

АСПЕКТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЦИПРОКНЫЕ СВЯЗИ ТИМУСА И НЕРВНО-ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ, И В ЧАСТНОСТИ С ГОРМОНАМИ СОМАТОТРОПНОЙ ОСИ

Миняйлова Н.Н.¹, Ровда Ю.И.¹, Ведерникова А.В.¹, Шабалдин А.В.²,
Зинчук С.Ф.¹, Шмакова О.В.¹, Голомидов А.В.³, Лобыкина А.А.¹,
Сохарев В.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ», г. Кемерово, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

³ ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница имени С.В. Беляева» г. Кемерово, Россия

Резюме. Огромной загадкой биологии, медицины (в первую очередь – иммунологии), и в том числе педиатрии, является вилочковая железа (тимус). Сложность изучения заключается в огромном количестве интегральных связей вилочковой железы с другими компонентами иммунной системы, нейроэндокринной, гемопоэтической системами, соединительной тканью, органами (и клетками) обеспечивающих барьерную функцию и т.д. Вычленить из этого континуума функции, непосредственно касающиеся тимуса, или определить конкретное ролевое участие факторов молекулярного уровня (нейропептидов, гормона роста и др.) на иммунную физиологию еще окончательно не решенная проблема. В данном обзоре, посвященном современному состоянию проблемы рассмотрены морфофункциональные взаимосвязи между тимусом, нейроэндокринной системой и, в частности, с гормонами соматотропной оси. Это взаимодействие может проявляться и клиническим полиморфизмом, которое может быть связано с нарушением формообразования (органогенеза) на очень ранней стадии эмбриогенеза; именно, с влиянием семейства генов, определяющих судьбу каждого сегмента эмбриона – Нох-генами (контролирующих экспрессию других функционально взаимосвязанных между собой генов. Ранее было доказано, что продуцируемые тимусом Т-лимфоциты и нейроны головного мозга экспрессируют один и тот же антиген (Thy-антиген), считавшийся до этого момента специфическим антигеном Т-лимфоцитов. Выявлен общий молекулярный «язык» (с помощью меди-

Адрес для переписки:

Ведерникова Алена Владимировна
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
650000, г. Кемерово, ул. Орджоникидзе, 5, кв. 45.
Тел.: 8 (929) 351-43-82, (913) 288-17-89.
E-mail: cmombilla@gmail.com, y.i.rovda@rambler.ru

Address for correspondence:

Alena V. Vedernikova
Kemerovo State Medical University
5 Ordzhonikidze St, Apt 45
Kemerovo
650000 Russian Federation
Phone: +7 (929) 351-43-82, (913) 288-17-89.
E-mail: cmombilla@gmail.com, y.i.rovda@rambler.ru

Образец цитирования:

Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Ровда, А.В. Ведерникова, А.В. Шабалдин, С.Ф. Зинчук, О.В. Шмакова, А.В. Голомидов, А.А. Лобыкина, В.В. Сохарев «Аспекты вилочковой железы детского возраста: морфофункциональные реципрокные связи тимуса и нервно-эндокринной системы, и в частности с гормонами соматотропной оси» // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 1. С. 69–80.
doi: 10.15789/1563-0625-TGA-2500

© Миняйлова Н.Н. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.N. Minyailova, Yu.I. Rovda, A.V. Vedernikova, A.V. Shabaladin, S.F. Zinchuk, O.V. Shmakova, A.V. Golomidov, A.A. Lobykina, V.V. Sokharev “Thymic gland aspects in childhood: morpho-functional reciprocal relationships between thymus, nervous and endocrine system, in particular, with the somatotrophic axis hormones”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 69–80.
doi: 10.15789/1563-0625-TGA-2500

© Minyailova N.N. et al., 2023
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-TGA-2500

аторов межклеточного взаимодействия) для обмена сигнальной информацией между клетками, тканями и органами трех указанных систем — регуляторов (нервной, эндокринной, иммунной). Интерес педиатров к этой области знаний связан с определенным пониманием онтогенеза человека от рождения до старости, где тимус основную роль осуществляет в антенатальном периоде и раннем детстве. Основной ряд суждений по данному научному направлению имеет не только теоретический характер, но и важен с практической точки зрения. Поскольку любая критическая инволюция тимуса сопровождается потерей числа генерируемых и экспортируемых клеток, терапия на основе гормонов может стать альтернативной стратегией для восстановления органа, увеличения пролиферации тимоцитов и экспорта зрелых Т-клеток в периферические лимфоидные органы. Появились огромные возможности клинической иммунологии благодаря разработке эффективных гносеологических методов, таких как: генетический нокаут (knock-out), трансгенные модели на животных с переносом стволовых клеток человека, трансплантация гемопоэтических и иммунопоэтических клеток при первичных (ПИД) и вторичных иммунодефицитах, опухолях иммунной системы, аутовоспалительных заболеваниях и, наконец, инфекциях иммунной системы.

Ключевые слова: тимус, вилочковая железа, гормон роста, соматотропин, нейроэндокринная система, дети

THYMIC GLAND ASPECTS IN CHILDHOOD: MORPHO-FUNCTIONAL RECIPROCAL RELATIONSHIPS BETWEEN THYMUS, NERVOUS AND ENDOCRINE SYSTEM, IN PARTICULAR, WITH THE SOMATOTROPHIC AXIS HORMONES

Minyailova N.N.^a, Rovda Yu.I.^a, Vedernikova A.V.^a, Shabaldin A.V.^b, Zinchuk S.F.^a, Shmakova O.V.^a, Golomidov A.V.^c, Lobykina A.A.^a, Sokharev V.V.^a

