, электронная почта: antisenes@mail.ru

² Институт системного анализа РАН, 117312 Москва;
факс: +7(499)783-9132

Поступила в редакцию 20.07.15
После доработки 14.09.15

Открывая конференцию по ДНК в 1979 г., Карл фон Вайцзеккер отметил, что не видит физических причин, препятствующих возможности существования нестареющих особей. В таком случае очевидной биологической причиной возникновения возрастных изменений вполне может быть действие программы старения. Ряд геронтологов полагает, что весомым аргументом в пользу наличия такой программы является ранняя инволюция тимуса. С другой стороны, возможно, что эта инволюция является скорее результатом программы развития, а не старения. Ведь, согласно концепциям неинфекционной иммунологии, иммунная система позвоночных предназначена, в том числе, и для иммунного надзора над возникающими опухолевыми ростками, и для тканеспецифической регуляции пролиферации клеток, как в онтогенезе, так и в процессе физиологической и репаративной регенерации органов и тканей. Главными эффекторами такой регуляции являются нормальные противотканевые аутоантитела. Поэтому число наследуемых генов варибельной части иммуноглобулинов (V-генов) не меньше количества всех типов пролиферативно-компетентных клеток (~100). По этой же причине максимум темпа роста, наблюдаемый в препубертатный период, совпадает с максимальным тимусным индексом и максимальным числом иммуноглобулин-секретирующих клеток, а также с минимальной вероятностью смерти в онтогенезе. Таким образом, начало инволюции тимуса, приуроченное к окологубертатному периоду, скорее связано с запрограммированным замедлением скорости роста в онтогенезе, чем с ранним проявлением программы старения. Этот же подход позволяет понять механизм давно известного противоопухолевого эффекта процесса регенерации органа, гомологичного опухоли, и попытаться использовать его в практической онкологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: программа старения, инволюция тимуса, регуляция роста, тканеспецифический контроль пролиферации, иммунный надзор, противоопухолевый эффект регенерации.

К настоящему времени накоплено достаточно данных для того, чтобы с большой долей уверенности отказаться от концепции стохастического старения как первопричины возрастного увядания организма [1, 2]. Но различного рода отклонения, сбои, повреждения и ошибки, неизбежно возникающие в любой сложной системе, в том числе и организме, конечно, остаются важными [3, 4], хотя и вторичными факторами [5], вносящими свой вклад в ухудшение параметров организма с возрастом. Поэтому результаты многочисленных экспериментов показывают предотвратимость и обратимость этих возрастных изменений при соблюдении определенных условий. В этой связи сторонников кон-

цепции запрограммированности старения становится все больше. И такой подход вполне достаточен для ответа на вопрос, поставленный перед участниками Международной конференции по ДНК в 1979 г. директором-основателем Института Макса Планка в Штарнберге Карлом фон Вайцзеккером – почему же возникает старение, хотя возможность существования нестареющих особей не противоречит законам природы.

Часть исследователей [1, 6, 7] предполагает, что одним из основных проявлений запрограммированности старения у позвоночных является ранняя (у людей с возраста 11–15 лет) инволюция вилочковой железы – тимуса, совпадающая с началом увеличения вероятности смерти в онтогенезе. Примечательно, что все это происходит задолго до достижения особью зрелости.

* Адресат для корреспонденции.

Тем более еще до этапа канонического начала старения, наступающего после зрелости.

Поскольку тимус является главным органом иммунной системы, ответственным за многие компоненты сопротивляемости организма, становится понятным один из механизмов возрастного снижения резистентности в онтогенезе. Поэтому «инволюция тимуса – отличный пример запрограммированности старения иммунной системы, а факт обращения этого эффекта стимуляцией работы одного единственного гена [8] прямо доказывает принципиальную возможность искусственного обращения одного из ключевых признаков старения млекопитающих» [1]. Есть и другие исследования [9–11], показывающие обратимость инволюции тимуса.

