

## ИНДУЦИРУЮЩАЯ РОЛЬ ТИМУСА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА

Козлов В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Процесс старения следует рассматривать с точки зрения участия в нем всех гомеостатических систем организма, учитывая их разнозначность для существования самого организма и принимая во внимание разновременность включения в процесс их возрастных изменений. По-видимому, следует обратить внимание на литературные данные о возрастных изменениях функциональной активности иммунной системы, которая практически равна нулю при рождении человека, достигает максимума в возрасте около 40-50 лет и значительно снижается в процессе старения организма. Именно с последним этапом возрастных изменений функциональной активности иммунной системы обоснованно связываются практически все наиболее социально значимые заболевания современного человека: онкологические, аутоиммунные, аллергические заболевания, сердечно-сосудистые и другие. До сих пор, наверное, нет единого мнения о том: старение — это болезнь или не болезнь, а так, некий естественный, временной износ «биологической машины». Во всяком случае, необходимо подчеркнуть, что одним из первых органов, где начинают регистрироваться возрастные изменения негативного характера, является тимус, один из двух центральных органов иммунной системы. Второй центральный орган — костный мозг. Возрастные изменения в тимусе не носят характер «все или ничего», «сейчас или никогда», они характеризуются в норме постепенным снижением производства клеток в тимусе с изменением их качественных характеристик, а значит, это несомненно будет сказываться в той или степени на показателях активности иммунной системы в сторону их негативных проявлений. Хроническое воспаление, один из значимых признаков процесса старения, участвует и в ускорении возрастной инволюции тимуса, и в повреждении ниши с располагающимися в ней стволовыми кроветворными клетками. Главным механизмом в нарушениях функциональной активности тимуса является нарушение центральной толерантности с миграцией из тимуса на периферию Т-клеток, миновавших (обманувших) негативную селекцию в силу различных причин. Необходимо разрабатывать новые подходы к оценке функциональных показателей тимуса с особым вниманием на поиски терапевтических воздействий на них с целью сохранить функциональную активность иммунной системы на высоком уровне в течение длительного времени.

*Ключевые слова:* тимус, старение, миграция Т-клеток, Т-регуляторные клетки, Т-эффекторные клетки, цитокины, иммунопатология

### Адрес для переписки:

Козлов Владимир Александрович  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (383) 222-26-74.  
Факс: 8 (383) 222-70-28.  
E-mail: vakoz40@yandex.ru

### Address for correspondence:

Kozlov Vladimir A.  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
14 Yadrintsevskaya St  
Novosibirsk  
630099 Russian Federation.  
Phone: +7 (383) 222-26-74.  
Fax: +7 (383) 222-70-28.  
E-mail: vakoz40@yandex.ru

### Образец цитирования:

В.А. Козлов «Индукционная роль тимуса в процессе старения организма» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2. С. 231-236.  
doi: 10.15789/1563-0625-IOT-2891

© Козлов В.А., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

V.A. Kozlov "Inducing role of thymus in the body's ageing process", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 2, pp. 231-236.  
doi: 10.15789/1563-0625-IOT-2891

© Kozlov V.A., 2024

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-IOT-2891

## INDUCING ROLE OF THYMUS IN THE BODY'S AGEING PROCESS

Kozlov V.A.

*Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

**Abstract.** The ageing process should be considered with respect to all homeostatic systems of the body, their importance for the existence of the organism itself and different timing of their switching-on in the process of age-related changes. An attention should be paid to the literature data on age-related changes in the functional activity of immune system, which starts from almost zero at birth, reaches a maximum at the age of about 40-50 years and significantly decreases during the natural ageing process. The vast majority of most socially significant diseases of modern humans are reasonably associated with this last stage of age-related changes in the functional activity of the immune system. So far, there is probably no consensus on whether ageing is a disease, or not a disease, but just a kind of natural wear of the "biological machine". In any case, one should emphasize that thymic gland is one of the first organs where negative age-related changes are revealed, one of the two central organs of the immune system. Bone marrow is the second central immune organ. Age-related changes in the thymus are not "all or nothing", "now or never", they are normally characterized by a gradual decrease of the cell production and changes in their qualitative characteristics, which undoubtedly result into some negative effects upon the indices of immune system activity. There is a need to develop new approaches towards the assessment of functional parameters of the thymus, highlighting the search for therapeutic approaches that would maintain functional activity of the immune system at a high level.