^a Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

^b Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

^c S. Belyaev Kuzbass Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Thymic gland (thymus) represents a huge mystery for biology, medicine (primarily immunology), including pediatric issues. Complexity of the study is determined by the multiplicity of integral connections of thymus with other components of immune system, neuroendocrine, hematopoietic systems, connective tissue, different organs and cells which provide appropriate barrier function. Discerning the direct thymic function from this continuum, or determining specific role of molecular factors (neuropeptides, growth hormone, etc.) upon the immune physiology represents a problem which is not yet resolved. In this review article dedicated to the current state of the problem, we consider the morphological and functional relationships between thymus, neuroendocrine system and, in particular, with hormones of the somatotrophic axis. These interactions may also manifest by clinical heterogeneity which may be associated with impaired morphogenesis (organogenesis) at a very early stage of embryogenesis; namely, under the influence of gene family that determine the fate of each segment of the embryo-Hox genes which control the expression of other, functionally interconnected genes. Previously, T lymphocytes produced by the thymus and brain neurons have been shown to express the same antigen (Thy antigen), which was considered a specific antigen of T lymphocytes. A common molecular language, mediated by the molecules of intercellular interaction, was revealed which is used for the signal exchange between the cells, tissues and organs regulating the three mentioned systems (nervous, endocrine and immune). The interest of pediatricians in this field is associated with definite concept of human ontogenesis, from birth to elderly age, with thymic gland playing the main role, since antenatal period to early childhood. The main line of reasoning in this research area is not only theoretical, but also important from practical point of view. Since any critical involution of the thymus is accompanied by reduced number of produced and exported cells, a hormone-based therapy may be an alternative strategy to restore the organ by increasing thymocyte proliferation, and exporting mature T cells to peripheral lymphoid organs. Great opportunities have been opened in clinical immunology due to development of effective epistemological methods, e.g., genetic knock-out, transgenic animal models with human stem cell transfer, transplantation of hematopoietic and immunopoietic cells in primary and secondary immunodeficiencies, immune cell malignancies, autoinflammatory diseases, and, finally, infections of the immune system.

Keywords: thymus, growth hormone, relationship, somatotropin, neuroendocrine system, children

Тимус и нейроэндокринная регуляция

В современных условиях и на волне новой инфекции COVID-19 в клинической практике вновь становятся приоритетными аспекты, связанные с иммуногенезом и управлением иммунитета, его взаимосвязями с другими системами.

В последние 2 десятилетия иммунную и нейроэндокринную системы представляют как единый структурно-функциональный блок, где тимус рассматривают как звено, участвующее в кооперации функции этих систем [5, 6, 7, 15, 30, 32, 42]. Показано, что в результате сложных внутренних структурно-функциональных взаимосвязей тимус играет важнейшую роль в гормональном равновесии, действуя синхронно с гипофизарно-надпочечниковым комплексом на иммуногенез и лимфопоэз [32]. Тимус как бы является обязательной точкой пересечения для взаимодействия этих основных систем через межклеточные сигнальные процессы [5, 6, 28, 32], а соматотропному гормону (СТГ) и другим гипофизарным гормонам отводят при этом роль регуляторных сигналов [2, 9]. Есть доказательства, что у тимэктомированных мышей ослабляется продукция пролактина (PRL), соматотропного, аденокортикотропного (АКТГ), фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, гормонов щитовидной железы, нарушается репродуктивная функция. Например, Кузьменко Л.Г. (2012) отмечает, что детям с врожденной тимомегалией присущ дизрафический статус, проявляющийся пороками развития центральной нервной и эндокринной систем, либо нарушением функции этих органов (в той или иной степени), что также сопряжено с их определенным дисморфизмом. А тимомегалия (ТМ) в подобных случаях является одним из сочетанных симптомов поражения нервной, эндокринной и иммунной систем, которые рассматриваются в рамках нервно-эндокринно-иммунного синдрома с ТМ (НЭИСТМ), [16]. Этот синдром может быть как изолированным, так и сочетаться с другими признаками дизэмбриогенеза. Ссылаясь на работы Nicols J.G. и соавт. (2003) и Lemons D. и соавт. (2006), автор достаточно логично обосновывает и связывает появление такого клинического полиморфизма с нарушением формообразования (органогенеза) на очень ранней стадии эмбриогенеза, а именно с влиянием семейства генов, определяющих судьбу каждого сегмента эмбриона – Нох-генами (контролирующих экспрессию других функционально взаимосвязанных между собой генов) [10, 16, 33].

Предпосылками для изучения данного направления могут считаться исследование 30-х го-

дов XX века, когда была обнаружена инволюция тимуса крысы после гипофизэктомии [37, 47] и исследования Bearn J., Verinhet A., получившим обратный эффект (тимомегалию) после подобной операции на животных [17]. Аналогичные изменения наблюдали у анэнцефалов [18]. В 90-х годах, в работе Goffetal., (1987) появились первые данные о способности гормона роста подавлять инволюцию тимуса, а позже экспериментально было показано, что продолжительное введение СТГ человека гипофизэктомированным крысам стимулирует рост лимфоидной ткани [38, 40]. Благодаря контролируемому тимусом иммунным процессам его взаимодействие с нейроэндокринной системой является особенно важным в перинатальный период жизни у млекопитающих и существенно меняется при старении организма [6]. Предполагают, что перинатальный тимус находится под гипофизарным контролем, который осуществляется по следующей цепи или схеме: аденогипофиз → СТГ → тимус → Т-лимфоциты. Центральное место в этой системе отводится СТГ, рецепторы к которому были обнаружены на лимфоцитах, нейтрофилах, фибробластах и макрофагах [5]. В результате было выдвинуто предположение, что между тимусом и гипофизом имеет место функциональная связь, проявляющаяся взаимным усилением выработки ряда гормонов. Особенно существенную роль в этой цепочке со стороны гипофиза играют СТГ, пролактин, производные проопиомеланокортина, а со стороны тимуса – тимулин и тимопоэтин. Адекватное функционирование данных взаимодействий обеспечивает, в свою очередь, и нормальную функцию тимуса [4, 5].

Предполагают, что гормоны гипофиза, прежде всего СТГ и пролактин, действуют как модуляторы иммунной системы и, подобно глюкокортикоидам (ГК), считаются связанными со стрессом гормонами, оказывая противоположное действие на жизнеспособность и пролиферацию клеток тимуса [38].

В настоящее время известно, что тимоциты и первичные культуры эпителиальных клеток тимуса также могут производить и секретировать гормон роста (ГР) [37, 47, 48].

Среди нейроиммуноэндокринных сигнальных молекул тимуса различают собственно гормоны тимуса, биогенные амины и пептидные гормоны, синтезируемые в APUD-клетках, лимфоцитах и клетках микроокружения (ТЭК, ретикулоэндотелиальные, тучные и дендритные клетки, макрофаги, клетки APUD-серии). Это микроокружение секретирует такие регуляторные пептиды, как: тот же соматотропин, гонадо-

тропины, адренокортикотропный гормон, тиротропин, эндорфины и энкефалины, пролактин, нейропептиды (нейротензин, вещество Р, ВИП, холецистокинин, соматостатин, окситоцин, вазопрессин, нейротензины, метэнкефалин, АКТГ, предсердный натрийуретический пептид), что свидетельствует о том, что сама вилочковая железа выступает не только как иммунный орган, но и как эндокринный [26]. Цитокины и тимические гормоны осуществляют свое специфическое действие аутокринным или паракринным путем, влияя на дифференцировку Т-лимфоцитов и гемопоэтические клетки [16]. В свою очередь, гормоны, продуцируемые эндокринными железами, прежде всего гипофизом и надпочечниками (включая СТГ и ГК), также вовлечены в тимическое микроокружение [26].

