

Среди нейро-иммуно-эндокринных сигнальных молекул тимуса различают собственно гормоны тимуса, биогенные амины и пептидные гормоны, синтезируемые в APUD-клетках, лимфоцитах и клетках микроокружения. К тимическим гормонам относятся: тимозины, тимопоэтин, тимулин. Кроме того, в тимусе вырабатываются различные лимфокины, нейропептиды (нейротензин, вещество P, ВИП, холецистокинин, соматостатин, окситоцин, вазопрессин, нейротензины, метэнкефалин, АКТГ, предсердный натрийуретический пептид). Цитокины и тимические гормоны осуществляют свое специфическое действие аутокринным или паракринным путем, влияя на дифференцировку Т-лимфоцитов и гемопоэтические клетки.

Иммунофлуоресцентным методом было показано, что гормоны тимуса (тимулин, α_1 -тимозин и тимопоэтин) вырабатываются и секретируются одними и теми же субкапсулярными и медуллярными эпителиальными клетками тимуса (ТЭК). Эти же секреторные клетки тимусного эпителия экспрессируют ганглиозид GQ, нейропептиды и IL-1. Достоверно показано, что гормоны тимуса не могут заменить отсутствующий тимус и реализовать его ключевые функции, связанные с развитием Т-лимфоцитов.

Содержание гормонов тимуса в циркуляции изменяется с возрастом. Максимальный уровень выработки гормонов тимуса наблюдается в раннем возрасте – до начала полового созревания. С увеличением продолжительности жизни секре-

торная 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.

Гормоны тимуса действуют на тимоциты и ТЭК, выступая в качестве кофакторов при индукции многих внутритимусных процессов. Они влияют на выработку нетимусных гормонов и цитокинов. В последнее время существует тенденция относить гормоны тимуса к нейропептидам. Считается, что основные клетки-мишени этих гормонов находятся вне тимуса. Это Т-лимфоциты, недавно мигрировавшие из тимуса и не получившие полного набора функциональных качеств, свойственных периферическим наивным Т-клеткам, в частности, способности интенсивно продуцировать IL-2 при активации. Тимулин и другие гормоны тимуса усиливают выработку IL-2 активированными Т-клетками, а также экспрессию ими рецепторов для IL-2. Спектр эффектов этих гормонов достаточно широк, но не достаточно хорошо изучен, однако он не ограничивается действием на Т-лимфоциты и опосредуемые ими процессы. В общем виде, действие гормонов тимуса можно охарактеризовать как способность корректировать индуцированные иммунодефицитные состояния (в частности, возрастные иммунодефициты) и регулировать иммунные процессы, особенно при иммунопатологии.

Данные о наличии взаимных влияний между гормонами тимуса, с одной стороны, и гормонами гипоталамуса, гипофиза и половых желез – с другой, послужили основанием для создания концепции о регуляторных взаимодействиях тимуса и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Так, у тимэктомированных мышей ослабляется продукция пролактина, соматотропного (СТГ), аденокортикотропного (АКТГ), фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, гормонов щитовидной железы, нарушается репродуктивная функция. Тимулин, при его введении животным, усиливает выработку СТГ и пролактина. *In vitro* он усиливает секрецию прогестерона и эстрадиола гранулезными клетками, проявляя активность гонадотропин-рилизинг фактора. Тимулин обладает также активностью соматотропин-рилизинг-фактора.

Неоднократно отмечалось также действие гормонов тимуса на нервную систему и ее элементы. При введении в желудочки мозга α_1 -тимозин усиливает выработку гипоталамических рилизинг-факторов. На синаптических мембранах нейронов обнаружены рецепторы α_1 -тимозина. При использовании очень низких доз тимулина он, наоборот, стимулирует развитие аллергических реакций, что связывают с усилением выработки IL-1 β . Показано, что под влиянием гормонов тимуса усиливаются поведенческие реакции, происходит ослабление чувства тревоги, повышение резистентности к стрессу. Снижение уровня этих гормонов при старении, после тимэктомии, при ряде заболеваний и действии неблагоприятных факторов среды, сопровождающееся ослаблением функций Т-лимфоцитов, может служить основой развития иммунодефицитного состояния, а также проявления аутоагрессии.