*Keywords: thymus, aging, migration of T cells, T regulatory cells, T effector cells, cytokines, immunopathology*

Нельзя, говоря о тимусе, обойти проблему участия этого центрального органа иммунитета в процессах, именно в процессах, старения. Особенно это важно, учитывая данные о том, что тимус, как орган, один из первых, если не самый первый, подвергается инволюции на первых этапах онтогенеза. В названии этой статьи отсутствует слово «иммунопатогенез». Это связано с нечетким определением процесса старения организма: это болезнь, приводящая к гибели организма, или что? Если болезнь, ее можно и нужно лечить, но можно ли вылечить?

Все другие «болезни» вылечить можно, хотя бы теоретически, и нужно. Старение однозначно излечить нельзя! Тогда как обозначить процесс, который характеризуется целым рядом нарушений в процессе его протекания, который можно и нужно корректировать, но который все равно изойдет «на нет»? Есть над чем подумать, о чем порассуждать... Термин «устаревание» может быть лучше, чем «старение». Ну, устарел, но ведь еще работает, это же еще не конец. Подновить, подзаменить, подмазать и вперед, еще поработает?

Если попробовать обобщить все данные об изменениях в процессе старения функций тимуса, то мнение будет однозначное: все плохо. Атрофия органа отмечается, количество ранних эмигрантов из тимуса уменьшается, а это значит, что и число наивных Т-клеток на периферии снижа-

ется, подавляется продукция тимоцитами целого ряда цитокинов, включая IL-2, IL-9, IL-10, IL-13, IL-14, на фоне повышения выработки лейкомиаингибирующего фактора (LIF), онкостатина М (OSM), фактора стволовых клеток (SCF) [7, 18].

Существует мнение, что хроническое воспаление, один из значимых признаков процесса старения, участвует как в ускорении возрастной инволюции тимуса, так и в повреждении ниши с располагающимися в ней стволовыми кроветворными клетками [11].

Считается, что состояние ЭКТ (эпителиальные клетки тимуса) во многом определяет характер изменений функций тимуса в процессе старения организма. Эти клетки отвечают за экспрессию и презентацию тканево-рестриктированных антигенов AIRE-зависимым и AIRE-независимым образом, за привлечение в процесс негативной селекции ДК и индукцию образования в тимусе Treg. В настоящее время описаны два гена, функционирующие в клетках тимуса: AIRE (autoimmune regulator) и FEZF2 (forebrain expressed zink finger 2), продукты которых несут ответственность за формирование иммунной толерантности к аутоантигенам [18, 20]. По-видимому, деградация популяции ЭКТ со снижением их количества в органе является одним из главнейших факторов атрофии тимуса в процессе старения. Снижение количества ЭКТ, экспрессирующих AIRE-зависимые тканевые антигены, ложится в

основу миграции из тимуса тимоцитов с высоко-аффинными ТКР (Т-клеточный рецептор) к определенным тканевым антигенам с последующей индукцией аутоиммунной патологии в старческом возрасте [2, 10]. По существу, это приводит к полному центральной толерантности со всеми вытекающими последствиями в виде роста аутоиммунной патологии в процессе старения. Данные свидетельствуют о многокомпонентности процесса атрофии тимуса с участием гормонов (тестостерон, эстрогены, глюкокортикоиды), IL-7, IL-22, продукция которых в ЭКЕ снижается в процессе старения, с участием фактора транскрипции Forkhead box (FOX)N1, экспрессия которого в ЭКТ уменьшается в старости [5]. Весьма интересными представляются данные о возможном механизме инволюционной атрофии тимуса. Получены данные, свидетельствующие о процессе эпителиально-мезенхимальном переходе с появлением новых фибробластов в тимусе. Предполагается, что здесь имеет место трансдифференцировка эпителиальных клеток в преадипоциты при участии фактора PPAR $\gamma$  (proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) [6, 22, 23]. При этом, прямое участие в процессе клеточного перехода принимает участие молекула CD147, которая экспрессируется на Т-клетках в тимусе и с помощью которой Т-клетки взаимодействуют с молекулой Annexin A2 на ЭКТ, а TGF- $\beta$ , продукция которого возрастает в тимусе старых людей и мышей, способствует активации переходного процесса клеток в тимусе, поддерживая тем самым процесс инволюции тимуса в старом возрасте [3]. Возникает проблема терапии процесса возрастной инволюции тимуса с помощью воздействий, направленных на снижение экспрессии CD147 на тимоцитах и на подавление продукции в тимусе TGF- $\beta$ .