В гомеостатической функции тимуса перечисленным гормонам и нейропептидам отводится ведущая роль. К истинным гормонам тимуса относят: а1-тимозин (являющийся продуктом процессинга протимозина-а), тимулин, тимопоэтины I и II, а также их активный пентопептидный фрагмент – тимопентин (ТР-5). Максимальный уровень выработки гормонов тимуса наблюдается в раннем возрасте – до начала полового созревания. С увеличением продолжительности жизни секреторная активность ТЭК и концентрация гормонов тимуса в сыворотке крови снижаются. Это снижение играет ключевую роль в возрастном влиянии тимуса на иммунную систему. Было показано, что использование гормонов тимуса в качестве лекарственных средств может корректировать возрастные нарушения в иммунной системе [16].

В последнее время существует тенденция относить гормоны тимуса к нейропептидам. Считается, что основные клетки-мишени этих гормонов находятся вне тимуса. Например, это Т-лимфоциты, недавно мигрировавшие из тимуса и не получившие полного набора функциональных качеств, свойственных периферическим наивным Т-клеткам, в частности способности интенсивно продуцировать ИЛ-2 при активации [16]. Показано, что под влиянием гормонов тимуса меняются поведенческие реакции, происходит ослабление чувства тревоги, повышение резистентности к стрессу [16].

Исторически тимулин (или тимусный гуморальный фактор) является первым тимусным гормоном, который был обнаружен в сыворотке крови, связанным с белком-носителем. В сыворотке крови присутствует и белок-ингибитор тимулина. В результате ряда экспериментов было доказано, что тимус является единственным ис-

точником тимулина, который полностью исчезает из крови при проведении тимэктомии [16]. При этом циркадные ритмы, свойственные тимулину, совпадают с циркадными ритмами гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси [16]. Гонадотропин-рилизинг фактор, андрогены, эстрогены и гестагены усиливают продукцию тимулина и его высвобождение из ТЭК *in vitro*. Однако *in vivo* обычно проявляется противоположный эффект половых гормонов, состоящий в угнетении пролиферации ТЭК и индукции инволюции тимуса [16]. Среди цитокинов наиболее выраженным стимулирующим действием на выработку тимулина обладает ИЛ-1 [16].

Установлено, что *in vivo* тимопоэтин контролирует Т-зависимый иммунитет и участвует в подавлении индукции ранней дифференцировки В-лимфоцитов. Оказывает влияние на нервно-мышечную проводимость (свойственна в большей степени тимопоэтину I) и дифференцировку Т-клеток (сильнее проявляется у тимопоэтина II). Тимопоэтины усиливают экспрессию проопиомеланокортина, секрецию продуктов его процессинга – АКТГ, β-эндорфина и β-липотропина, а также СТГ и кортизола [16]. Тимулин стимулирует выработку как СТГ, так и пролактина [15]. В свою очередь пролактин способствует выживанию и пролиферации ранних предшественников Т-клеток. Так, клетки тимуса пожилых крыс-реципиентов (имеющие исходно признаки инволюции тимуса) при пересадке клеток аденомы гипофиза, секретирующих ГР и пролактин, оказались восстановленными [8, 10].

Имеются факты сопряженности между тимэктомией и стойким снижением уровня кортизола (в крови, моче), а также с увеличением массы надпочечников. Из тимуса выделен фактор, ингибирующий функцию коры надпочечников. При этом взаимодействие тимуса с надпочечниками осуществляется через нервную систему, гипофиз и гипоталамус, а следовательно, и через СТГ [5]. Согласно единичным опубликованным данным, низкие уровни тимулина также совпадают с дефицитом продукции СТГ у детей, тогда как лечение гормоном роста последовательно восстанавливает эту эндокринную функцию тимуса, и данный процесс отмечается уже через 24 часа после инъекции гормона. Напротив, у пациентов с акромегалией, где имеет место хроническая гиперпродукция гормона роста (соматотропина, СТГ), были обнаружены повышенные уровни тимулина в сыворотке крови [44, 45]. В литературе описан случай, когда пациент с акромегалией и высоким уровнем ГР и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста-1) обладал гиперплазией

тимуса, что было диагностировано при рентгенографии и компьютерной томографии [44].

Тимус и гормоны соматотропной оси

Гормон роста (ГР), являясь одним из представителей семейства факторов роста, вырабатывается и депонируется в основном в передней доле гипофиза под контролем гипоталамических гормонов (ГР-рилизинг-гормон, ингибирующий высвобождение ГР-гипоталамический фактор, соматостатин), при этом он продуцируется и другими типами клеток, включая лейкоциты. В настоящее время доказано, что СТГ, помимо своих определяющих функций (продольный рост кости, скелетное созревание, накопление костной массы) принимает активное участие в развитии и функционировании иммунной системы организма [4, 36]. Его стимулирующее влияние сказывается на тимусе, селезенке, Т- и В-лимфоцитах, а экспрессия высокоаффинных рецепторов для ГР отмечена на клетках костного мозга, тимуса, спленоцитах, периферических лимфоцитах и макрофагах [26]. В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что ГР участвует в модуляции фагоцитарного звена иммунитета, которое является важным участком неспецифической резистентности и ранних процессов клеточного специфического иммунного ответа [26].

Получены данные о том, что СТГ не только усиливает пролиферацию ТЭК (тимические эпителиальные клетки) и тимоцитов, но и ускоряет миграцию последних через экстрацеллюлярный матрикс, повышает проникновение предшественников Т-клеток в тимус, усиливает поступление незрелых тимоцитов к клеткам-«нянькам» и выход из них (что обусловлено и действием ИФР-1), регулирует экспорт из тимуса зрелых тимоцитов [1, 14, 39, 41, 42, 44, 48]. Продемонстрировано положительное действие ГР на взаимодействие тимоцитов / эндотелия тимуса, включая трансэндотелиальную миграцию [34].