Однако, возможно, что эта инволюция является скорее результатом программы развития, а не старения. Ведь, согласно концепциям неинфекционной иммунологии, иммунная система позвоночных предназначена не только для борьбы с инфекциями (внешним врагом). Она нужна для иммунного надзора за возникающими мутантными клетками и, особенно, за опухолевыми ростками (внутренним врагом), и для тканеспецифической регуляции пролиферации клеток как в онтогенезе, так и процессе физиологической и репаративной регенерации органов и тканей.

НЕКАНОНИЧЕСКАЯ (РОСТОВАЯ) ФУНКЦИЯ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА

Известно, что введение антигена вызывает у позвоночных ряд реакций, в результате которых у них в крови появляются большие количества антител – иммуноглобулинов, специфически связывающих данный антиген. Установлено, что сыворотки неиммунных животных еще до введения антигена уже содержат к нему низкоavidные антитела в очень незначительных количествах, уровень которых резко повышается при их иммунизации. Относительно происхождения этих нормальных или естественных антител существует несколько гипотез. Например, еще П. Эрлих в своей теории боковых цепей (рецепторов) предположил, что основная физиологическая роль антител в организме отлична от иммунологической, хотя конкретную их функцию не назвал [12]. Согласно Ф. Бернета [13], многообразие нормальных антител отражает разнообразие межклеточных распознаваний и взаимодействий в многоклеточных организмах. В ряде других концепций первичная функция антител также предполагается не иммунологической. Это либо транспортная функция, либо рост-ре-

гулирующая роль и т.п. Иммунологические же потенции антител вытекают из их селективной способности к распознаванию и связыванию, например, пусковых тканеспецифических антигенов, запускающих пролиферацию.

Влияние иммунной системы на тканеспецифическую регуляцию размножения клеток в организме позвоночных обосновывается рядом исследователей [14–19]. Низкие титры нормальных противоорганных аутоантител отмечены у всех исследованных позвоночных [20–22], в том числе и у гнотобионтов, а количество иммуноглобулин-синтезирующих клеток четко коррелирует с околопубертатным ростовым периодом [23].

Поэтому была предложена модель тканеспецифической регуляции клеточного размножения, в которую входила, в том числе, и иммунная система [17, 18]. Ввиду того, что иммунной системе Ф. Бернет [13] и его последователи приписывают функции иммунологического надзора, который заключается в поддержании генетического гомеостаза в онтогенезе (например, борьба с возникающими опухолевыми ростками), можно было ожидать определенные количественные соотношения между ростовыми, иммунологическими и онкологическими характеристиками особи. Полученные на основе модели [17, 18] зависимости онкологического статуса и дефинитного веса мышей разных линий от такой интегральной иммунологической характеристики как тимусный индекс, показали согласие с экспериментальными данными [24].

Что касается старения, то хорошо известно, что оно характеризуется падением темпа размножения клеток большинства обновляющихся органов и повышением частоты онкологических заболеваний. Есть веские основания полагать, что эти изменения в какой-то мере связаны и с возрастным снижением активности иммунной системы. Ведь согласно прежним иммунологическим теориям старения позвоночных, возрастное снижение сопротивляемости организмов, характерное для старения, происходит вследствие запрограммированной инволюции иммунной системы [1, 6, 7] и(или) нарастания числа аутоагрессивных клонов лимфоидных клеток [25]. Сравнение возрастного изменения интенсивности смертности популяции со средним возрастным изменением активности иммунной системы [23, 24] показало наличие отрицательной корреляции между этими зависимостями, что косвенно свидетельствует в пользу правомочности подобного подхода [17, 18]. Однако сама причина характерного изменения активности иммунной системы в онтогенезе оставалась не вполне понятной вне идей и концепций

неинфекционной иммунологии. Согласно этой концепции, система специфического иммунитета позвоночных развилась в филогенезе на основе одной из подсистем тканеспецифической регуляции клеточного размножения.