По-видимому, одним из самых главных показателей снижения функции тимуса в процессе старения является факт уменьшения на порядки способности ТКР специфически распознавать чужеродные антигены, что в значительной степени ограничивается возможность Т-клеток отвечать на чужеродные антигены [12, 13] с формированием иммунодефицитного состояния в старости. При этом число лимфоцитов на периферии не столь выражено изменяется, но заметны флуктуации в соотношениях Т-клеточных популяций с увеличением содержания клеток памяти и уменьшением содержания наивных Т-клеток [18]. Возможно, этими изменениями можно объяснить данные о сохранении иммунной отзывчивости к антигенам, с которыми организм контактировал ранее в возрасте, но снижением иммунного ответа к антигенам инфекционным, опухолевым, вакцинальным, с которыми старческий организм встречается в пер-

вые [1]. Здесь следует напомнить о снижении поликлональности ТКР и возрастании настроенности к полному центральной толерантности и аутоиммунной реактивности. Последнее находит подтверждение в данных о снижении экспрессии в тимусе тканево-рестриктированных антигенов, по-видимому, вследствие уменьшения количества ЭКТ, экспрессирующих AIRE-ген, так же как снижения уровня его экспрессии в отдельно взятой клетке [2, 10]. В силу последних нарушений клетки тимуса не могут обеспечить формирование центральной толерантности к ауто-антигенам и Т-клетки с высоко аффинным рецептором мигрируют на периферию, где и обуславливают возрастание аутоиммунных реакций с возрастом.

В отношении характеристики тимусных Treg нельзя сказать, что имеются четкие представления об их статусе в старости. С одной стороны, данные свидетельствуют о снижении в тимусе их количества в процессе старения на фоне увеличения их пропорции среди циркулирующих Т-клеток на периферии. Одним из возможных механизмов негативного участия тимуса в процессах старения является у мышей ремиграция в тимус клеток Treg с периферии, где они ингибируют развитие *de novo* местных Treg. С возрастом пропорция мигрировавших в тимус Treg возрастает, а образование местных Treg уменьшается. Предполагается, что аналогичный процесс происходит и у человека [19].

Выше уже говорилось о том, что периферические, активированные и дифференцированные Treg мигрируют в тимус, где они ингибируют развитие *de novo* местных Treg. Очень важно то, что с возрастом пропорция мигрировавших в тимус Treg возрастает [19]. К сожалению, нет данных о возможности повторной миграции из тимуса ранее ремигрировавших в него Treg. Если да, то какова их иммуносупрессорная активность? Если повторной миграции нет, не является ли процесс ремиграции в Treg причиной увеличения в старости признаков аутоиммунной реактивности вследствие снижения миграции числа Treg, образованных в тимусе *de novo*? Можно думать, что при разных патологиях данный процесс может меняться в ту или другую сторону: увеличение миграции Treg в тимус с последующим снижением производства собственных Treg может характеризовать аутоиммунную патологию, а уменьшение миграции на фоне нормального воспроизводства Treg в тимусе станет характеристикой опухолевого процесса в организме.