По данным Savino W. и соавт. (2015), при увеличении содержания в крови СТГ масса тимуса увеличивается, а при снижении уровня СТГ имеет место подавление клеточного и гуморального иммунитета. В то же время авторы указывают, что удаление тимуса в эксперименте способствует увеличению уровня соматотропного гормона [44]. В исследованиях Lins M.P. и соавт. (2016) было показано, что введение мышам антисыворотки против гормона роста вызывает атрофию тимуса, а имплантация секреторирующих ГР клеток из аденомы гипофиза у старых крыс увеличивает размер тимуса [21, 36, 44]. В свою очередь, в эксперименте у карликовых мышей с дефицитом ГР его введение увеличивает клеточность тимуса и

пролиферацию Т-клеток [37]. При Т-клеточном иммунодефиците, СТГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток путем усиления генерации цитотоксических Т-лимфоцитов, и секреция СТГ находится под прямым контролем гипоталамического дофамина, количество которого повышается при тимомегалии [44]. Данные тимотропные свойства ГР можно частично объяснить противодействием индуцированным стрессом иммуносупрессивным глюкокортикоидам [26]. Приводятся доказательства того, что трансгенные мыши со сверхэкспрессией ГР, а также мыши и взрослые люди, получавшие рекомбинантные формы гормона, имеют увеличенный тимус [44]. При этом тимотропный эффект ГР заключается в улучшении функционирования тимуса, повышении приживаемости костного мозга и стимуляции гемопоэза у старых животных или у животных с подавленным иммунитетом [29, 44].

СТГ регулирует тимическое микроокружение, повышая секрецию и высвобождение цитокинов (прежде всего интерлейкина-1 и интерлейкина-6 [37]), хемокинов и тимулина [7, 35, 38, 39, 43, 46], модулируя при этом адгезию и миграцию тимоцитов [32, 36, 37], а также выработку белков внеклеточного матрикса [36]; увеличивает отложение (депонирование) белков, способствующих миграции клеток, таких как ламинины и стромальный клеточный фактор-1 [44]. В эксперименте миграция тимоцитов, полученных от трансгенной по ГР мыши или от мыши, в тимус которой был инъецирован этот гормон, усиливается в сторону источников стромального клеточного фактора-1 и ламининов [44]. Полученные данные наводят на мысль о том, что ГР индуцирует изменения репертуара Т-клеток тимуса и периферических лимфоидных органов, но окончательных экспериментальных данных, подтверждающих данное суждение, пока не представлено [5, 26, 36, 44].

Получены новые результаты о том, что у взрослых людей в клетках иммунной системы содержатся разные изоформы СТГ: в цитоплазме Т- и В-лимфоцитов селезенки обнаруживается СТГ с молекулярным весом 100 кДа, а в ядрах клеток этот гормон имеет меньшую молекулярную массу – 48 и 65 кДа [37]. Предполагается, что образование изоформ СТГ является важным механизмом адаптации и/или защиты лимфоидных клеток от окислительного стресса [14].

По некоторым данным, ГР ослабляет воспаление и возрастное увеличение липотоксичности в тимусе [22].

Необходимо подчеркнуть, что многие эффекты (или реакции) ГР находятся под контролем ИФР-1, а также ИФР-2 [44]. В том числе и в тимусе значимый ряд эффектов ГР опосредуются через ИФР-1. Реализация тимотропного эффекта СТГ через ИФР-1 доказана экспериментально, где ИФР-1 вызывает быстрое увеличение количества лимфоидных клеток в органной культуре эмбрионального тимуса. Блокада ИФР-1 и ИФР-2, (а также их рецепторов) сопровождается повышением уровня CD4-CD8-клеток, вероятно вследствие подавления их дифференцировки. Введение ГР или ИФР-1 обращает вспять инволюцию тимуса, усиливает тимопоэз у старых грызунов и ускоряет восстановление иммунитета у животных с иммунодефицитом [29, 44]. В свою очередь, ГР продуцируют Т- и В-лимфоциты, а его синтез и продукция в эксперименте значительно усиливается после активации данных клеток Т-клеточным митогеном Кон А, а циклогексимид и актиномицин D (ингибиторы синтеза белков и РНК), напротив, блокируют синтез «эндоиммунного» гормона роста. Кроме того, СТГ повышает стимулированную фитогемагглютинином (ФГА – клеточный митоген) дозозависимую пролиферацию клеток в реакции бласттрансформации лимфоцитов и экспрессию HLA-DR-антигенов на поверхности моноцитов [5]. Сами клетки тимуса способны продуцировать и выделять ИФР-1, а также экспрессировать соответствующий рецептор. В частности предполагают, что влияние ГР на тималин опосредовано через ИФР-1, так как ингибируется антителами к ИФР-1 или к ИФР1 – рецептору (IGF-R) [6, 24, 49]. Определено, что ось ГР / ИФР-1 может модулировать экспрессию цитокинов, хемокинов, молекул и рецепторов экстрацеллюлярного матрикса (ЕМС) в тимусе, свойства адгезии и миграции тимоцитов и способствует их выходу. Данные исследований Mendes-da-Cruz D.A. и соавт. (2018) также указывают, что эффекты ГР могут регулироваться ИФР-1 который, в свою очередь, может связывать ИФР-1 и рецептор инсулина [36].

В эксперименте линии мышинных ТЭК, обработанные ГР или ИФР-1, помимо экспрессии интегринов VLA-5 (интегрин α -5 и β -1, рецептор фибронектина) и VLA-6 (интегрин α -6 и β -1, рецептор ламинина) демонстрируют усиление продукции молекул ЕСМ, таких как коллаген IV типа, фибронектин и ламинин. Экспериментально показано, что усиление эффекта ГР-роста в результате продукции тималина, экспрессия элементов экстраклеточного матрикса и адгезия развивающихся тимоцитов к ТЭК могут быть блокированы после обработки клеток антитела-

ми к гормону роста, к ИФР-1 или к рецептору ИФР-1 [41, 44]. Поскольку взаимодействия тимоцитов и ТЭК имеют решающее значение для физиологии тимуса и развития его клеток, можно предположить, что вместе ось ГР / ИФР-1, помимо ИФР-2 и инсулина, также может формировать репертуар Т-клеток.

Что касается ГР, продуцируемого клетками тимуса человека, то он способен стимулировать пролиферацию культивируемых тимоцитов [24]. Транскрипция ГР, а также ИФР-1, ИФР-2 и родственных им рецепторов преимущественно происходит в ТЭК, но в то же время низкий уровень транскрипции ГР и ИФР-1 рецептора наблюдался и в Т-клетках тимуса [31]. Также сообщалось, что экзогенный ГР способен стимулировать выработку тималина и ИФР-1, а также пролиферацию ТЭК. Все эти результаты предполагают, что локально синтезированные ГР и ИФР-1 могут играть важную роль в качестве факторов роста тимоцитов и ТЭК [23, 40].

