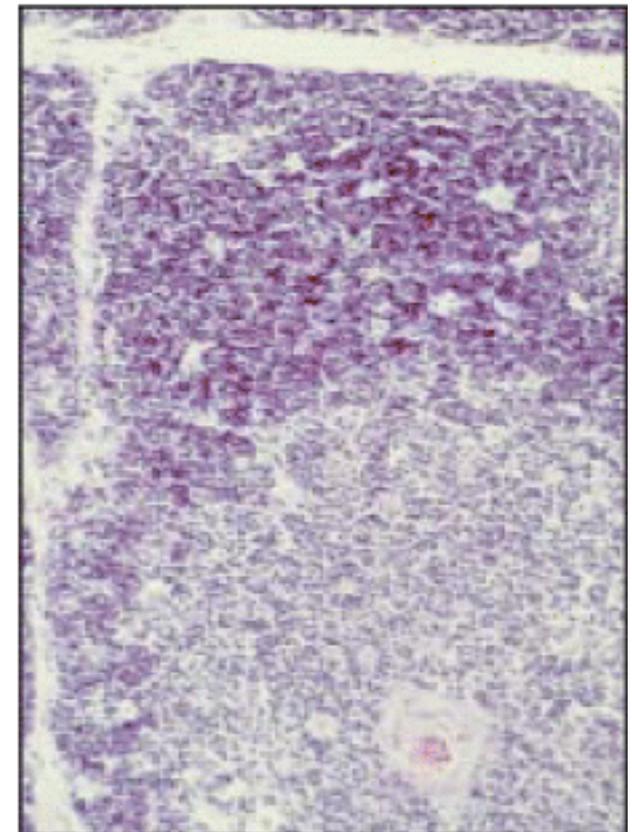
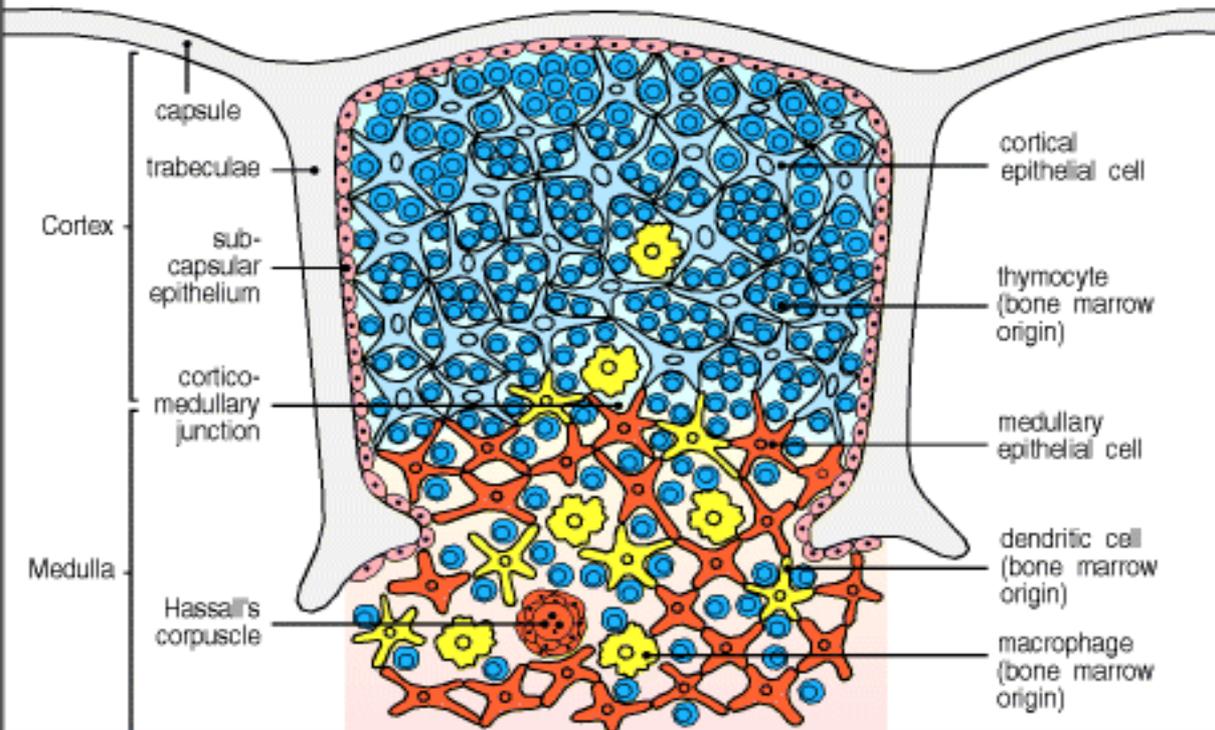
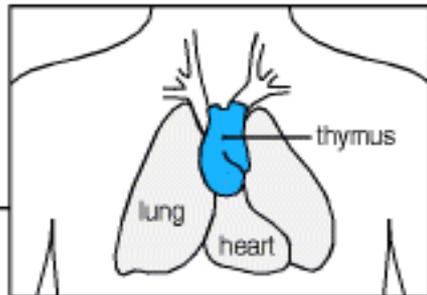


# **ТИМУС. ВОЗМОЖНОСТИ И ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ЕГО ФУНКЦИИ**

**А.А.Ярилин**

Институт иммунологии ФМБА России

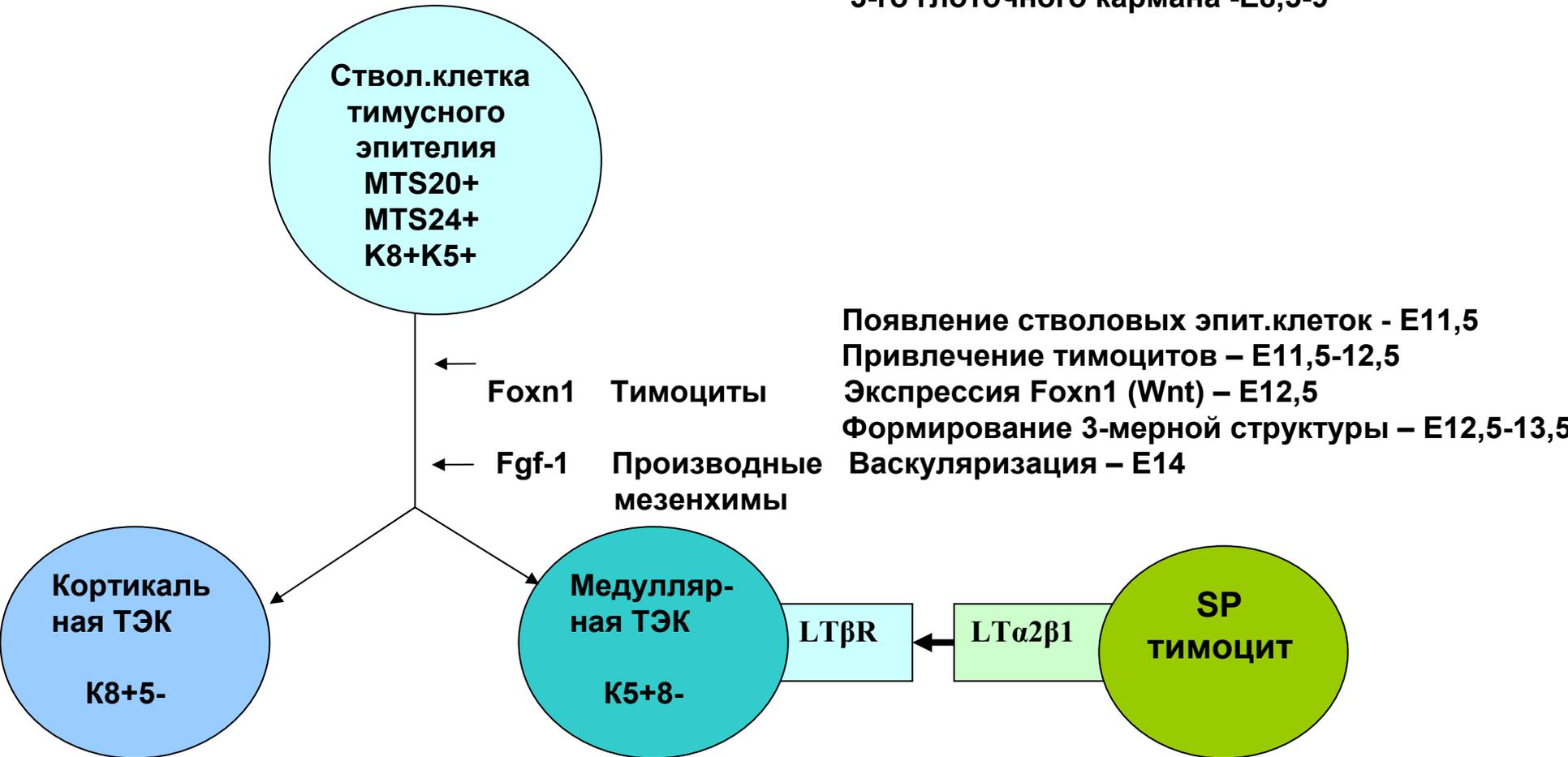
# СТРУКТУРА И КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ТИМУСА (СХЕМА)



# ФОРМИРОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ ЭПИТЕЛИЯ ТИМУСА

Ноха3, Рах1, Рах9, Еуа1, Six1 →

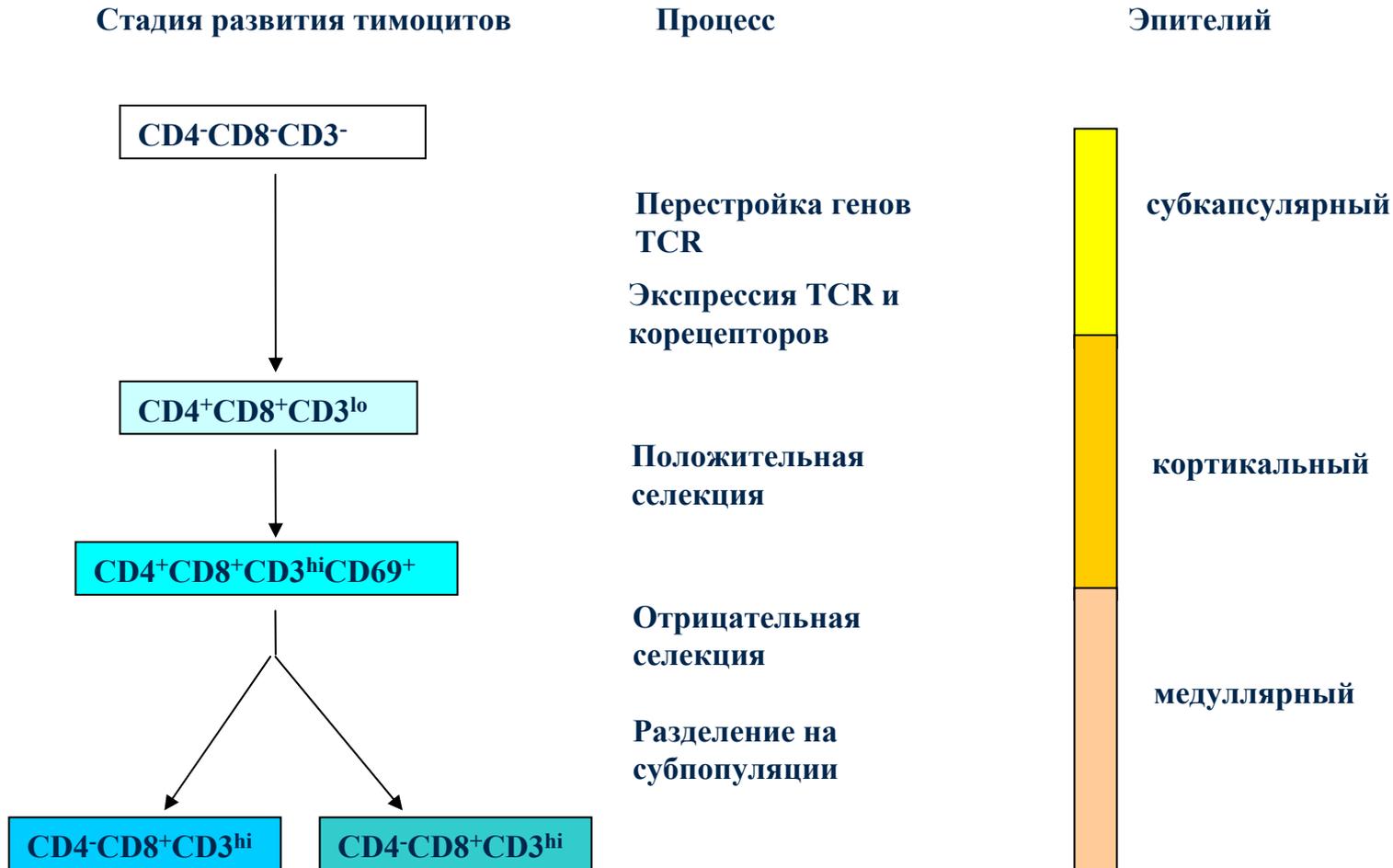
Закладка тимусного эпителия в энтодерме 3-го глоточного кармана -E8,5-9



# СРОКИ РЕАЛИЗАЦИИ ОСНОВНЫХ СОБЫТИЙ В ТИМУСЕ ЧЕЛОВЕКА

- Начало гемопоэза в желточном мешке 3 нед.
- Закладка стромы тимуса 6 нед.
- Заселение тимуса (1-я волна) 8 нед
- Появление  $\gamma\delta$ -тимоцитов 8,5-10 нед
- Разделение корковой и медуллярной зон тимуса 10-12 нед
- Появление CD4+8+  $\alpha\beta$ -тимоцитов 10-14 нед
- Экспрессия молекул МНС II класса в строме тимуса 14 нед
- Появление CD4-CD8+ и CD4+8- тимоцитов 14-20 нед

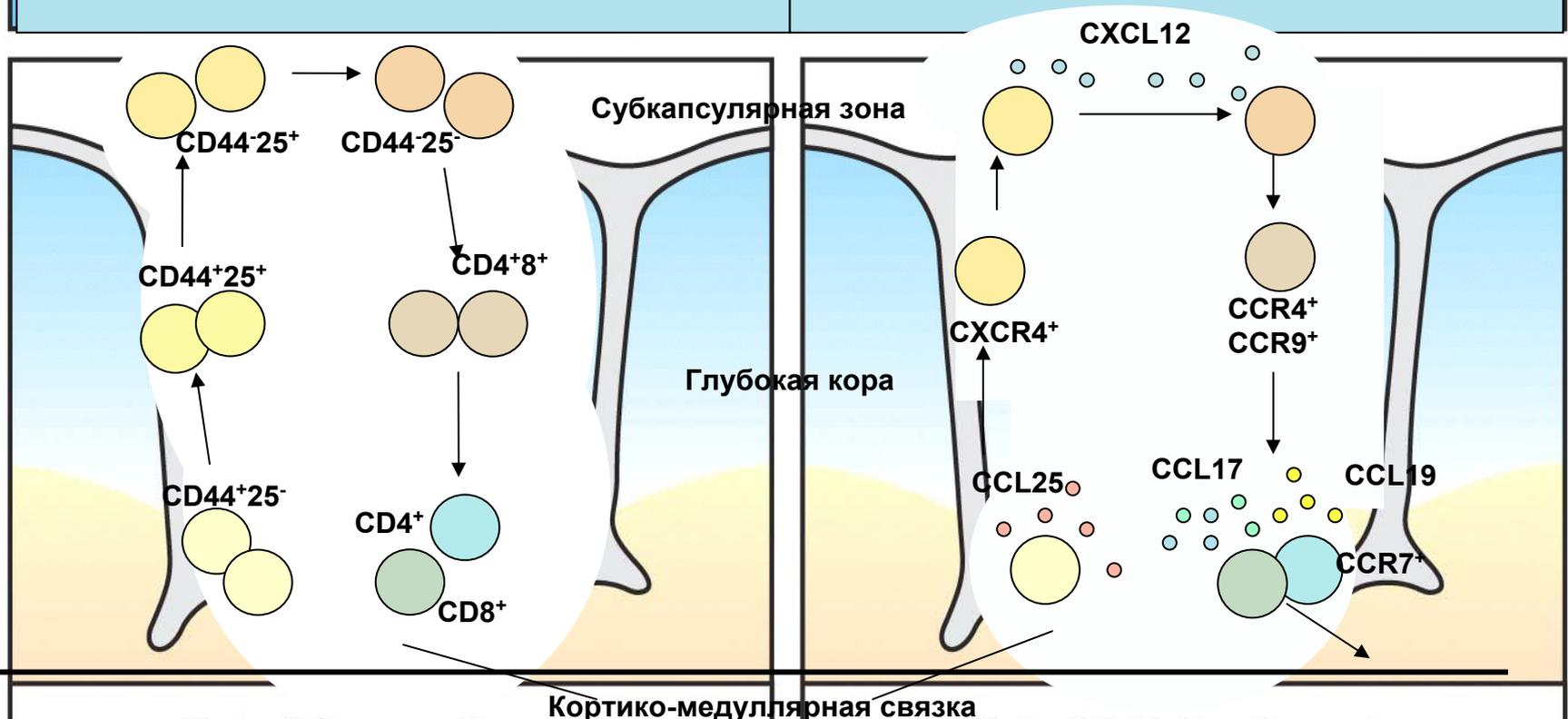
# СТАДИИ РАЗВИТИЯ ТИМОЦИТОВ И ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА НИХ ТИПЫ ЭПИТЕЛИЯ.