В настоящее время представляется трудным объяснение увеличения частоты в старости двух несопоставимых заболеваний, различных с точки зрения участия в их патогенезе Treg. Это относится к онкозаболеваниям, где активность Treg

считается повышенной, и аутоиммунным заболеваниям, где сниженная активность Treg является одним из самых значимых факторов иммунопатогенеза. Данные свидетельствуют о снижении с возрастом производства Treg в тимусе и об увеличении пропорции Treg с возрастом в периферической крови с усилением супрессорной активности последних [4, 9, 16]. Можно предположить, что в иммунопатогенезе этих двух не очень сходных или совсем не сходных заболеваний принимают участие различные субпопуляции Treg, если учесть наличие в тимусе двух отличных предшественников Treg, потомки каждой из которых принимают участие в патогенезе различных заболеваний с разной иммуносупрессорной активностью, или, например, участие в аутоиммунном процессе tTreg тимусного происхождения, а в онкопроцессе — участие популяции индуцированных iTreg. В литературе имеются данные о разной супрессорной активности у клеток разных субпопуляций Treg [8]. Описаны еще две субпопуляции Treg, соотношение которых в периферической крови может меняться с возрастом, одна из которых CD25<sup>lo</sup> накапливается с возрастом, для функционирования которой необходим IL-15 и ее клетки экспрессируют меньше фактора Vim, чем клетки другой субпопуляции CD25<sup>hi</sup>, для выживания которых необходим IL-2. Уровень последнего с возрастом снижается [14, 15]. Однако возможна и другая интерпретация описанных результатов. В литературе накопились данные о появлении у T-клеток эффекторов резистентности к супрессорному механизму Treg при различных аутоиммунных заболеваниях, включая ревматоидный полиартрит [21]. Тогда можно предположить, что те же клетки Teff, попадая в опухолевое окружение, под его влиянием становятся, наоборот, более чувствительными к супрессорным механизмам Treg. В таком случае, даже в условиях сниженной супрессорной активности Treg в старческом возрасте, их (механизмов) достаточно, чтобы подавить противоопухолевую цитотоксическую активность Teff и способствовать росту опухоли. По крайней мере, имеются данные о разной чувствительности к супрессорному эффекту клеток Teff разных субпопуляций [8]. Если хотя бы формально в литературе описано существование в тимусе двух субпопуляций предшественников для Treg, потомки которых на периферии обладают разной супрессорной активностью [17], то в отношении предшественников Teff разной чувствительности к супрессорному эффекту Treg данные, по-видимому, отсутствуют и могут представлять значительный интерес для проводимых исследований. И все же вопрос остается не решенным. С одной стороны, полом механизмов центральной толерантности в тимусе

с последующей миграцией клеток на периферии с аутоагрессивной настроенностью на фоне снижения содержания Treg в тимусе и уменьшения миграции последних. Это неминуемо должно приводить к увеличению развития аутоиммунной патологии в старости. Так оно и есть, что и регистрируется проведенными исследованиями. Но, с другой стороны, увеличение содержания Treg на периферии, по-видимому, обуславливает рост онкологической патологии. И это так оно и есть. И это подтверждается многочисленными исследованиями. Где та середина, которая позволит добраться до истины? Здесь важен один момент. В обоих случаях первопричина лежит в нарушениях функциональной активности тимуса, как центрального органа иммунной системы. А главный механизм в этих нарушениях в обоих случаях практически один и тот же, а именно нарушение центральной толерантности с миграцией из тимуса на периферию T-клеток, миновавших (обманувших) негативную селекцию в силу различных причин. Только в случае аутоиммунной патологии формировалась резистентность клеток Teff к действию Treg (и других клеток с иммуносупрессорной активностью), что и способствует развитию аутоиммунных заболеваний. В случае онкопатологии, T-клетки-эффекторы были готовы реагировать на собственные аутоантигены, которыми являются ОАА, но здесь включаются механизмы формирования периферической толерантности в виде различного рода регуляторных клеток за счет активного включения в процесс подавления иммунного ответа к опухолевым антигенам с последующим ростом опухоли. Патологии разные, а основополагающий механизм развития один и тот же, связанный с патологией тимуса.