Выявлено, что тимоциты и ТЭК (корковые и мозговые) экспрессируют рецепторы для СТГ (обнаруженные и на макрофагах тимуса), а также для пролактина, ИФР-1 и ИФР-2, которые играют роль в функционировании тимуса и дифференцировке Т-клеток. По данным Savino W. и соавт. (2015), экспрессия рецепторов ГР особенно выражена в незрелых тимоцитах как в эксперименте у мышей, так и у взрослых людей [44]. Следует отметить, что медулярные и субкапсулярные ТЭК содержат больше рецепторов СТГ относительно кортикальных, а максимальную экспрессию данных рецепторов среди тимоцитов имеют CD4-CD8-клетки.

Большинство эффектов СТГ и ИФР-1 в отношении тимоцитов возможно воспроизвести при действии пролактина. Не исключено, что усиление пролактин-зависимой пролиферации тимоцитов опосредовано инерлейкином-1, выработка которого также контролируется (стимулируется) тимусом. Кроме того, СТГ и пролактин оказывают подавляющее действие на апоптоз тимоцитов, вызванный ГК [44].

Таким образом, результаты ряда исследований свидетельствуют о положительном влиянии оси соматотропов (прежде всего ГР и его проксимального медиатора ИФР-1) на тимопоэз.

Процессы, связанные с возрастной инволюцией тимуса

Рассмотрим аспект сопряженности с возрастом динамики соматотрофов и инволюции вилочковой железы. Возрастная или физиологическая инволюция тимуса происходит постепенно, начиная с первого года жизни и представляет

собой уменьшение массы и объема паренхимы органа с замещением ее жировой тканью [3, 11]. Возможно, этот процесс обусловлен, прежде всего, внутритимическими факторами и генетически запрограммирован. Есть мнение, что инволюция тимуса может увеличить продолжительность жизни благодаря низкой концентрации периферических аутореактивных Т-клеток или, напротив, сокращать продолжительность жизни за счет снижения периферического иммунного ответа. Например, показано на эксперименте, где карликовые мыши (линии Эймса и Снелла-Бэгга) с дефицитом ГР живут дольше, чем контрольные [19, 29]. А сверхэкспрессия гетерологичного или гомологичного ГР у трансгенных мышей сокращает продолжительность жизни. Так, эквадорцы невысокого роста и несущие мутации гена рецептора ГР демонстрируют низкую частоту злокачественных новообразований и отсутствие случаев диабета [36]. Эти данные указывают на то, что ГР необходим для развития иммунной системы, контролируемой (регулируемой) тимусом, но его дефицит способствует увеличению продолжительности жизни и снижает частоту возникновения таких иммунозависимых заболеваний как рак и сахарный диабет [26, 38]. В растущем организме, когда тимус еще не начал подвергаться возрастной инволюции, ГР способен вызывать гипертрофию и гиперплазию его лимфоидной ткани и стимулировать иммуногенез (тимотропный эффект).

Влияние ГР на иммунные процессы является в значительной степени опосредованным действием на тимус, в котором формируются Т-лимфоциты, а также гормоны тимозины и тимопоэтины, регулирующие дифференцировку Т-клеток и образование антител [12, 41]. В процессе старения в сыворотке крови падает концентрация гормона роста, ИФР-1 и тимулина, но в опыте *in vivo* инъекции СТГ стареющим животным значительно повышали уровень тимулина [45]. Напрашивается вывод о том, что ГР может являться потенциальным вспомогательным терапевтическим агентом для обращения возраст-зависимой инволюции тимуса. Предполагается, что физиологическое снижение высокого уровня ГР происходящее с возрастом, является причиной параллельного и необходимого снижения функций тимуса, целью или последствием которого служит увеличение продолжительности жизни. Данный процесс, вероятно, представляет собой своего рода компромисс между вилочковой железой/иммунной системой и ГР [29].

В данном обзоре следует остановиться и на гипотезе стресса, впервые предложенной Dorsh-

kind E., Horseman N.D. [25], суть которой состояла в том, что мыши с сочетанным дефицитом ГР/ИФР-1, PRL и ТТГ имеют нормальный гуморальный и клеточный ответ, что противоречит предыдущим, опубликованным в литературе утверждениям [28, 36, 37, 43, 44, 46, 48]. Подтверждением данной гипотезы являются результаты исследования Bodart G. и соавт. (2018), при котором изучению подвергалась лишь та модель мышей, которая раньше никогда не использовалась для иммунной характеристики; с уникальным специфическим дефицитом только соматотропной оси (РЕЦЕПТОР ГР/ГР/ИФР-1) и содержащаяся именно в нестрессовых условиях, и не имевшая дефектов тимопоэза. P rez A.R. и соавт. (2019) сообщают, что большинство ранее представленных данных получены из исследований, проведенных на модели карликовых мышей (Снелла и Эймса/Snell-Bagg и Ames) с сочетанной множественной недостаточностью гипофиза (т. е. с отсутствием ГР, PRL и тиреотропного гормона), что затрудняет выявление точной роли каждого из них и определение реального влияния ГР на гомеостаз Т-клеток. Данные мышинные модели характеризовались уменьшением количества клеток тимуса и резким снижением доли тимоцитов DP, у них наблюдалась лимфопения, снижение относительной массы тимуса, ранняя инволюция тимуса и снижение первичного иммунного ответа по сравнению с некарликовыми. Dorshkind E., Horseman N.D. подчеркивают, что это большинство исследований было проведено около 40 лет назад, когда недостаточно удовлетворительные условия содержания также могли быть источником физиологического и психологического стресса [43, 44]. Напротив, содержание экспериментальных животных в строго санитарных (антистрессовых) условиях (как в эксперименте Bodart G. и соавт.) демонстрировало у них наличие нормального тимуса и состоятельной иммунной системы. Это исследование на мышах Snell-Bagg (Bodart G и соавт.) с избирательным дефицитом только соматотропной оси показало, что их продолжительность жизни увеличилась на 40%, и при этом были улучшены некоторые параметры стареющей иммунной системы, например, по сравнению с молодыми животными прослеживались аналогичные доля клеток памяти и функции Т-клеток [19]. В данной работе представлен еще один противоречивый относительно более ранних результатов вывод, а, именно – неэффективность добавок ГР для восстановления иммунных параметров, несмотря на явные другие метаболические эффекты лечения [19, 29]. Авторы подчеркивают, что действительно, еже-

дневная инъекция ГР мышам с дефектом соматолиберина приводила к увеличению веса тела, селезенки и тимуса и стимуляции выработки ИФР-1 в печени, но окончательно формулируют вывод о том, что дефицит соматотропа не является отягчающим фактором для старения иммунной системы, т.к. атрофия тимуса, проявляющаяся в снижении веса и клеточности органа, а также количества ТREC, наблюдалась у стареющих как у мутантных, так и нормальных мышей. Они пояснили, что их экспериментальная модель мыши являлась генетическим дефектом соматолиберина, которая с рождения влияла на всю ось соматотропа [19]. Поэтому к сравнительным результатам по изучению моделей с приобретенным дефицитом ГР (как это постулируется при старении), следует относиться с осторожностью [19, 29]. Возможно именно гипотеза «стресса» может объяснить расхождение и противоречия между результатами Vodart G. и соавт. (2018) и других исследований [19, 37, 44, 48].