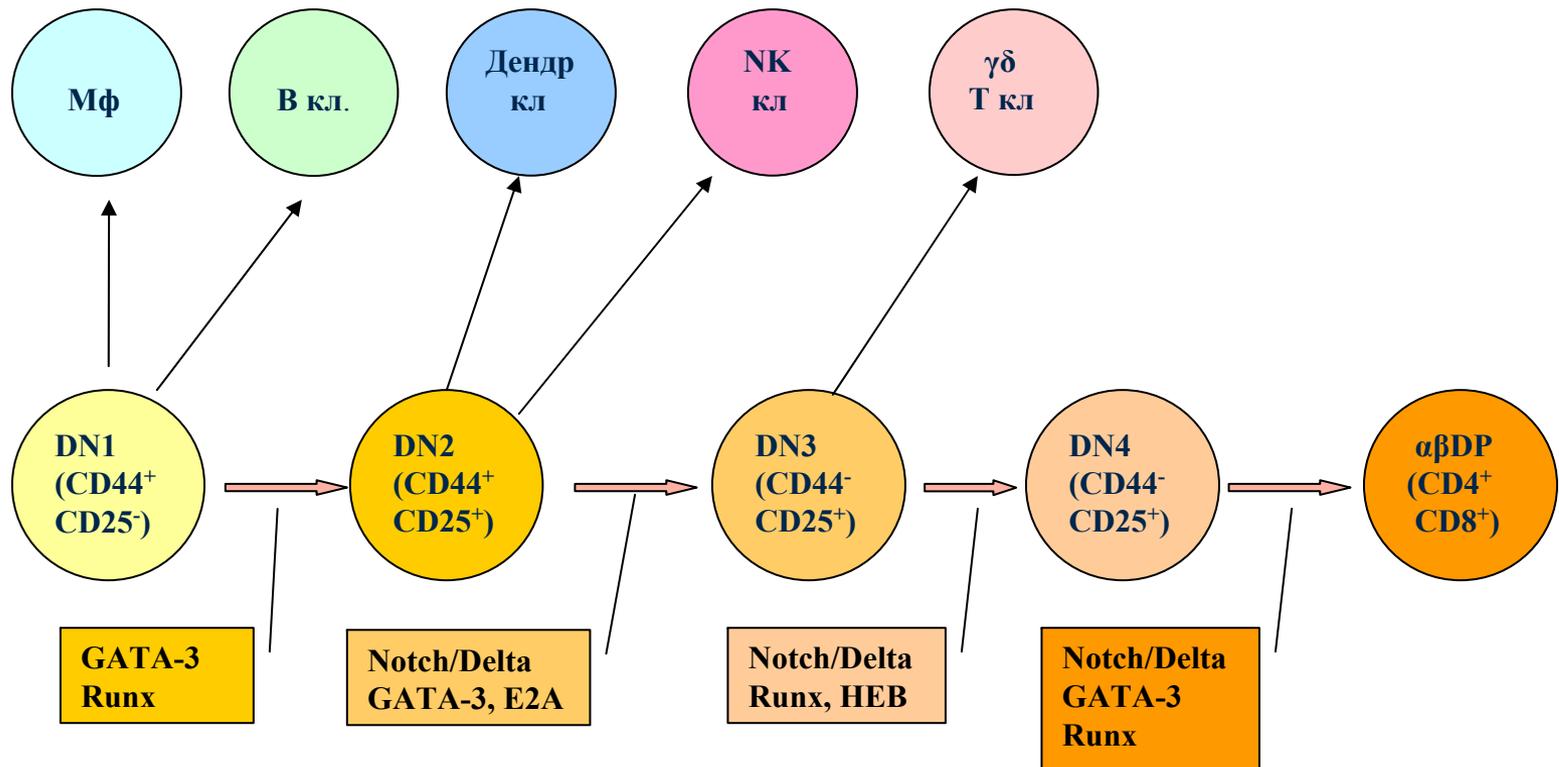
# МИГРАЦИЯ ТИМОЦИТОВ ВНУТРИ ТИМУСА. ИЗМЕНЕНИЕ ФЕНОТИПА И ХЕМОКИНОВЫЙ КОНТРОЛЬ МИГРАЦИИ

Миграция тимоцитов в процессе созревания

Направление миграции тимоцитов определяется хемокинами



# ПОЛИПОТЕНТНОСТЬ РАННИХ ТИМИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И РОЛЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫХ ФАКТОРОВ В ВЫБОРЕ ПУТЕЙ РАЗВИТИЯ ТИМОЦИТОВ

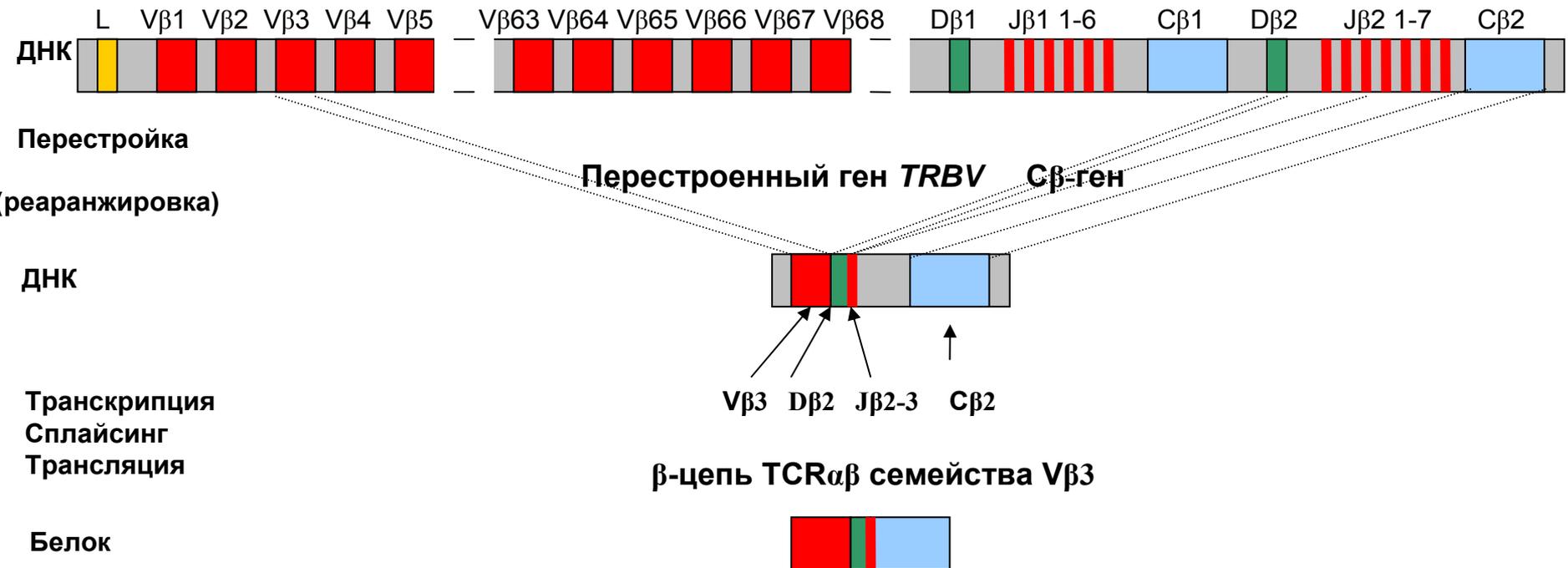


Перестройка  
β-, γ-, δ-генов  
TCR

β-селекция  
Перестройка  
α-гена TCR

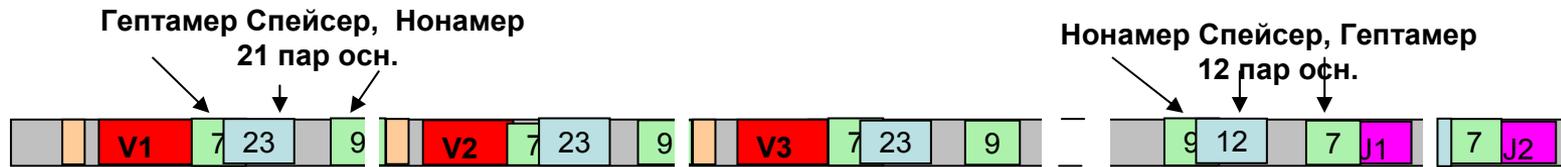
# СХЕМА ПЕРЕСТРОЙКИ V $\beta$ -ГЕНА TCR

Локус *TRBV* (TCR $\beta$ ) человека в зародышевой (неперестроенной) конфигурации

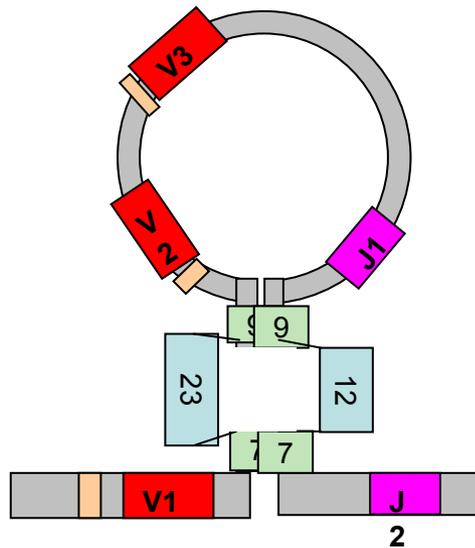


# СХЕМА ФОРМИРОВАНИЯ ЭКСЦИЗИОННОГО СИГНАЛЬНОГО КОЛЬЦА (ТРЕС)

$V_{\lambda}$ -ген в зародышевой конфигурации



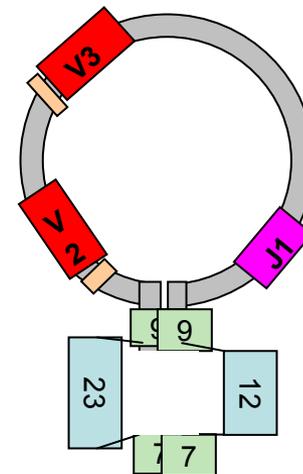
Рearанжировка V-гена. Формирование петли между V1 и J2