## Заключение

Если говорить о механизмах процесса старения организма, то теоретических размышлений по данной проблеме достаточно множество. По-видимому, стоит согласиться с мнением, что не может быть единой, отдельно взятой теории. Скорее всего следует размышлять о теории комплексных механизмов, определяющих процесс старения. Про старость можно говорить так, что там все плохо, все системы гомеостатические работают все хуже и хуже. Мы еще далеки от познания механизмов нормального старения, старения без болезней, без видимых болезнетворных причин. Это дело будущего и, думается, далеко не ближайшего. Но другое дело, с участием в процессе старения различных заболеваний, с их самым различным патогенезом, так или иначе обуславливающих ускорение процесса старения, являясь порой причиной непо-

средственной гибели организма. По-видимому, не последнее место как в процессе нормального старения, так в процессе старения с участием патологических вмешательств, занимает гомеостатическая иммунная система с ее набором различных иммунокомпетентных клеток, большого количества цитокинов, набором реакций на изменения антигенно-структурного гомеостаза в ответ как на аутоантигены, так и на различного рода чужеродные антигены. По крайней мере, иммунная система с ее функциональными нарушениями ложится в основу наиболее социально значимых заболеваний современного человека: аутоиммунные, онкологические, аллергические заболевания, атеросклероз. Многочисленные ли-

тературные данные свидетельствуют о ведущей роли тимуса в механизмах процесса старения, начиная с того, что в тимусе, как в одном из двух главных органов иммунной системы, очень рано в онтогенезе регистрируются возрастные изменения, связанные с ослаблением функциональной активности органа, что в конце концов и проявляется в виде различных заболеваний и процесса старения организма.

Следует признать, что можно затянуть процесс старения организма с помощью корригирующих воздействий на тимус, но вряд ли возможно когда-нибудь совсем остановить его. Старение – это венец эволюции, и без него невозможно эволюционное развитие ни живого, ни неживого.

## Список литературы / References

1. Belkaid Y., Rouse B.T. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat. Immunol.*, 2005, Vol. 6, no. 4, pp. 353-360.
2. Bredenkamp N., Nowell C.S., Blackburn C.C. Regeneration of the aged thymus by a single transcription factor. *Development*, 2014, Vol. 141, no. 8, pp. 1627-1637.
3. Chen W., Ten Dijke P. Immunoregulation by members of the TGF $\beta$  superfamily. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, Vol. 16, no. 12, pp. 723-740.
4. Elyahu Y., Hekselman I., Eizenberg-Magar I., Berner O., Strominger I., Schiller M., Mittal K., Nemirovsky A., Eremenko E., Vital A., Simonovsky E., Chalifa-Caspi V., Friedman N., Yeager-Lotem E., Monsonego A., Elyahu Y., Monsonego A. Aging promotes reorganization of the CD4 T cell landscape toward extreme regulatory and effector phenotypes. *Sci. Adv.*, 2019, Vol. 5, no. 8, eaaw8330. doi: 10.1126/sciadv.aaw8330.
5. Elyahu Y., Monsonego A. Thymus involution sets the clock of the aging T-cell landscape: Implications for declined immunity and tissue repair. *Ageing Res. Rev.*, 2021, Vol. 65, 101231. doi: 10.1016/j.arr.2020.101231.
6. Ernszt D., Banfai K., Kellermayer Z., Pap A., Lord J.M., Pongracz J.E., Kvell K. PPAR $\gamma$  deficiency counteracts thymic senescence. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 1515. doi: 10.3389/fimmu.2017.01515.
7. Kellogg C., Equils O. The role of the thymus in COVID-19 disease severity: implications for antibody treatment and immunization. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2021, Vol. 17, no. 3, pp. 638-643.
8. Kraczyk B., Remus R., Hardt C. CD49d Treg cells with high suppressive capacity are remarkably less efficient on activated CD45RA<sup>+</sup> than on naive CD45RA<sup>+</sup> T cell cells. *Cell Physiol. Biochem.*, 2014, Vol. 34, no. 2, pp. 346-355.
9. Lages C.S., Suffia I., Velilla P.A., Huang B., Warshaw G., Hildeman D.A., Belkaid Y., Choungnet C. Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 3, pp. 1835-1848.
10. Lepletier A., Hun M.L., Hammett M.V., Wong K., Naeem H., Hedger M., Loveland K., Chidgey A.P. Interplay between follistatin, activin A, and BMP4 signaling regulates postnatal thymic epithelial progenitor cell differentiation during aging. *Cell Rep.*, 2019, Vol. 27, no. 13, pp. 3887-3901.
11. Lim S.O., Li C.W., Xia W., Cha J.H., Chan L.C., Wu Y., Chang S.S., Lin W.C., Hsu J.M., Hsu Y.H., Kim T., Chang W.C., Hsu J.L., Yamaguchi H., Ding Q., Wang Y., Yang Y., Chen C.H., Sahin A.A., Yu D., Hortobagyi G.N., Hung M.C. Deubiquitination and Stabilization of PD-L1 by CSN5. *Cancer Cell.*, 2016, Vol. 30, no. 6, pp. 925-939.
12. Nanda N.K., Apple R., Sercarz E. Limitations in plasticity of the T-cell receptor repertoire. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1991, Vol. 88, no. 21, pp. 9503-9507.
13. Naylor K., Li G., Vallejo A.N., Lee W-W., Koetz K., Bryl E., Witkowski J., Fulbright J., Weyand C.M., Goronzy J.J. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 11, pp. 7446-7452.
14. Nishioka T., Shimizu J., Iida R., Yamazaki S., Sakaguchi S. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>Foxp3<sup>-</sup> T cells in aged mice. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 11, pp. 6586-6593.
15. Raynor J., Sholl A., Plas D.R., Bouillet P., Choungnet C.A., Hildeman D.A. IL-15 fosters age-driven regulatory T cell accrual in the face of declining IL-2 levels. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, 161. doi: 10.3389/fimmu.2013.00161.
16. Rosenkranz D., Weyer S., Tolosa E., Gaenslen A., Berg D., Leyhe T., Gasser T., Stoltze L. Higher frequency of regulatory T cells in the elderly and increased suppressive activity in neurodegeneration. *J. Neuroimmunol.*, 2007, Vol. 188, no. 1-2, pp. 117-127.
17. Santamaria J.C., Borelli A., Irla M. Regulatory T cell heterogeneity in the thymus: impact on their functional activities. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 643153. doi: 10.3389/fimmu.2021.643153.