Таким образом, не вызывает сомнения в колоссальной значимости иммунной системы человека в происхождении не только инфекционных, но и онкологических, аутоиммунных заболеваний, склонности к аллергии, в проблеме тканевой несовместимости и т. д. Именно они определяют продолжительность жизни человека и поэтому понятен научный интерес к теме изучения функций иммунной системы и ее центрального органа – вилочковой железы. Сложность изучения заключается в огромном количестве интегральных связей вилочковой железы с другими компонентами иммунной системы, нейроэндокринной, гемопоэтической системами, соединительной тканью, органами (и клетками) обеспечивающих барьерную функцию и т. д. Вычленив из этого континуума функции, не-

посредственно касающиеся тимуса, это высокотехнологичная задача чрезвычайной сложности. Интерес педиатров к этой области знаний связан с определенным пониманием онтогенеза человека от рождения до старости, где тимус основную роль осуществляет в антенатальном периоде и раннем детстве. Несмотря на существенное количество литературных источников, отражающих экспериментальные данные о реципрокном взаимодействии иммунной, эндокринной и нервной системы, определить конкретное ролевое участие факторов молекулярного уровня (нейропептидов, гормона роста и др.) на иммунную физиологию до сих пор огромная проблема. Основным ряд суждений по данному научному направлению имеет не только теоретический характер, но и важен с практической точки зрения. Поскольку возрастная инволюция тимуса идет с потерей числа генерируемых и экспортируемых клеток, терапия на основе гормонов может стать альтернативной стратегией для восстановления органа, увеличения пролиферации тимоцитов и экспорта зрелых Т-клеток в периферические лимфоидные органы. Некоторые гормоны (такие как гормон роста и прогонадолиберин-1) уже используются как лекарственные средства для лечения иммунодефицитных расстройств, ассоциированных с атрофией тимуса (например, ВИЧ-инфекция). Имеются данные, что в настоящее время проходит клинические испытания терапия эндогенной регенерации тимуса, включающая KGF (фактор роста кератиноцитов), использование цитокинов IL-7 и IL-22 и гормональной модуляции через введение гормона роста и ингибирование половыми стероидами. В доклинических условиях появляются новые стратегии, включая использование Т-клеток-предшественников и биоинженерию тимуса [20].

Список литературы / References

1. Агафонкина Т.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю. Морфофункциональное состояние тимуса и показатели крови крыс при приеме цеолитсодержащего трепела // Вестник Чувашского университета, 2007. № 2. С. 46-52. [Agafonkina, T.V., Merkulova L.M., Struchko G.Yu. Morphofunctional state of the thymus and blood parameters of rats when taking zeolite-containing tripolite. *Vestnik Chuvashskogo universiteta = Bulletin of the Chuvash University*, 2007, no. 2, pp. 46-52. (In Russ.)]
2. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействии нервной, эндокринной и иммунной систем // Морфология. СПб.: Эскулап, 1993. № 9. С. 36. [Akmaev I.G. Modern ideas about the interaction of the nervous, endocrine and immune systems. *Morfologiya = Morphology. St. Petersburg: Aesculapius*, 1993. no. 9, p. 36. (In Russ.)]
3. Анисимова В.П. Роль морфофункциональных перестроек тимуса в обменно-эндокринных нарушениях организма // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1994. Т. 39, № 1. С. 35. [Anisimova V.P. The role of morphofunctional rearrangements of the thymus in metabolic and endocrine disorders of the body. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 1994, Vol. 39, no. 1, p. 35. (In Russ.)]