Тимулин

Первым из тимусных гормонов в сыворотке крови был обнаружен именно тимулин. Тимулин активен в виде комплекса с Zn^{2+} ; он взаимодействует с Т-лимфоцитами и их предшественниками. Тимулин устойчив к протеолизу, его структура консервативна: последовательность аминокислотных остатков тимулина у разных млекопитающих идентична. В крови тимулин связан с белком-носителем, имеющим м.м. 40-50 кДа; в сыворотке крови может также присутствовать

белок-ингибитор тимулина. В ходе многочисленных экспериментов было показано, что тимус является единственным источником тимулина, а при проведении тимэктомии этот фактор полностью исчезает из кровотока. Секреция тимулина регулируется гипофизом. Уровень тимулина в крови человека достигает максимума к 5-10 годам, затем снижается до 36 лет, после чего стабилизируется на очень низком уровне до 80 лет. ТЭК от старых животных секретируют *in vitro* примерно столько же тимулина, сколько выделяют его ТЭК молодых животных, но он функционально неполноценен, поскольку не содержит ионов Zn^{2+} . Выработка тимулина подчиняется ауторегуляции по принципу обратной связи: она усиливается при введении в культуру ТЭК антител к тимулину и ослабляется в ответ на введение самого тимулина. Регуляторное действие на тимус СТГ, мелатонина, пролактина, тироксина в значительной степени связано с усилением секреции тимулина. Установлено, что суточные ритмы выработки тимулина и α_1 -тимозина определяются ритмами продукции мелатонина. Адреналэктомия вызывает временное снижение содержания тимулина в сыворотке и его увеличение в тимусе; параллельно в тимусе увеличивается концентрация ингибитора тимулина (вероятно, усиление секреции тимулина является реакцией на его связывание ингибитором). В физиологических концентрациях половые гормоны (тестостерон, эстрадиол, прогестерон) и глюкокортикоиды усиливают выработку тимулина.

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. С 5-й недели беременности наблюдается 40-кратное повышение концентрации α_1 -тимозина в амниотической жидкости. Высокие дозы глюкокортикоидов несколько ослабляют выработку гормонов тимуса, но в то же время стимулируют их выброс при совместном действии с АКТГ. Большинство нейропептидов (окситоцин, вазопрессин, соматостатин, энкефалины, р-эндорфин) усиливают выработку тимулина, действуя преимущественно на фазу высвобождения синтезированного продукта.

Среди цитокинов наиболее выраженным стимулирующим действием на выработку тимulina обладает IL-1. Он усиливает пролиферацию ТЭК, секрецию тимulina, включение в его молекулу Zn^{2+} . Аналогичное действие оказывает эпидермальный фактор роста и фактор роста фибробластов.

Количественное определение тимulina полезно при диагностике иммунных дисфункций и дефицитов (лейкемия, СПИД); аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз); цинк-зависимых заболеваний (болезнь Крона); эндокринных дисфункций; а также для контроля терапии препаратами тимуса.

α_1 -ТИМОЗИН

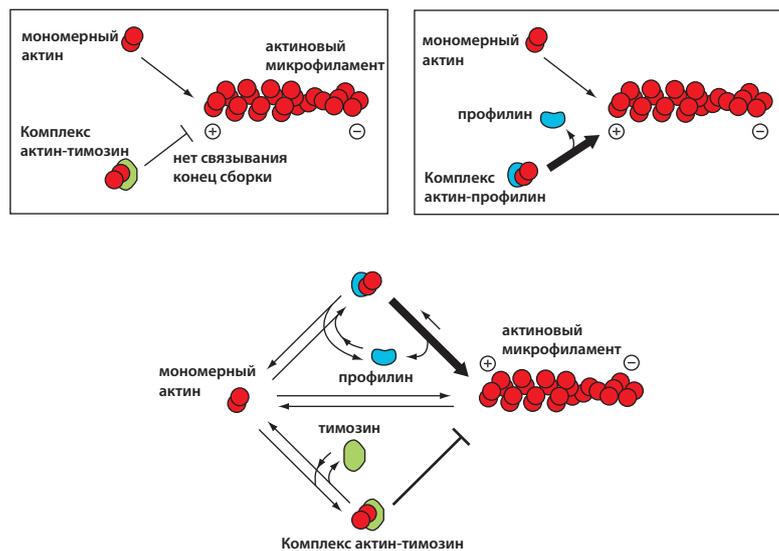
α_1 -тимозин выделен из первого активного препарата на основе частично очищенного экстракта тимуса. В настоящее время установлено, что α_1 -тимозин представляет собой N-концевой фрагмент внутриклеточного белка α -протимозина, от которого под действием протеаз отщепля-

ются молекулы α_1 -тимозина (28 остатков) и α_{11} -тимозина (35 остатков). Образование α_1 -тимозина обнаружено также в нервной системе. α_1 -тимозин взаимодействует с Т-хелперами и NK-клетками. Показано, что этот пептид оказывает регуляторное влияние на функции гипоталамуса. Seriously обсуждается возможность использования α_1 -тимозина в качестве прогностического фактора при карциноме кишечника. α_1 -тимозин успешно используется в качестве компонента комбинированной химиотерапии при бронхиальной карциноме. Этот нейропептид может быть полезным маркером в диагностике иммунных расстройств; при мониторинге иммунного статуса на фоне химиотерапии; в диагностике эндокринных дисфункций; а также для контроля качества экстрактов тимуса.