«Верхние» этажи регуляции (ось гипоталамус–гипофиз–тимус) оказывают на рост неспецифическое воздействие. Тканеспецифическую регуляцию клеточного размножения (наряду с контактинами и альфа-фетопротеинами) осуществляют лимфоидные органы посредством синтеза и секреции лимфоцитами нормальных противоорганных аутоантител, тропных к тканеспецифическим пусковым рецепторам клеточной поверхности. Эти рецепторы включены в цепь внутриклеточных биохимических реакций, регулирующих размножение клеток.

С позиций изложенной выше концепции становится понятным, почему максимальная активность иммунной системы в жизненном цикле (и, вследствие этого, минимальная интенсивность смертности) совпадает с началом полового созревания, характеризующимся максимальной скоростью роста. После этого концентрация нормальных антител в сыворотке крови, число иммуноглобулин-содержащих лимфоцитов, функция тимуса и другие количественные параметры иммунной системы начинают резко уменьшаться [23, 24].

Это уменьшение сопровождается замедлением скорости роста, и после наступления половой зрелости организм практически перестает расти. Однако ростовые механизмы, в том числе и иммунный, не снижают свою активность до нуля. Это связано с постоянным самообновлением клеточного пула живых организмов. Поэтому после наступления половой зрелости ростовая активность в идеале должна поддерживаться на уровне, достаточном для полного самообновления. При этом возрастные изменения организма должны отсутствовать и, в неизменных внешних условиях, сила смертности не должна зависеть от календарного возраста, что было бы характерно для систем без признаков старения. Однако в действительности этого не происходит. Иммунная и ростовая активности постоянно снижаются, а сила смертности постепенно растет. Причина этих изменений, на наш взгляд, не связана ни с принципиально стохастическими причинами старения, ни со строго запрограммированными механизмами возрастного увядания. В своих работах мы обосновываем концепцию, согласно которой комфортные условия существования и(или) дистресса выводят физиологические системы регуляции организма из режима полного его самоподдержания [26, 27]. Одного этого вполне достаточно для

проявления всех признаков старения на уровнях от популяционного до макромолекулярного. Вместе с тем развиваемая нами концепция позволяет увидеть перспективы управления старением вплоть до полной остановки этого процесса и даже его обратимости [28, 29].

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ УСИЛЕНИЯ ИММУННОГО МЕХАНИЗМА, ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА РЕГЕНЕРАЦИЮ

Усиление функции иммунного надзора, связанное с увеличением активности лимфоидной ткани, сопутствующим репаративному процессу, может явиться одной из причин иногда возникающего антагонизма регенерации и опухолевого роста, издавна привлекавшего внимание исследователей [30].

Однако, если *иммунный механизм отвечает и за противоопухолевые свойства организма, и за стимуляцию в нем клеточного размножения, то его усиление в процессе регенерации того или иного органа в зависимости от конкретных обстоятельств может как затормозить, так и ускорить опухолевый рост* [31]. Например, показано, что частичная гепатэктомия не препятствует, а способствует росту гепатом [32, 33], в том числе и трансплантированных [34, 35]. В наших экспериментах были получены схожие результаты на модели постгепатотоксической регенерации печени [36]. Однократный прием перорально мышами линии СЗНА 0,1 мл 8%-ной взвеси четыреххлористого углерода на физиологическом растворе не только не препятствовал приживлению введенной под кожу сингенной гепатомы 61, полученной в 1960-х гг. В.И. Гельштейн [34], но также резко ускорял рост трансплантата (делая его более злокачественным), сокращая выживаемость этих мышей–реципиентов гепатомы в сравнении с контролем без гепатотоксина.

С другой стороны, замена физиологического раствора на подсолнечное масло принципиально меняла картину. У мышей с регенерацией печени на фоне токсического гепатита, вызванного приемом однократной дозы 0,1 мл 8%-ного раствора CCl_4 на подсолнечном масле [37], опухоли не появились вообще. То есть сингенная гепатома 61 им не привилась. Прием этого гепатотоксина на 18-й день после трансплантации, когда клетки перевиваемой гепатомы 61 прижились и образовали заметную опухоль, привел к следующим результатам. Как и ожидалось, контрольные животные погибли за 1,5–2 мес. после перевивки, а мыши, получившие CCl_4 на физиологическом растворе, в более короткие сроки.