4. Бахметьев Б.А., Лихачева Н.С. Влияние соматотропного гормона на функцию фагоцитирующих клеток крови человека // Проблемы эндокринологии, 2000. Т. 46, № 3. С. 25-28. [Bakhmetyev B.A., Likhacheva N.S. The effect of somatotrophic hormone on the function of human blood phagocytic cells. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2000, Vol. 46, no. 3, pp. 25-28. (In Russ.)]
5. Григорьева В.Н. Структурно-функциональные взаимосвязи иммунной и эндокринной систем у детей раннего возраста // Математическая морфология, 2007. Т. 6, № 1. С. 40-50. [Grigoryeva V.N. Structural and functional interconnections of immunological systems in infants. *Matematicheskaya morfologiya = Mathematical Morphology*, 2007, Vol. 6, no. 1, pp. 40-50. (In Russ.)]
6. Зимина И.В., Белова О.В., Торховская Т.И., Арион В.Я., Новоселецкая А.В., Киселева Н.М., Крючкова А.В., Иноземцев А.Н., Сергиенко В.И. Взаимосвязь тимуса и тимических пептидов с нервной и эндокринной системами // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2015. № 1. С. 18-29. [Zimina I.V., Belova O.V., Torhovskaya T.I., Arion V.Ya., Novoseletskaya A.V., Kiseleva N.M., Kryuchkova A.V., Inozemtsev A.N., Sergienko V.I. Interaction between thymus and thymic peptides with nervous and endocrine systems. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2015, no. 1, pp. 18-29. (In Russ.)]
7. Кубарко А.И., Семенович А.А., Переверзев В.А. Нормальная физиология: учебник. В 2 ч. Ч. 1. Под ред. А.И. Кубарко. Минск: Высшая школа, 2013. С. 324. [Kubarko A.I., Semenovich A.A., Pereverzev V.A. Normal physiology]. Minsk: Higher School, 2013. p. 324.
8. Кузьменко Л.Г. Концептуальный взгляд на генез врожденной тимомегалии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2012. Т. 91, № 3. С. 38-43. [Kuzmenko L.G. Conceptual view on the genesis of congenital thymomegaly. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. G. Speransky Journal*, 2012, Vol. 91, no. 3, pp. 38-43. (In Russ.)]
9. Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Зинчук С.Ф., Климанова А.Е., Строева В.П., Черных Н.С. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть V). Гормональные и морфологические взаимосвязи тимуса с нейроэндокринной системой и в частности с соматотропным гормоном и инсулиноподобным фактором роста // Мать и Дитя в Кузбассе, 2022. № 1 (88). С. 11-20. [Minyailova N.N., Rovda Yu.I., Zinchuk S.F., Klimanova A.E., Stroeve V.P., Chernykh N.S. Aspects of the thymus gland (thymus) of childhood (part V). Hormonal and morphological relationships of the thymus with the neuroendocrine system and, in particular, with somatotrophic hormone and insulin-like growth factor. *Mat i Ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass*, 2022, no. 1 (88), pp. 11-20. (In Russ.)]
10. Николс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж., Фукс П.А. От нейрона к мозгу. Пер. с англ. 4-е изд. М.: УРСС, 2003. С. 525-531. [Nichols J.G., Martin A.R., Wallas B.J., Fuchs P.A. From Neuron to Brain]. Moscow: URSS, 2003, pp. 525-531.
11. Полякова В.О., Чернышова Е.В., Чебракова А.Ю., Зезюлин П.Н., Федорова Е.С. Возрастные изменения экспрессии вазоактивных гормонов и факторов апоптоза в тимусе человека // Медицинская иммунология, 2006. Т. 8, № 2-3. С. 380-381. [Polyakova V.O., Chernyshova E.V., Chebrakova A.Yu., Zezyulin P.N., Fedorova E.S. Age-related changes in the expression of vasoactive hormones and apoptosis factors in the human thymus. *Meditsinskaya immunologia = Medical Immunology (Russia)*, 2006, Vol. 8, no. 2-3, pp. 380-381. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2006-2-3-361-381.
12. Розен В.В. Основы эндокринологии: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство Московского государственного университета, 1994. 384 с. [Rosen V.V. Fundamentals of endocrinology]. Moscow: Moscow State University Press, 1994. 384 p.
13. Стручко Г.Ю., Драндрова Е.Г., Меркулова Л.М. Морфологическая картина и иммуногистохимический фенотип тимуса при канцерогенезе в условиях врожденного иммунодефицита // Морфология, 2018, Т. 154, № 4. С. 34-39. [Struchko G.Yu., Drandrova E.G., Merkulova L.M. Morphological picture and immunohistochemical phenotype of the thymus during carcinogenesis in conditions of congenital immunodeficiency. *Morfologiya = Morphology*, 2018, Vol. 154, no. 4, pp. 34-39. (In Russ.)]
14. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Роль Т-лимфоцитов в гормональной регуляции морфогенетических процессов // Успехи современной биологии, 2015. Т. 135, № 2. С. 189-202. [Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. The role of t-lymphocytes in hormonal regulation of morphogenetic processes. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*, 2015, Vol. 135, no. 2, pp. 189-202. (In Russ.)]
15. Толстова Е.М., Зайцева О.В. Физиология и патология тимуса в детском возрасте // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2018. Т. 97, № 6. С. 166-172. [Tolstova E.M., Zaitseva O.V. Thymus physiology and pathology in childhood. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. G. Speransky Journal*, 2018, Vol. 97, no. 6, pp. 166-172. (In Russ.)]
16. Чеботарев В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза. Киев: Здоровье, 1979. 160 с. [Chebotarev V.F. Endocrine regulation of immunogenesis]. Kyiv: Health, 1979. 160 p.
17. Bearn J.G. Effect of foetalhypophysectomy on the foetal liver fat in the rabbit. *Nature*, 1960, Vol. 185, no. 4716, pp. 849-850.