18. Srinivasan J., Lancaste J., Singarapu N., Hale L., Ehrlich L., Richie E. Age-related changes in thymic central tolerance. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 676236. doi: 10.3389/fimmu.2021.676236.
19. Thiault N., Darrigues J., Adoue V., Gros M., Binet B., Perals C., Leobon B., Fazilleau N., Joffre O.P., Robey E.A., van Meerwijk J.P.M., Romagnoli P. Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, no. 6, pp. 628-634.
20. Vobořil M., Brabec T., Dobeř J., Šplíchalová I., Březina J., Čepková A., Dobeřová M., Aidarova A., Kubovčiak J., Tsyklauri O., Štěpánek O., Beneš V., Sedláček R., Klein L., Kolář M., Filipp D. Toll-like receptor signaling in thymic epithelium controls monocyte-derived dendritic cell recruitment and Treg generation. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 2361. doi: 10.1038/s41467-020-16081-3.
21. Wehrens E.J., Vaster S.J., Mijneer G., Meering J., Klein M., Wulffraat N.M., Prakken B.J., van Wijk F. Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  targets protein kinase B/c-Akt-induced resistance of effector cells to suppression in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2013, Vol. 65, no. 12, pp. 3279-3284.
22. Yang H., Youm Y.H., Dixit V.D. Inhibition of thymic adipogenesis by caloric restriction is coupled with reduction in age-related thymic involution. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 5, pp. 3040-3052.
23. Youm Y.H., Yang H., Sun Y., Smith R.G., Manley N.R., Vandanmagsar B., Dixit V.D. Deficient ghrelin receptor-mediated signaling compromises thymic stromal cell microenvironment by accelerating thymic adiposity. *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 284, no. 11, pp. 7068-7077.

---

**Автор:**

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Author:**

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Research Head, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 12.07.2023

Отправлена на доработку 20.07.2023

Принята к печати 23.07.2023

Received 12.07.2023

Revision received 20.07.2023

Accepted 23.07.2023