β_4 -ТИМОЗИН

β -тимозины представляют собой семейство высоко консервативных полярных пептидов с м.м 5 кДа, которые изначально считались гормонами

Влияние β -тимозина и профилина на полимеризацию актина



Профилин конкурирует с тимозином за связывание с мономерным актином

Мономеры актина взаимодействуют с профилином. Вследствие этих реакций в клетке накапливается комплекс АТФ-актин-профилин. Под действием различных внешних факторов, способствующих фосфорилированию липидов мембран (фосфатидилинозитидов), комплекс АТФ-актин-профилин диссоциирует, и мономерный актин, содержащий в своем составе АТФ, оказывается способным вступать в реакцию полимеризации и формировать микрофиламенты со стороны его растущего (плюс) конца. Есть и альтернативный путь диссоциации комплекса АТФ-актин-профилин. В этом случае мономер актина переходит от профилина к β -тимозину. Комплекс АТФ-актин-профилин не может вступать в реакцию полимеризации, поэтому в клетке накапливается определенный запас мономерного актина, содержащего в своем составе АТФ и способного при определенных условиях возвращаться в комплекс с профилином, а оттуда встраиваться в актиновый микрофиламент.

тимуса. Дальнейшие исследования показали, что β -тимозины содержатся в разнообразных тканях и линиях клеток. Наивысшие концентрации были отмечены в селезенке, тимусе, легких и перитонеальных макрофагах. β_4 -тимозин – небольшой белок, выделенный из тромбоцитов. Как и профилины (низкомолекулярные белки с м.м. 12-15 кДа, которые ускоряют процесс обмена АДФ на АТФ), он связывается с G-актином и ингибирует его полимеризацию и образование филаментов (см. рисунок).

Предполагается также, что высвобождение тимозина из комплекса с актином и появление его в плазме крови может быть сигналом, запускающим иммунную систему. Изменения в экспрессии β_4 -тимозина связаны с дифференцировкой клеток. β_4 -тимозин можно обнаружить в плазме крови и в раневой жидкости.

Кроме того, β -тимозины индуцируют хемотаксис, ангиогенез и ингибируют воспаление и пролиферацию стволовых клеток костного мозга, активируют металлопротеиназы.

Тимопоэтин

Белковый гормон, вырабатываемый тимусом и участвующий в контроле дифференцировки Т-лимфоцитов. Существуют две формы тимопоэтина человека, каждая из которых состоит из 49 аминокислот и они различаются по 2 аминокислотам.

Первоначально было охарактеризовано влияние тимопоэтинов 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.

Некоторые пептиды, продуцируемые секреторными клетками тимуса, обладают свойствами нейротрансмиттеров. К этой группе веществ, помимо известных нейропептидов и гормонов (АКТГ, пролактин, вазопрессин, соматостатин, нейрофилин, эндорфины, окситоцин), относится тимопоэтин, подавляющий передачу импульсов от нервов к мышцам. Снижение уровня этого гормона при старении, после тимэктомии, при ряде заболеваний и действии неблагоприятных факторов окружающей среды, сопровождающееся ослаблением функций Т-лимфоцитов, может служить основой развития иммунодефицитного состояния, а также проявлений аутоагрессии.

К другим эффектам тимопоэтина относится подавление индукции ранней дифференцировки В-лимфоцитов, которая осуществляется при участии цАМФ, и активация поздней дифференцировки В-лимфоцитов, которая происходит через цГМФ. Установлено, что *in vivo* тимопоэтин контролирует Т-зависимый иммунитет.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат.№	Производитель	Наименование, количество/упаковка
473-9810	BCM Diagnostics	Тимулин, 96
473-9510	BCM Diagnostics	α_1 -тимозин, 96
473-9520	BCM Diagnostics	β_4 -тимозин, 96
S-1345	BCM Diagnostics	Тимопоэтин, 96