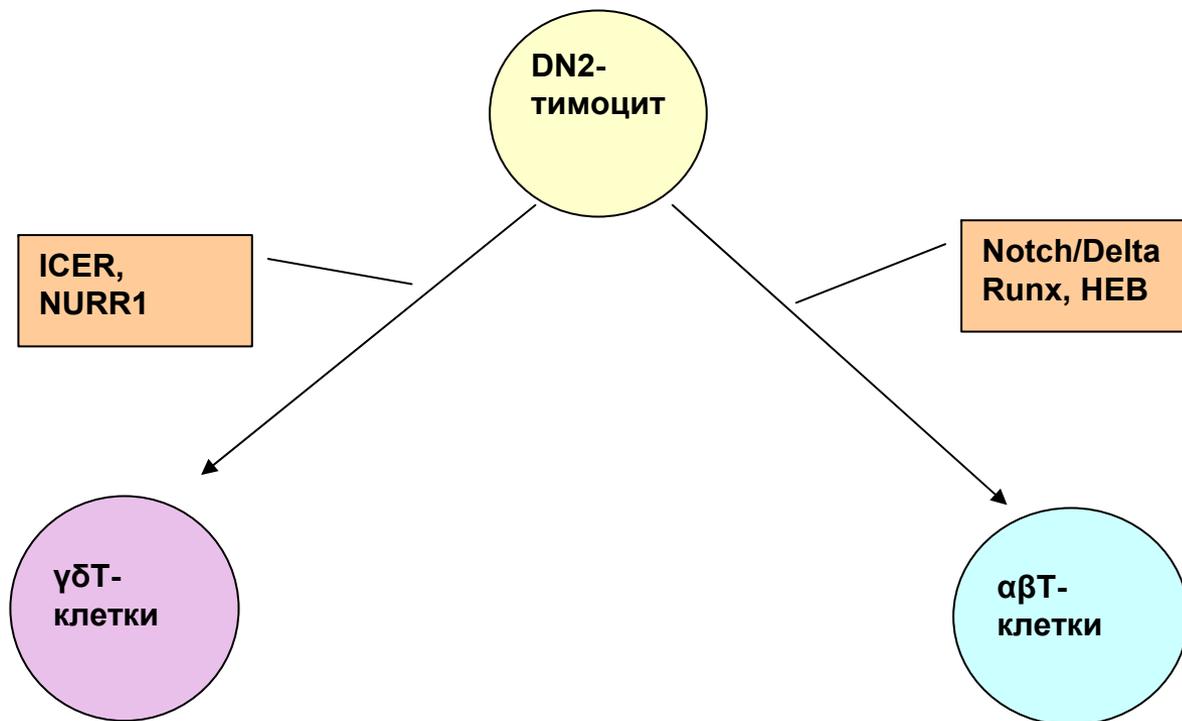
Перестроенный V-ген



Сигнальное кольцо (удаляется)



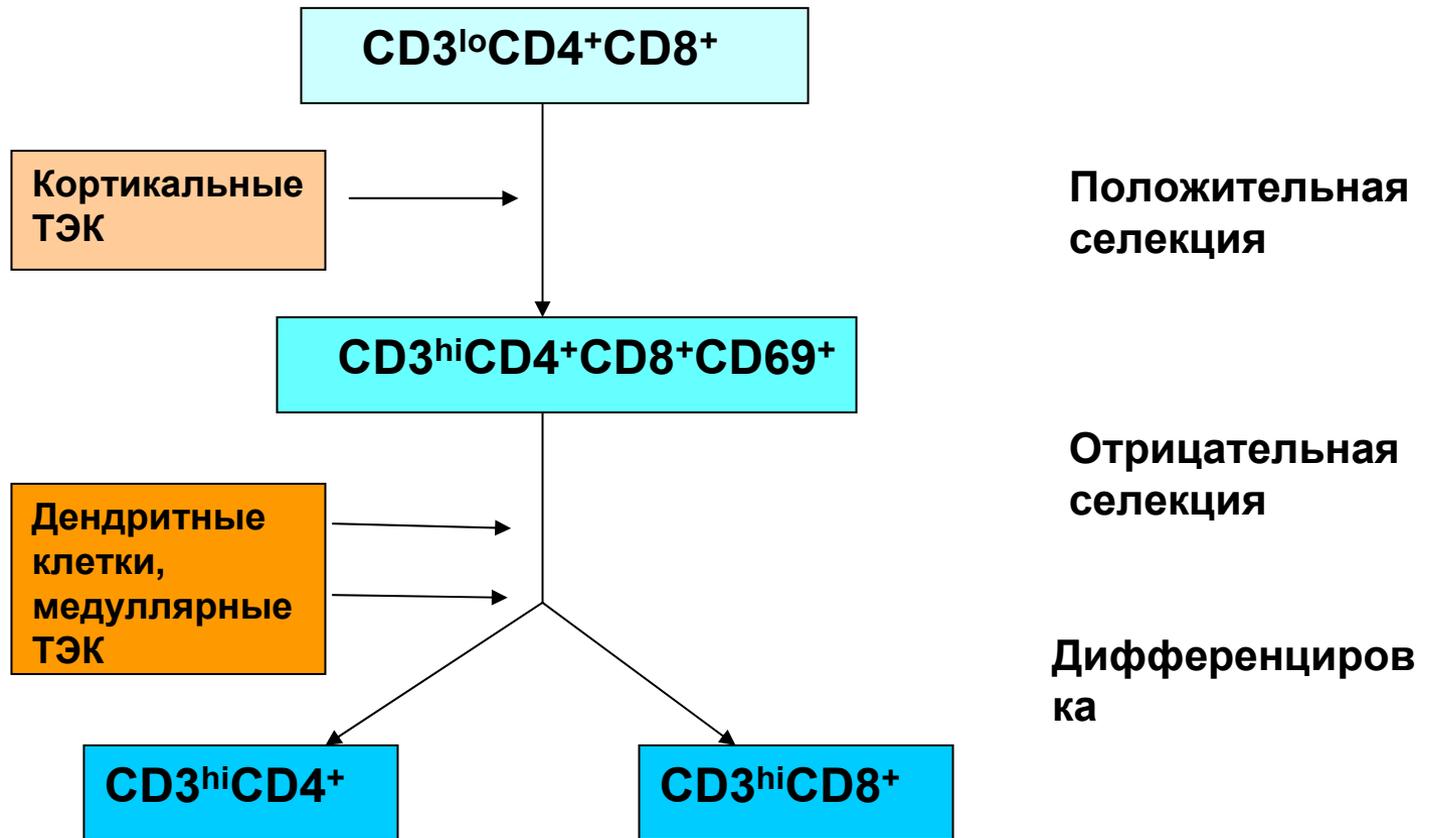
# ДИВЕРГЕНЦИЯ ЛИНИЙ $\gamma\delta$ T- и $\alpha\beta$ T-КЛЕТОК



Способны выступать в качестве регуляторных, цитотоксических, хелперных и антигенпрезентирующих клеток. Функциональная роль *in vivo* точно не установлена

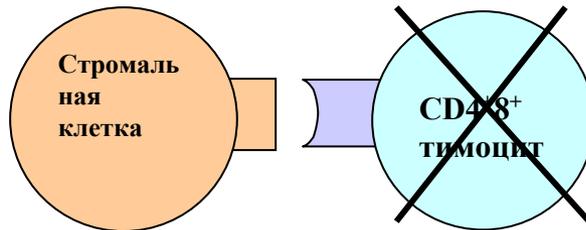
Классические Т-лимфоциты: хелперы, цитотоксические и регуляторные клетки. Участвуют в иммунной защите от всех разновидностей патогенов

# СЕЛЕКЦИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ТИМОЦИТОВ

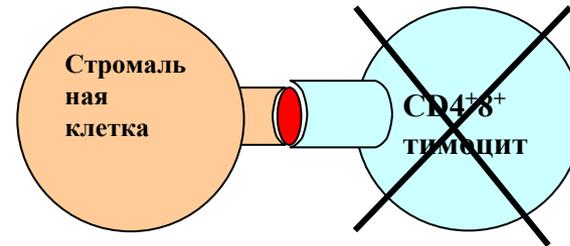


# СХЕМА СЕЛЕКЦИИ ТИМОЦИТОВ

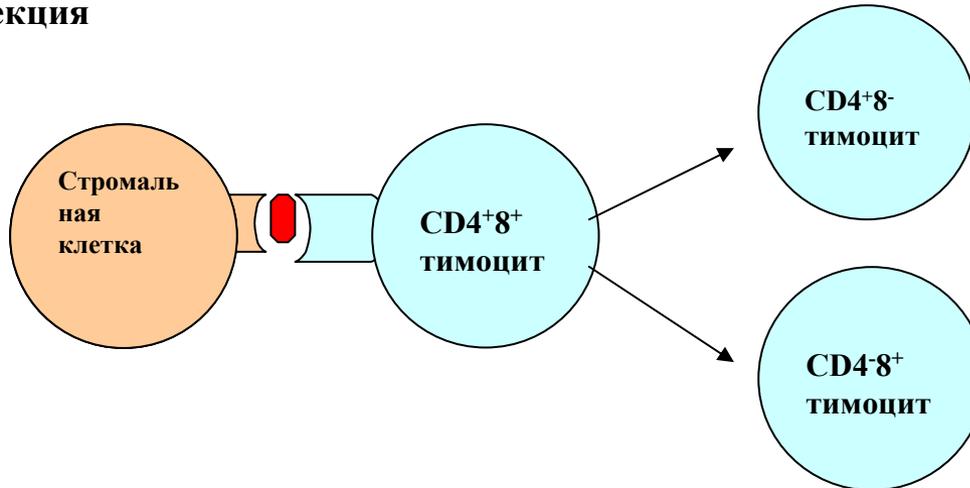
Отсутствие распознавания или распознавание со слабым средством - апоптоз по умолчанию