Иная картина наблюдалась в группе мышей-опухоленосителей, получивших CCl_4 на подсолнечном масле. Перевиваемая гепатома у таких животных стала расти медленнее, чем у контрольных опухоленосителей и (тем более) у мышей-опухоленосителей, получивших CCl_4 на физиологическом растворе. Кроме того, в этом случае экспериментальное воздействие привело к изменениям свойств и самой опухоли. Она утратила инвазивность и способность образовывать метастазы. Поэтому мыши последней группы продолжали жить после гибели всех контрольных мышей и не погибали даже при том, что в отдаленные сроки опухоли разрастались до размеров, сопоставимых с самими животными [36].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что однократный прием CCl_4 на физиологическом растворе благоприятствует перевивке гепатомы b1 и ускоряет ее рост, делая его более агрессивным, а аналогичная доза CCl_4 на подсолнечном масле препятствует перевивке гепатомы b1 и тормозит рост уже перевитой опухоли, делая ее доброкачественней. В литературе существуют указания на подобные превращения [38, 39].

Так, в работе [39] показано, что под влиянием ряда агентов, качественно различных по структуре и механизму действия, клетки мышечной гепатомы 22a снижают свои опухолевые потенции, что говорит о некоторой нормализации их фенотипа. Однако в этих экспериментах

клетки перевиваемой гепатомы были обработаны антиоксидантами и мелатонином *in vitro* до их введения под кожу. В [36] сдвиг в сторону нормализации происходил *in vivo* под влиянием CCl_4 и на клетки гепатомы, и на организм опухоленосителя. В этой связи поиск иммуностимулирующих агентов, вносящих относительно большой вклад в противоопухолевое действие иммунной системы, чем в ее рост-стимулирующую активность, может оказаться, в конечном итоге, полезным для нужд клинической онкологии.

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что ранняя инволюция тимуса связана с необходимостью регуляторного замедления скорости роста в онтогенезе, а не с исчерпанием клетками иммунной системы лимита Хейфлика, как полагал Ф. Бернет в своей иммунологической теории старения [6] или, в более широком смысле, с реализацией генетической программы старения. Кроме того, возрастное нарастание числа аутоиммунных реакций связано не с ростом соматических мутаций в процессе старения, как полагал Р. Уолфорд [25], а с неизбежными изменениями в центральных механизмах управления иммунной системой из-за функционирования организмов в неадекватных режимах жизнедеятельности [40]. Результаты экспериментов показывают, что нарушения, связанные со старением, могут быть вполне обратимыми и в достаточной степени поддаваться корректировке [2, 41].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скулачев М.В., Скулачев В.П. (2014) Новые сведения о запрограммированности старения — медленного феноптоза, *Биохимия*, **79**, 1205–1224.
2. Katcher, H.L. (2015) Towards an evidence-based model of aging, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 46–55.
3. Freitas, A.A., and De Magalhaes, J.P. (2011) A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing, *Mutat. Res.*, **728**, 12–22.
4. De Grey, A.D. (2015) Do we have genes that exist to hasten aging? New data, new arguments, but the answer is still no, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 24–33.
5. Халывкин А.В. (2013) Феноптоз как генетически детерминированное старение, управляемое сигналами среды, *Биохимия*, **78**, 1278–1283.
6. Burnet, F.M. (1970) An immunological approach to ageing, *Lancet*, **2**, 358–360.
7. 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.
8. Bredenkamp, N., Nowell, C.S., and Blackburn, C.C. (2014) Regeneration of the aged thymus by a single transcription factor, *Development*, **141**, 1627–1637.
9. Bodey, V., Siegel, S.E., and Kaiser, H.E. (2002) Restoration of the thymic microenvironment following autologous bone transplantation, *In vivo*, **16**, 127–140.
10. Aspinall, R., and Mitchell, W. (2008) Reversal of age-associated thymic atrophy: treatments, delivery, and side effects, *Exp. Gerontol.*, **43**, 700–705.
11. Song, Z., Wang, J., Guachalla, L.M., Terzowski, G., Rodewald, H.R., Ju, Z., and Lenhard, K. (2010) Alterations of the systemic environment are the primary cause of impaired B and T lymphopoiesis in telomere-dysfunctional mice, *Blood*, **115**, 1481–1489.
12. Ehrlich, P. (1900) On immunity with special reference to cell life, *Proc. R. Soc.*, **66**, 424–448.
13. Бернет Ф. (1964) *Целостность организма и иммунитет*, Мир, Москва.
14. Burwell, R.G. (1963) The role of lymphoid tissue in morphostasis, *Lancet*, **2**, 69–74.
15. Бабаева А.Г., Краскина Н.А., Лиознер Л.Д. (1969) Усиление митотической активности клеток печени неоперированных мышей под влиянием лимфоидных клеток частично гепатэктомированных доноров, *Цитология*, **11**, 1511–1520.
16. Пятницкий Н.Н., Махлин Н.В. (1969) Нормальные антитела, физиологическая регенерация и трансплантация органов, В кн.: *Актуальные проблемы пересадки органов*, Медицина, Москва, 41–72.
17. Халывкин А.В. (1975) Цензорно-ростовая модель и иммунитет, *Изв. АН ГССР Сер. биол.*, **1**, 490–493.