18. Bearn J.G. The thymus and the pituitary-adrenal axis in anencephaly. A correlation between experimental foetal endocrinology and human pathological observations. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1968, Vol. 49, no. 2, pp. 136-144.
19. Bodart G., Farhat K., Renard-Charlet C., Becker G., Plenevaux A., Salvatori R., Geenen V., Martens H. The severe deficiency of the somatotrope GH-releasing hormone/growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis of ghrh-/- mice is associated with an important splenic atrophy and relative B lymphopenia. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2018, Vol. 9, 296. doi: 10.3389/fendo.2018.00296.
20. Chaudhry M.S., Velardi E., Dudakov J.A., van den Brink M.R. Thymus: the next (re) generation. *Immunol. Rev.*, 2016, Vol. 271, no. 1, pp. 56-71.
21. D'Attilio L., Santucci N., Bongiovanni B., Bay M.L., Bottasso O. Tuberculosis, the disrupted immune-endocrine response and the potential thymic repercussion as a contributing factor to disease pathophysiology. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, Vol. 9, 214. doi: 10.3389/fendo.2018.00214.
22. de Mello-Coelho V., Cutler R.G., Bunbury A., Tammara A., Mattson M.P., Taub D.D. Age-associated alterations in the levels of cytotoxic lipid molecular species and oxidative stress in the murine thymus are reduced by growth hormone treatment. *Mech. Ageing Dev.*, 2017, Vol. 167, pp. 46-55.
23. de Mello-Coelho V., Gagnerault M.C., Souberbielle J.C., Strasburger C.J., Savino W., Dardenne M., Postel-Vinay M.C. Growth hormone and its receptor are expressed in human thymic cells. *Endocrinology*, 1998, Vol. 139, no. 9, pp. 3837-3842.
24. de Mello-Coelho V., Savino W., Postel-Vinay M.C., Dardenne M. Role of prolactin and growth hormone on thymus physiology. *Dev. Immunol.*, 1998, Vol. 6, no. 3-4, pp. 317-323.
25. Dorshkind K., Horseman N.D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr. Rev.*, 2000, Vol. 21, no. 3, pp. 292-312.
26. Elkarow M.H., Hamdy A.A. Suggested role of human growth hormone in control of the COVID-19 pandemic. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2020, Vol. 11, 569633. doi: 10.3389/fendo.2020.569633.
27. Fahy G.M., Brooke R.T., Watson J.P., Good Z., Vasanaawala S.S., Maecker H., Leipold M.D., Lin D.T.S., Kobor M.S., Horvath S. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. *Aging Cell*, 2019, Vol. 18, no. 6, e13028. doi: 10.1111/acer.13028.
28. Geenen V. Presentation of neuroendocrine self in the thymus: a necessity for integrated evolution of the immune and neuroendocrine systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2012, Vol. 1261, no. 1, pp. 42-48.
29. Hirokawa K., Utsuyama M., Kikuchi Y. Trade off situation between thymus and growth hormone: age-related decline of growth hormone is a cause of thymic involution but favorable for elongation of lifespan. *Biogerontology*, 2016, Vol. 17, no. 1, pp. 55-59.
30. Hollander J.A., Wang B., Nichogiannopoulou A., Platenburg P.P., Ewijk van W., Burakoff S.J., Gutierrez-Ramos J.C., Terhorst C. Developmental control point in induction of thymic cortex regulated by a subpopulation of prothymocytes. *Nature*, 1995, Vol. 373, no. 6512, pp. 350-353.
31. Kermani H., Goffinet L., Mottet M., Bodart G., Morrhaye G., Dardenne O., Renard C., Overbergh L., Baron F., Beguin Y., Geenen V., Martens H.J. Expression of the growth hormone/insulin-like growth factor axis during Balb/c thymus ontogeny and effects of growth hormone upon ex vivo T cell differentiation. *Neuroimmunomodulation*, 2012, Vol. 19, no. 3, pp. 137-147.
32. Leiden J.M., Thompson C.B. Transcriptional regulation of T-cell genes during T-cell development. *Curr. Opin. Immunol.*, 1994, Vol. 6, no. 2, pp. 231-237.
33. Lemons D., McGinnis W. Genomic evolution of Hox gene clusters. *Science*, 2006, Vol. 313, no. 5795, pp. 1918-1922.
34. Lins M.P., Viana I.M., Smaniotto S., Reis M.D. dos S. Interactions between thymic endothelial cells and thymocytes are influenced by growth hormone. *Growth Factors (Chur, Switzerland)*, 2021, Vol. 38, no. 3-4, pp. 1-12.
35. Lins M.P., Vieira L.F. de A., Rosa A.A., Smaniotto S. Growth hormone in the presence of laminin modulates interaction of human thymic epithelial cells and thymocytes *in vitro*. *Biol. Res.*, 2016, Vol. 49, no. 1, 37. doi: 10.1186/s40659-016-0097-0.
36. Mendes-da-Cruz D.A., Lemos J.P., Passos G.A., Savino W. Abnormal T-Cell development in the thymus of non-obese diabetic mice: possible relationship with the pathogenesis of type 1 autoimmune diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2018, Vol. 9, 381. doi: 10.3389/fendo.2018.00381.
37. Morrhaye G., Kermani H., Legros J., Baron F., Beguin Y., Moutschen M., Cheynier R., Martens H., Geenen V. Impact of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement upon thymus function in adult patients. *PLoS One*, 2009, Vol. 4, no. 5, e5668. doi: 10.1371/journal.pone.0005668.
38. Pérez A.R., Morrot A., Carvalho V.F., de Meis J., Savino W. Role of hormonal circuitry upon T cell development in chagas disease: possible implications on T cell dysfunctions. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2018, Vol. 9, 334. doi: 10.3389/fendo.2018.00334.
39. Redelman D., Welniak L.A., Taub D., Murphy W.J. Neuroendocrine hormones such as growth hormone and prolactin are integral members of the immunological cytokine network. *Cell. Immunol.*, 2008, Vol. 252, no. 1-2, pp. 111-121.

40. Sabharwal P, Varma S. Growth hormone synthesized and secreted by human thymocytes acts via insulin-like growth factor I as an autocrine and paracrine growth factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, Vol. 81, no. 7, pp. 2663-2669.
41. Savino W. Neuroendocrine control of T cell development in mammals: role of growth hormone in modulating thymocyte migration. *Exp. Physiol.*, 2007, Vol. 92, no. 5, pp. 813-817.
42. Savino W, Dardenne M. Pleiotropic modulation of thymic functions by growth hormone: from physiology to therapy. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2010, Vol. 10, no. 4, pp. 434-442.
43. Savino W, de Mello-Coelho V, Dardenne M. Control of the thymic microenvironment by growth hormone/insulin-like growth factor-I-mediated circuits. *Neuroimmunomodulation*, 1995, Vol. 2, no. 6, pp. 313-318.
44. Savino W, Mendes-da-Cruz D.A., Lepletier A., Dardenne M. Hormonal control of T-cell development in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2016, Vol. 12, no. 2, pp. 77-89.
45. Savino W, Postel-Vinay M.C., Smaniotto S., Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone. *Scand. J. Immunol.*, 2002, Vol. 55, no. 5, pp. 442-452.
46. Savino W, Smaniotto S., Binart N., Postel-Vinay M.C., Dardenne M. *In vivo* effects of growth hormone on thymic cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003, Vol. 992, no. 1, pp. 179-185.
47. Smith P.E. Effects of hypophysectomy upon involution of the thymus in the rat. *Anat. Rec.*, 1930, Vol. 47, no. 1, pp. 119-129.
48. Weigent D.A. High molecular weight isoform of growth hormone in cells of the immune system. *Cell. Immunol.*, 2011, Vol. 271, no. 1, pp. 44-52.
49. Yamada M., Hato F, Kinoshita Y., Tominaga K., Tsuji Y. The indirect participation of growth hormone in the thymocyte proliferation system. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 1994, Vol. 40, no. 2, pp. 111-121.

Авторы:

Миняйлова Н.Н. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ», г. Кемерово, Россия

Ровда Ю.И. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ», г. Кемерово, Россия

Ведерникова А.В. — ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ», г. Кемерово, Россия

Шабалдин А.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории пороков сердца ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Authors:

Minyailova N.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Rovda Yu.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Vedernikova A.V., Assistant Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Shabaldin A.V., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Heart Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Зинчук С.Ф. — к.м.н., заведующий кафедрой морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ», г. Кемерово, Россия

Zinchuk S.F., PhD (Medicine), Head, Department of Morphology and Forensic Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Шмакова О.В. — к.м.н., заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ», г. Кемерово, Россия

Shmakova O.V., PhD (Medicine), Head, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Голомидов А.В. — к.м.н., заместитель главного врача по педиатрии ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница имени С.В. Беляева» г. Кемерово, Россия

Golomidov A.V., PhD (Medicine), Deputy Chief Physician for Pediatrics, S. Belyaev Kuzbass Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Лобыкина А.А. — ординатор по специальности «педиатрия» ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ», г. Кемерово, Россия

Lobykina A.A., Resident (Pediatrics), Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Сохарев В.В. — студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ», г. Кемерово, Россия

Sokharev V.V., Student, Pediatric Faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 10.04.2021
Принята к печати 22.05.2022

Received 10.04.2021
Accepted 22.05.2022