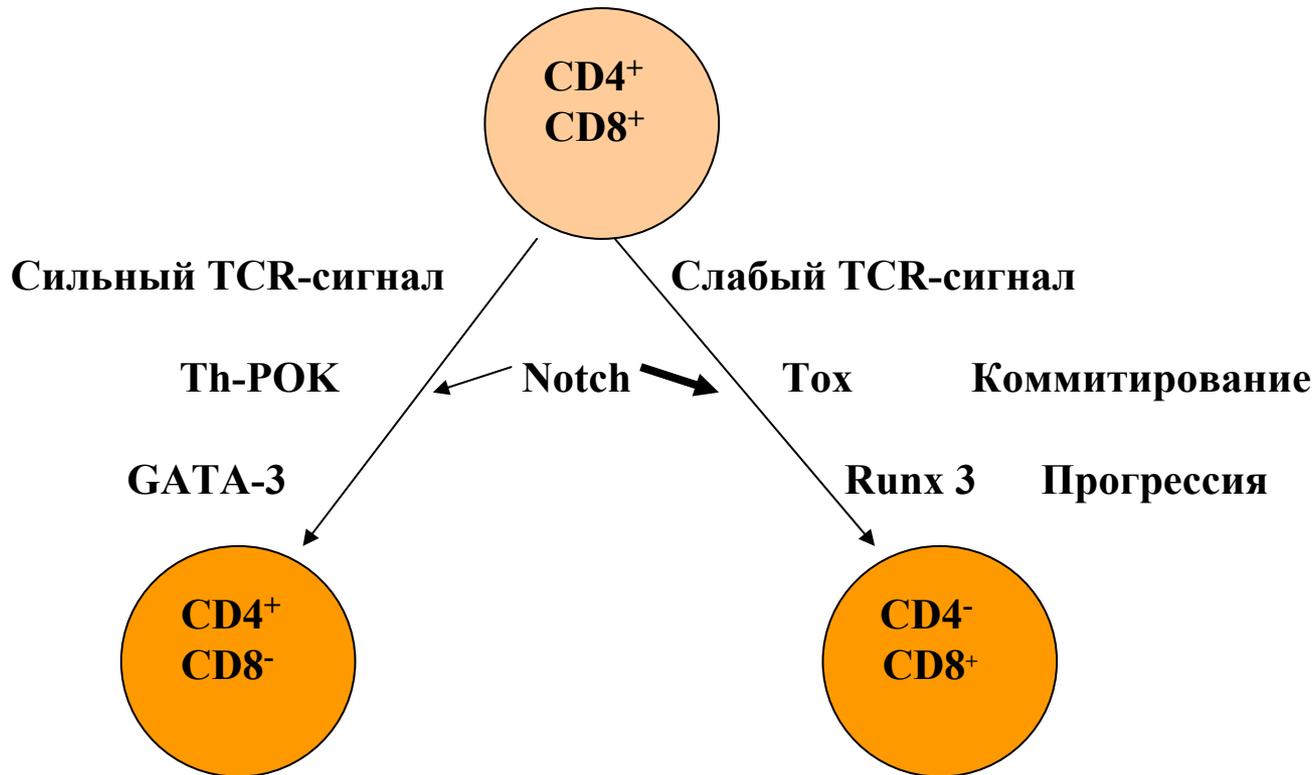
Распознавание с высоким средством – отрицательная селекция



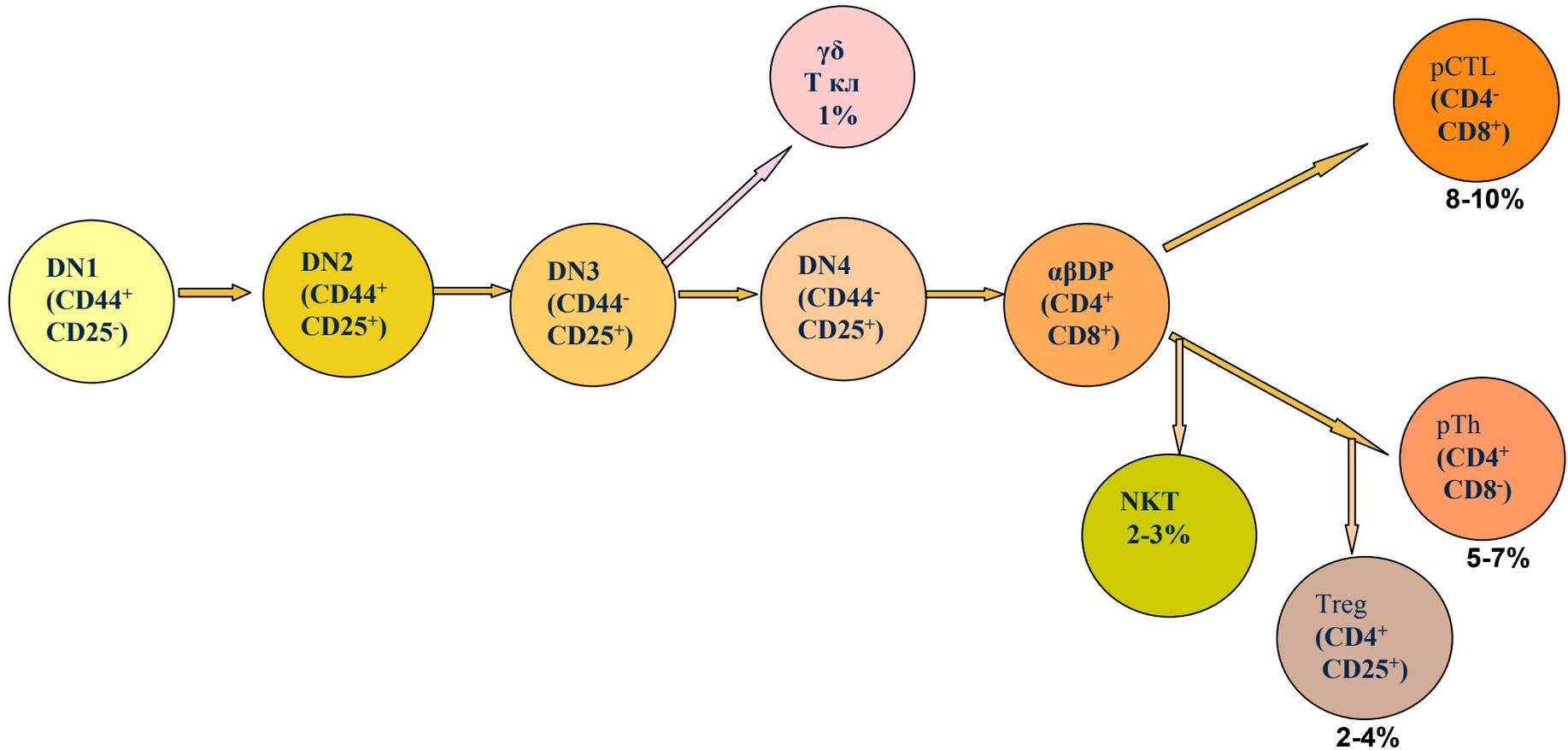
Распознавание с промежуточным средством - положительная селекция



# КОНТРОЛЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-КЛЕТОК ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫМИ ФАКТОРАМИ



# ФОРМИРОВАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ $\alpha\beta$ Т-КЛЕТОК



Перестройка  
ценов  
 $V\beta, V\gamma, V\delta$

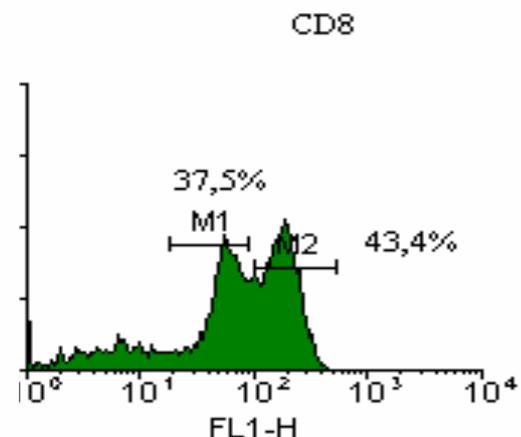
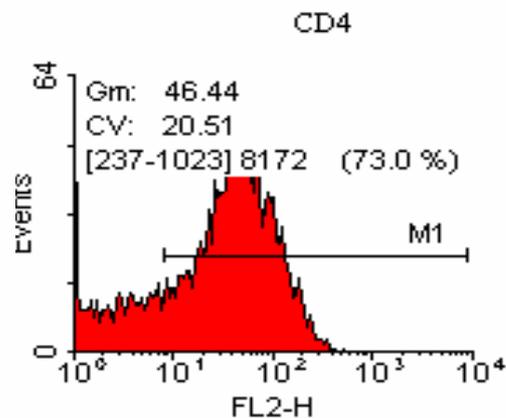
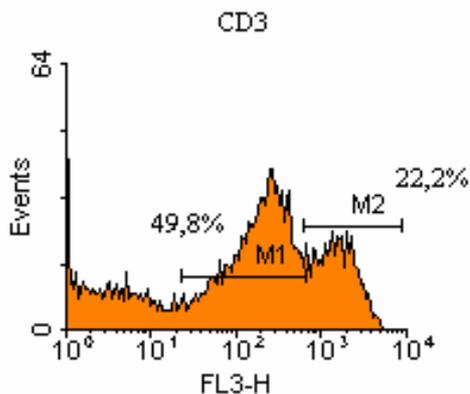
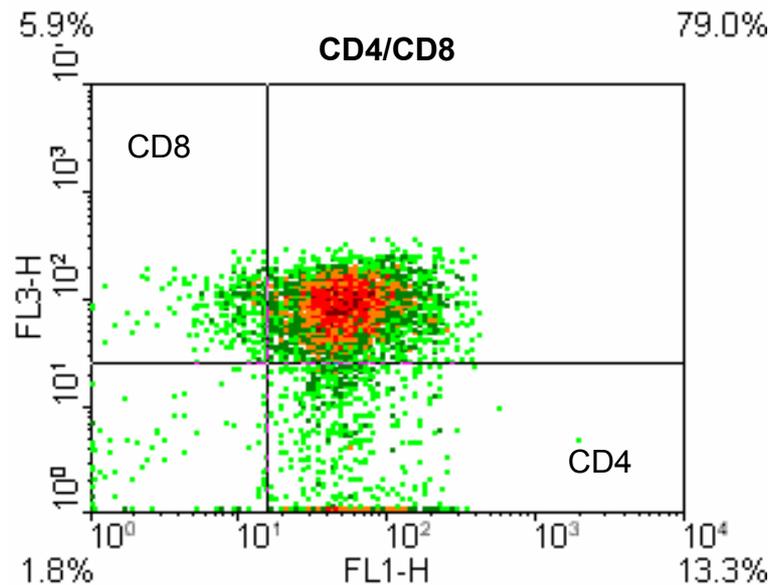
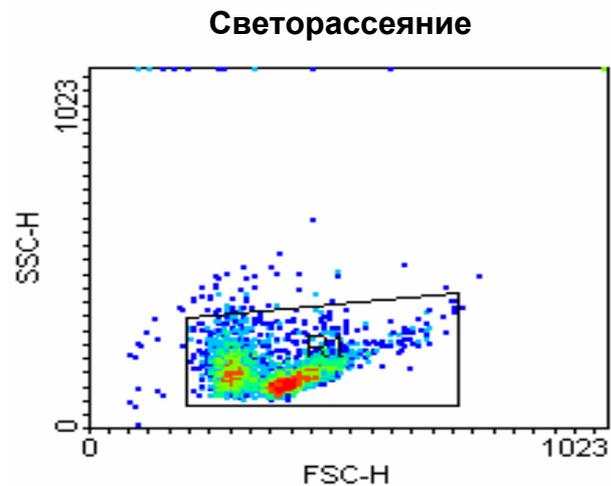
Перестройка  
гена  $V\alpha$