18. Халявкин А.В. (1980) Некоторые закономерности регуляции пролиферации в связи с антителообразованием, *Дисс. канд. биол. наук*, ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва.
19. Бабаева А.Г. (1985) *Регенерация и система иммуногенеза*, Медицина, Москва.
20. Boyden, S.V. (1966) Natural antibodies and the immune response, *Adv. Immunol.*, **5**, 1–28.
21. Martin, F., and Kearney, J.F. (2000) B-cell subsets and the mature preimmune repertoire. Marginal zone and B1 B cells as part of a «natural immune memory», *Immunol Rev.*, **175**, 70–79.
22. Ichiawa, D., Asano, M., Shinton, S.A., Brill-Dashoff, J., Formica, A.M., Velcich, A., Hardy, R.R., and Hayakawa, K. (2015) Natural anti-intestinal goblet cell autoantibody production from marginal zone B cells, *J. Immunol.*, **194**, 606–614.
23. Naaijman, J.J., Schuit, H.R., and Hijmans, W. (1977) Immunoglobulin-containing cells in different lymphoid organs of CBA mouse during its life span, *Immunology*, **32**, 427–434.
24. Беляев Д.К., Грунтенко Е.В., Виделец И.Ю. (1970) Генетическая дифференциация тимуса у мышей разных линий в связи со злокачественным ростом. Сообщение П. Различия в весе тимуса мышей разных линий, *Генетика*, **6**, 64–69.
25. Walford, R.L. (1969) *The immunological theory of aging*, Munksgaard, Copenhagen.
26. Халявкин А.В. (1998) Взаимодействие «организм–среда» и причины старения, *Успехи геронтол.*, **2**, 43–48.
27. Khalyavkin, A.V. (2001) Influence of environment on the mortality pattern of potentially non-senescent organisms. General approach and comparison with real populations, *Adv. Gerontol.*, **7**, 46–49.
28. Khalyavkin, A.V., and Yashin, A.I. (2007) Nonpathological senescence arises from unsuitable external influences, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1119**, 306–309.
29. Халявкин А.В., Крутько В.Н. (2014) Старение есть простой депривационный синдром, вызываемый квазипрограммированным предотвратимым и обратимым дрейфом уставок управляющих систем из-за несоответствующего взаимодействия «организм–среда», *Биохимия*, **79**, 1392–1395.
30. Свириновский А.И. (1974) О взаимоотношении между регенерацией и канцерогенезом, *Усп. совр. биол.*, **77**, 133–152.
31. Prehn, R.T. (1971) Perspectives on oncogenesis: does immunity stimulate or inhibit neoplasia? *J. Reticuloendothel. Soc.*, **10**, 1–16.
32. Christophi, C., Harun, N., and Fifis, T. (2008) Liver regeneration and tumor stimulation – a review of cytokine and angiogenic factors, *J. Gastrointest. Surg.*, **12**, 966–980.
33. Shi, J.H., and Line, P.D. (2014) Effect of liver regeneration on malignant hepatic tumors, *World J. Gastroenterol.*, **20**, 16167–16177.
34. Гельштейн В.И. (1971) Прогрессия перевиваемых мышинных гепатом, *Цитология*, **13**, 3–14.
35. Lee, J.C. (1971) Effects of partial hepatectomy in rats on two transplantable hepatomas. Changes in weight and in synthesis of DNA and ferritin, *Am. J. Pathol.*, **65**, 347–356.
36. Халявкин А.В., Плетнева Т.П. (1985) Влияние регенерации печени на перевиваемость и рост гепатомы, *Сравнительные аспекты изучения регенерации и клеточной пролиферации*, Москва, 322–324.
37. Шипова Л.Я., Полторанина В.С., Суслов А.П. (1982) Влияние лимфоцитов селезенки доноров, обработанных четыреххлористым углеродом, на митотическую активность печени и продукцию α -фетопротеина у сингенных реципиентов, *Бюллетень эксп. биол.*, **93**, 99–101.
38. Швембергер И.Н. (1987) *Нормализация опухолевых клеток*, Наука, Ленинград.
39. Филатова Н.А., Кирпичникова К.М., Аксенов Н.Д., Вахромова Е.А., Гамалей И.А. (2011) Уменьшение туморогенности клеток мышинной гепатомы после действия антиоксидантов и мелатонина, *Цитология*, **53**, 404–410.
40. Халявкин А.В., Яшин А.И. (2004) Нормальное старение, как следствие реакции управляющих систем организма на внешние сигналы, не способствующие его полному самоподдержанию. I. Биологические предпосылки, *Проблемы управления*, **4**, 57–61.
41. Rando, T., and Chang, H. (2012) Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock, *Cell*, **148**, 46–57.