Положит. и отрицат.  
селекцич

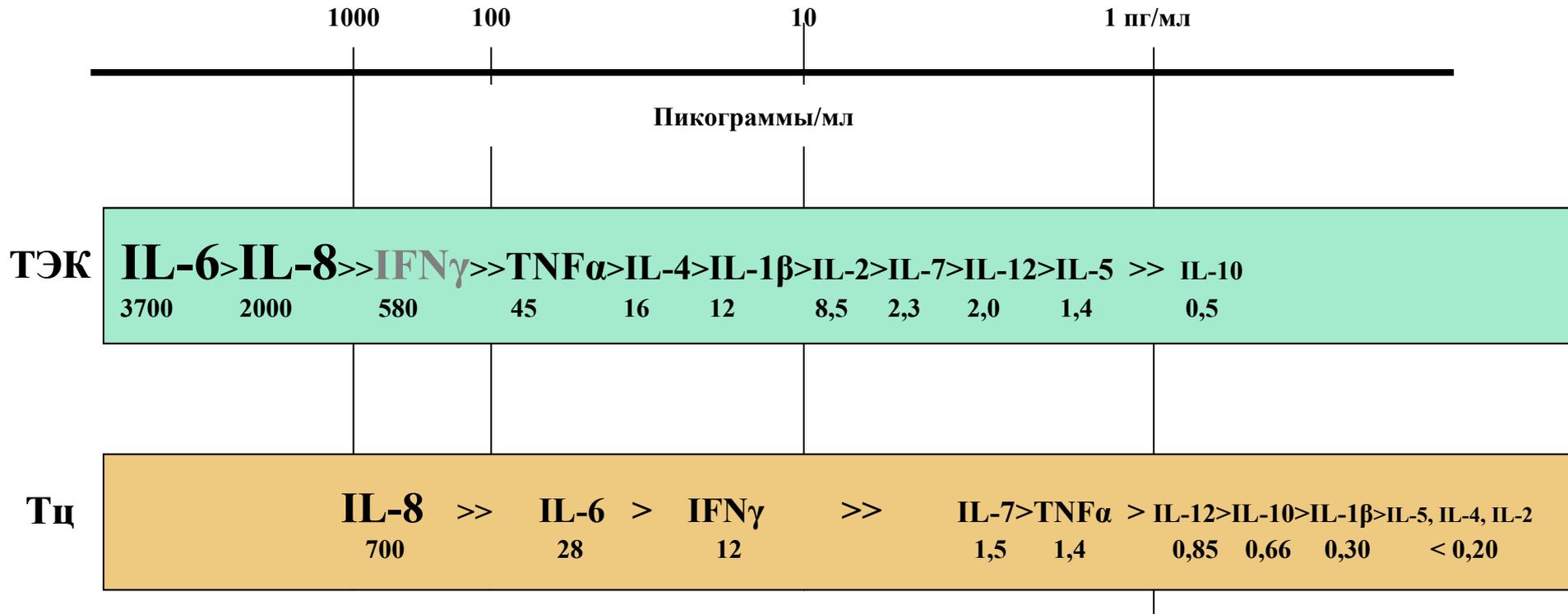
# СУБПОПУЛЯЦИИ Т-КЛЕТОК, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ В ТИМУСЕ

1. $\gamma\delta$ Т-клетки	1%	Развиваются в эмбриональном тимусе и в регенерирующем тимусе взрослых. Селекция в тимусе отсутствует.
2. $CD4^+ \alpha\beta$ Th	8-10%	Основные субпопуляции, развивающиеся в тимусе взрослых.
3. $CD8^+ \alpha\beta$ CTL	5-7%	Подвергаются селекции в тимусе при участии эпителиальных и дендритных клеток.
4. $CD4^+CD25^+$ Treg	2-4%	
5. $\alpha\beta$ NKT-клетки	2-3%	Подвергаются селекции при участии кортикальных тимоцитов

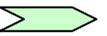
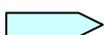
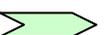
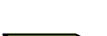
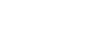
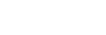
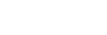
# ЦИТОФЛУОРОМТЕРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИМОЦИТОВ



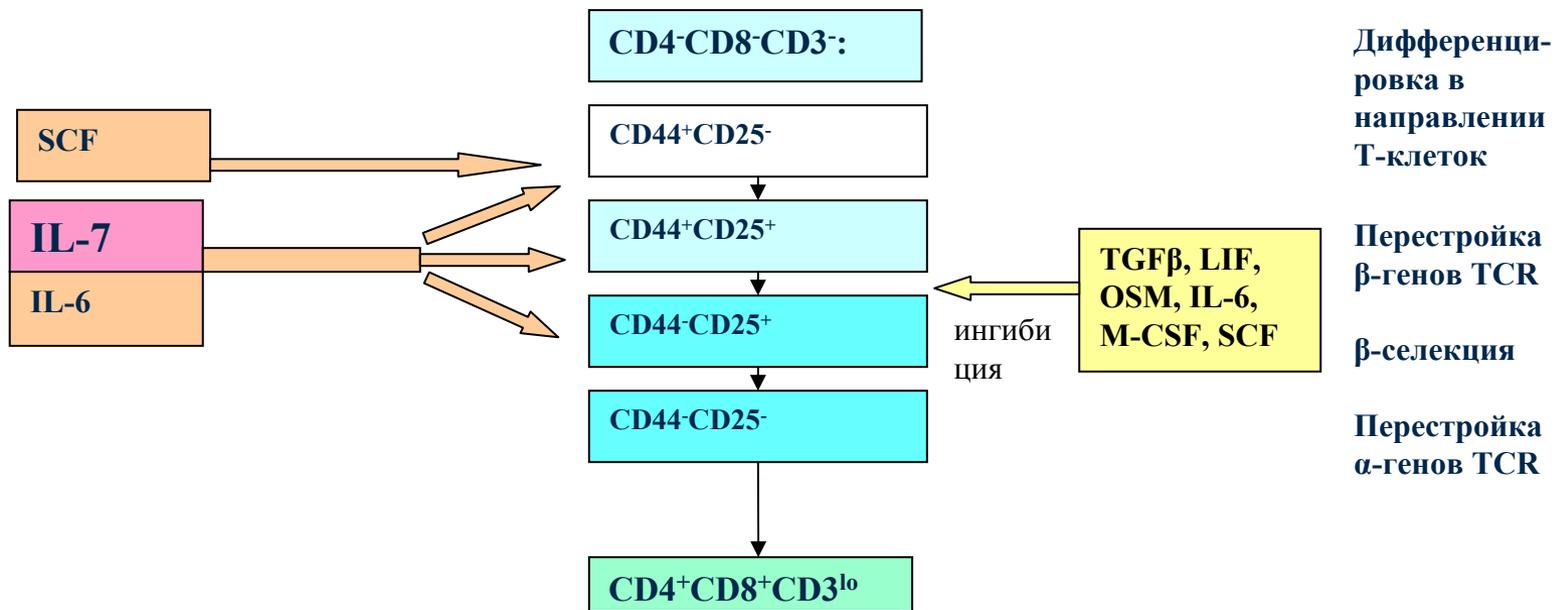
# ШКАЛА ЦИТОКИНОВ ПО УРОВНЮ ИХ СЕКРЕЦИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ И ЛИМФОИДНЫМИ КЛЕТКАМИ ТИМУСА



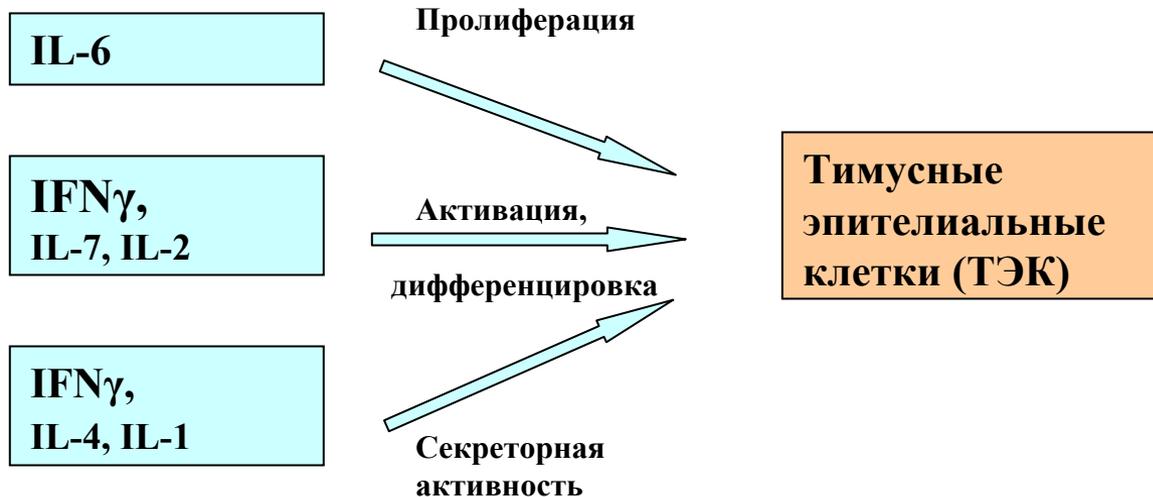
# ВЫРАБОТКА И РЕЦЕПЦИЯ ЦИТОКИНОВ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ И ЛИМФОИДНЫМИ КЛЕТКАМИ ТИМУСА

Цитокины:	ТЭК		Тимоциты	
	Выработка	Рецепция	Выработка	Рецепция
IL-6				
IL-8				
TNF $\alpha$				
IL-1 $\beta$				
IL-12				
GM-CSF				
IFN $\alpha$				
IFN $\gamma$				
IL-4				
IL-2				
IL-7				

# ЦИТОКИНОВЫЙ КОНТРОЛЬ РАННЕГО ЭТАПА РАЗВИТИЯ ТИМОЦИТОВ



# ЦИТОКИНОВЫЙ КОНТРОЛЬ РАЗВИТИЯ И АКТИВНОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ТИМУСА





# ОСНОВНЫЕ ГОРМОНЫ ТИМУСА

**Тимулин  
(Thymulin)**

**AcEAKSQGGSD**

9 остатков, м.м. 847 Д. Активность  
проявляется при условии связывания  $Zn^{++}$ .  
Содержание в циркуляции - пикограммы в мл.

**$\alpha_1$ -Тимозин  
( $\alpha_1$ -Thymosin)**

**AcSDAAVDTSSSEINNKDZKEKKEVVEEAEN**

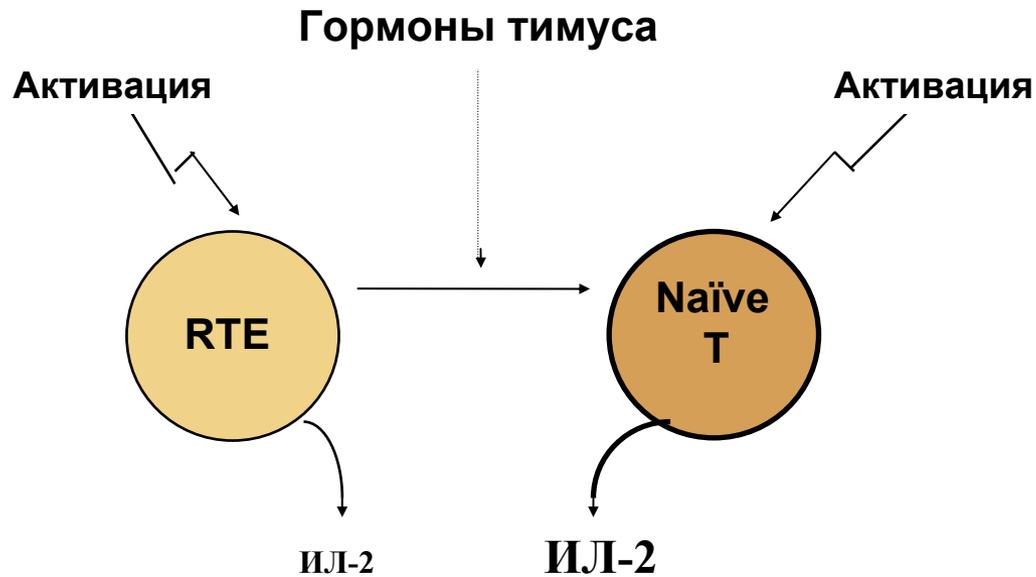
28 остатков, м.м. 3108 Д. N-концевой  
фрагмент протимозина  $\alpha$  (113 остатков, 12,5 кД).  
Содержание в циркуляции - нанogramмы в мл.

**Тимопоэтин  
(Thymopoietin)**

**AcSEFZEDPSVZTKEKZKSEZVANNTZPA  
GEGRRKDVYVYVEZYZQHZTAVKR**

49 остатков, м.м. 5562 Д. Активность  
полностью воспроизводится пентапептидом  
**RKDVY** (Тимопентином)

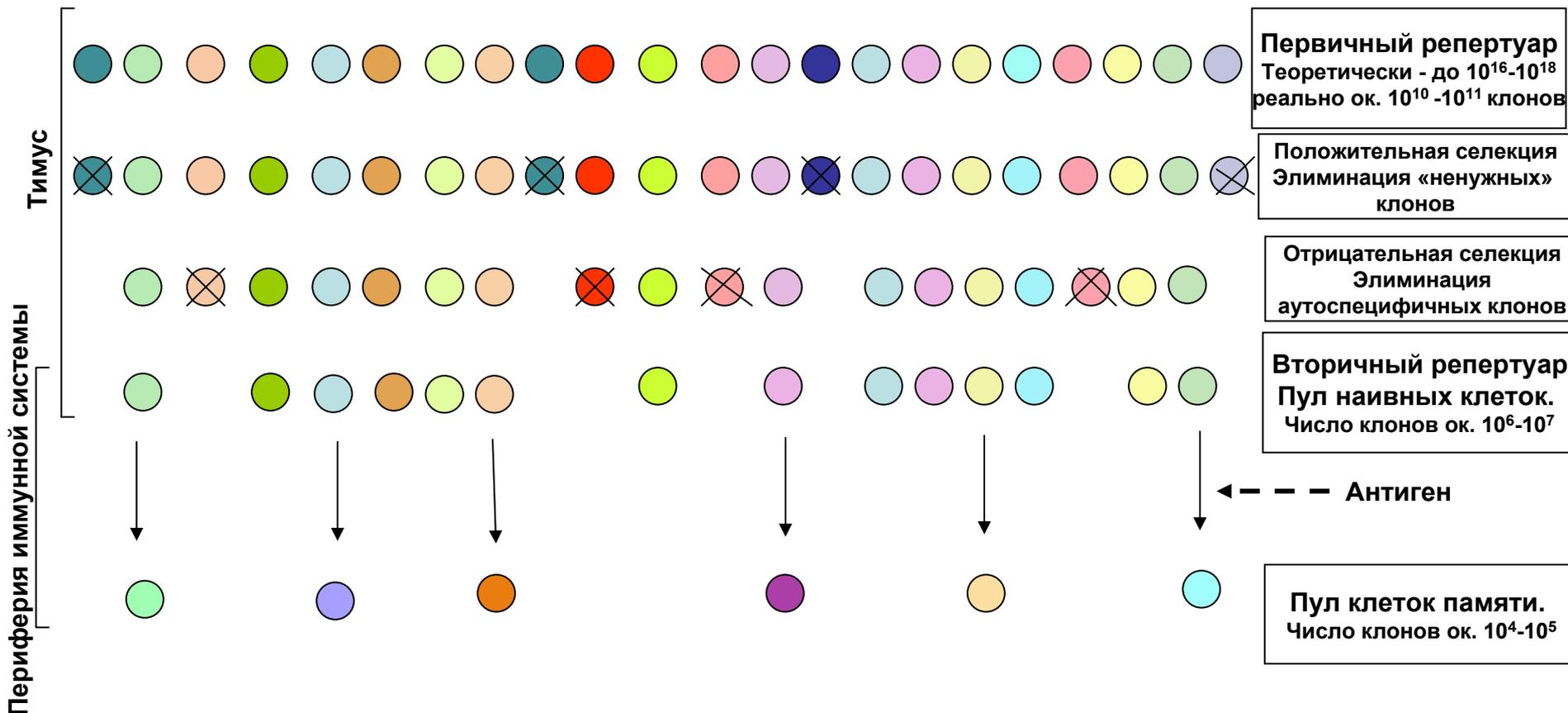
# «ДОЗРЕВАНИЕ» Т-КЛЕТОК ПОД ВЛИЯНИЕМ ГОРОМНОВ ТИМУСА



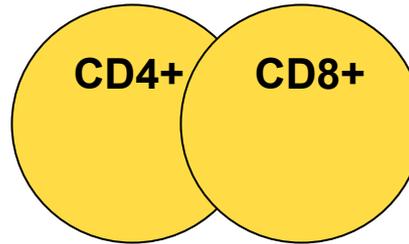
# **ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ**

- **1. ЧИСЛЕННОСТЬ Т-КЛЕТОК.**
- **2. АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЙ РЕПЕРТУАР Т-КЛЕТОК**
- **3. СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦИИ Т-КЛЕТОК (СУБПОПУЛЯЦИИ)**