EARLY INVOLUTION OF THE THYMUS – MANIFESTATION OF PROGRAM OF AGING OR PROGRAM OF DEVELOPMENT?

A. V. Khalyavkin^{1,2*}, V. N. Krutko²

¹ *N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics,
Russian Academy of Sciences, Moscow 119334,
Russia; fax: +7(499)137-4101, E-mail: antisenesc@mail.ru*

² *Institute for Systems Analysis, Russian Academy of Sciences,
Moscow 117312, Russia; fax: +7(499)783-9132*

Received July 20, 2015

Revision received September 14, 2015

«I see no physical reason why it should not have been possible for life to construct ageless individuals», said Carl von Weizsacker in 1979 at the Conference on DNA. The obvious biological reason for senescence may be an action of a built-in aging program. Many gerontologists believe that early thymic involution is an argument in favor of the existence of such a program. On the other hand, this involution may be more a result of the development program rather than aging. According to concepts of noninfectious immunology, the vertebrate's immune system is primarily designed for immune surveillance over the initial tumor emergence and for tissue-specific regulation of cell proliferation in ontogeny and during physiological and reparative regeneration of organs and tissues. Natural anti-tissue autoantibodies are main effectors of such regulation. Therefore, the number of inherited genes for the variable part of immunoglobulin (V-genes) is more than the number of all proliferative-competent cell types (~100). For the same reason maximal rate of growth, which is usually observed in the pre-pubertal period, coincides with maximal thymus index and with maximal number of immunoglobulin-secreting cells as well as with minimal force of mortality during ontogeny. Thus, the circa-pubertal beginning of thymic involution is associated with the need to slow the rate of growth in ontogeny, and not with an early manifestation of an aging program. This approach allows us to understand the well-known antitumor effect of the regeneration process and try to use it in practice.

Key words: program of aging, thymic involution, growth regulation, tissue-specific control of cell proliferation, immune surveillance, antitumor effect of regeneration