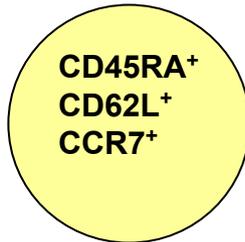
# СТАДИИ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩЕГО РЕПЕРТУАРА Т-ЛИМФОЦИТОВ



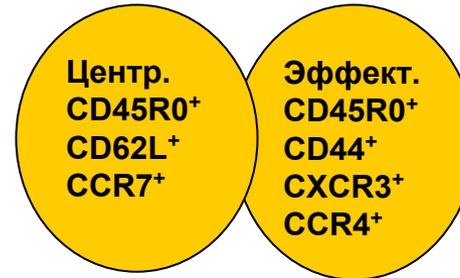
# РАЗНОВИДНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ «ОПЫТА» РЕАГИРОВАНИЯ НА АНТИГЕННЫ



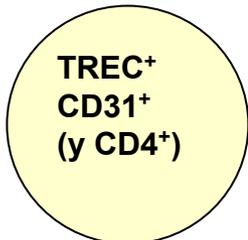
Наивные Т-клетки



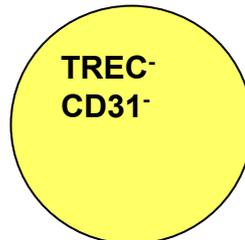
Т-клетки памяти



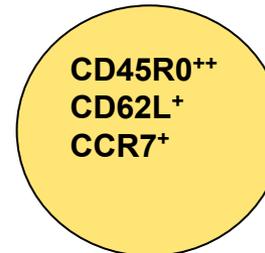
Недавние эмигранты из тимуса (RTE)



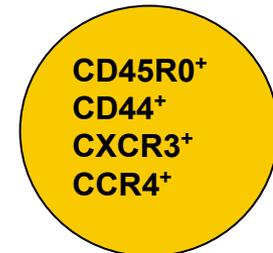
«Центральные» наивные Т-клетки



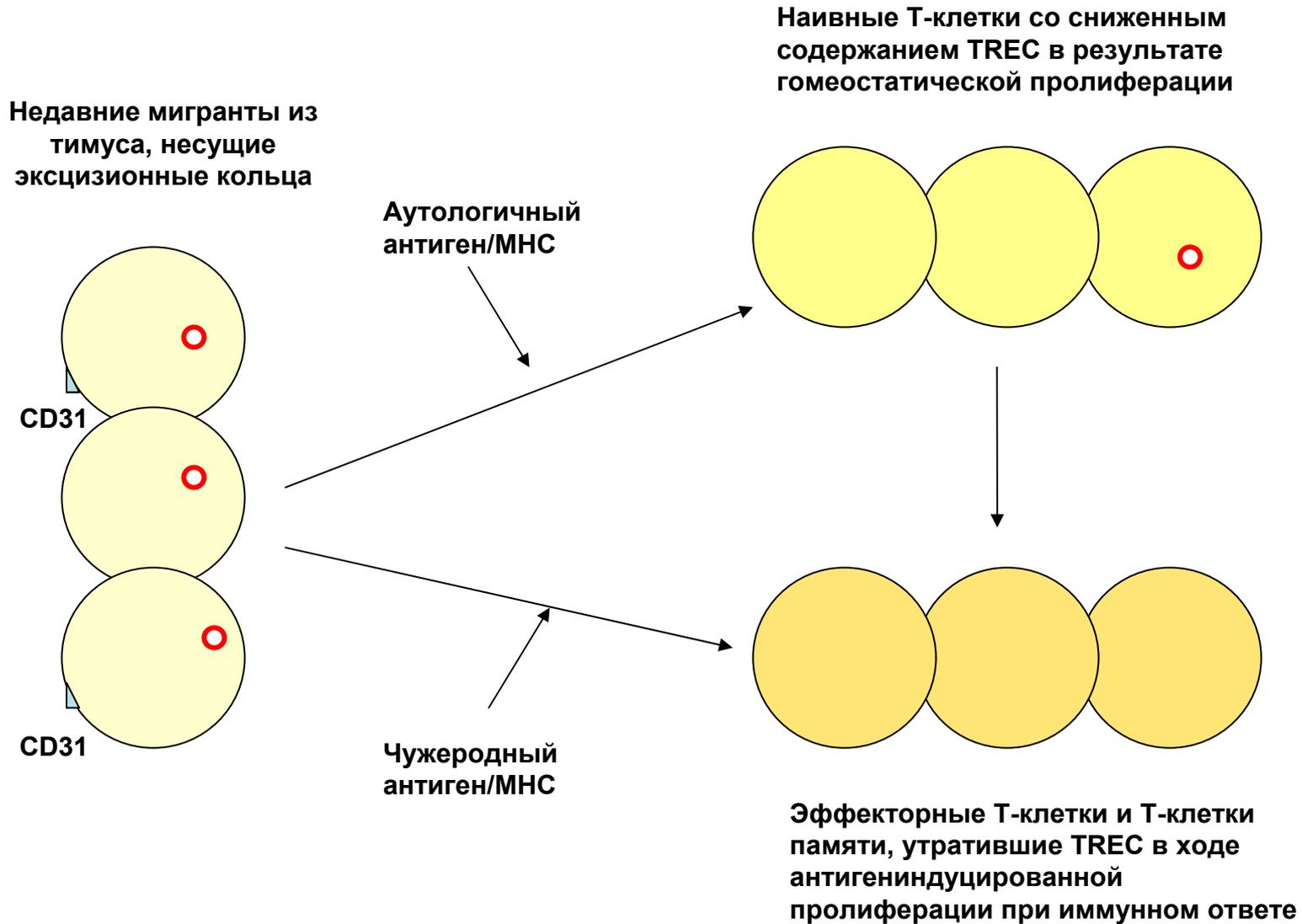
Центральные Т-клетки памяти



Эффекторные Т-клетки памяти



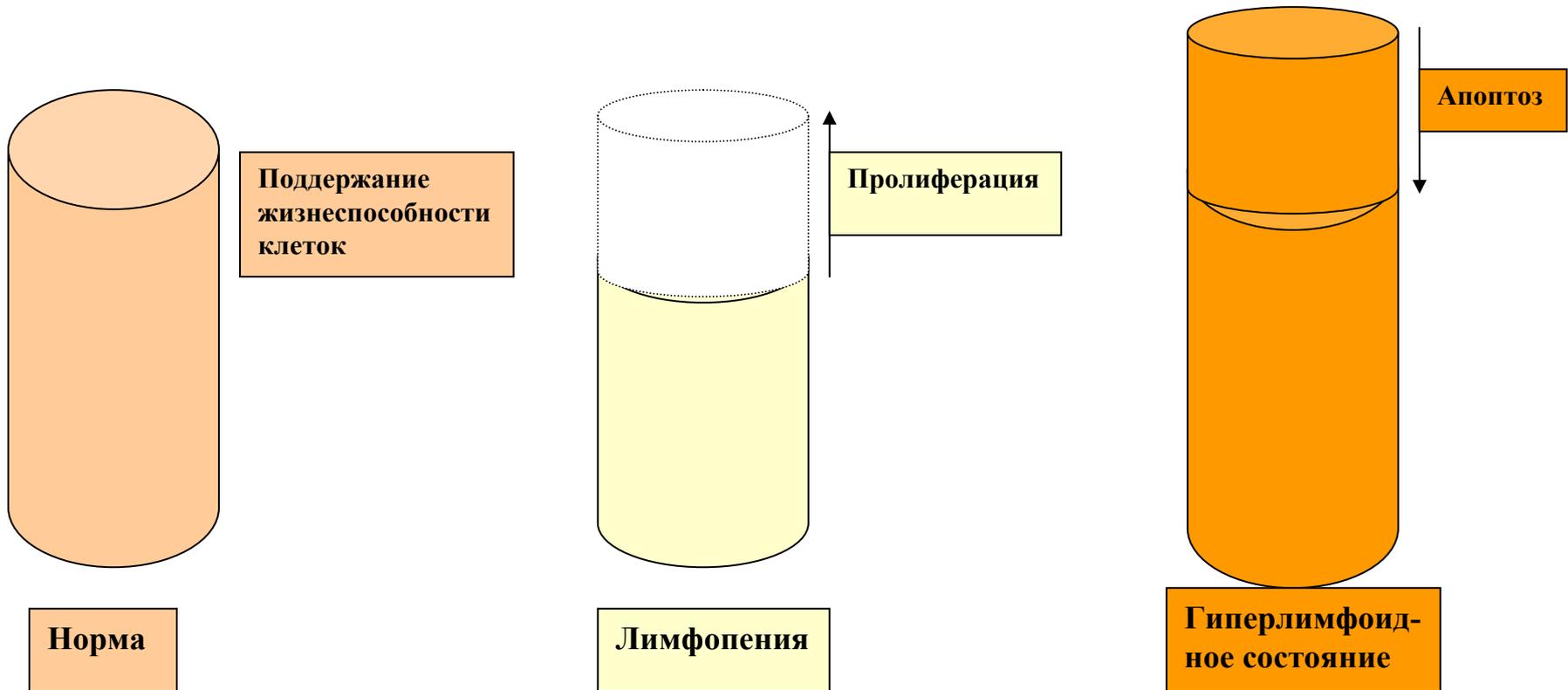
# УТРАТА Т-КЛЕТКАМИ ЭКСЦИЗИОННЫХ КОЛЕЦ В ПРОЦЕССЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ



# ОБЪЕКТЫ АВТОНОМНОЙ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ ПУЛЕ Т-КЛЕТОК

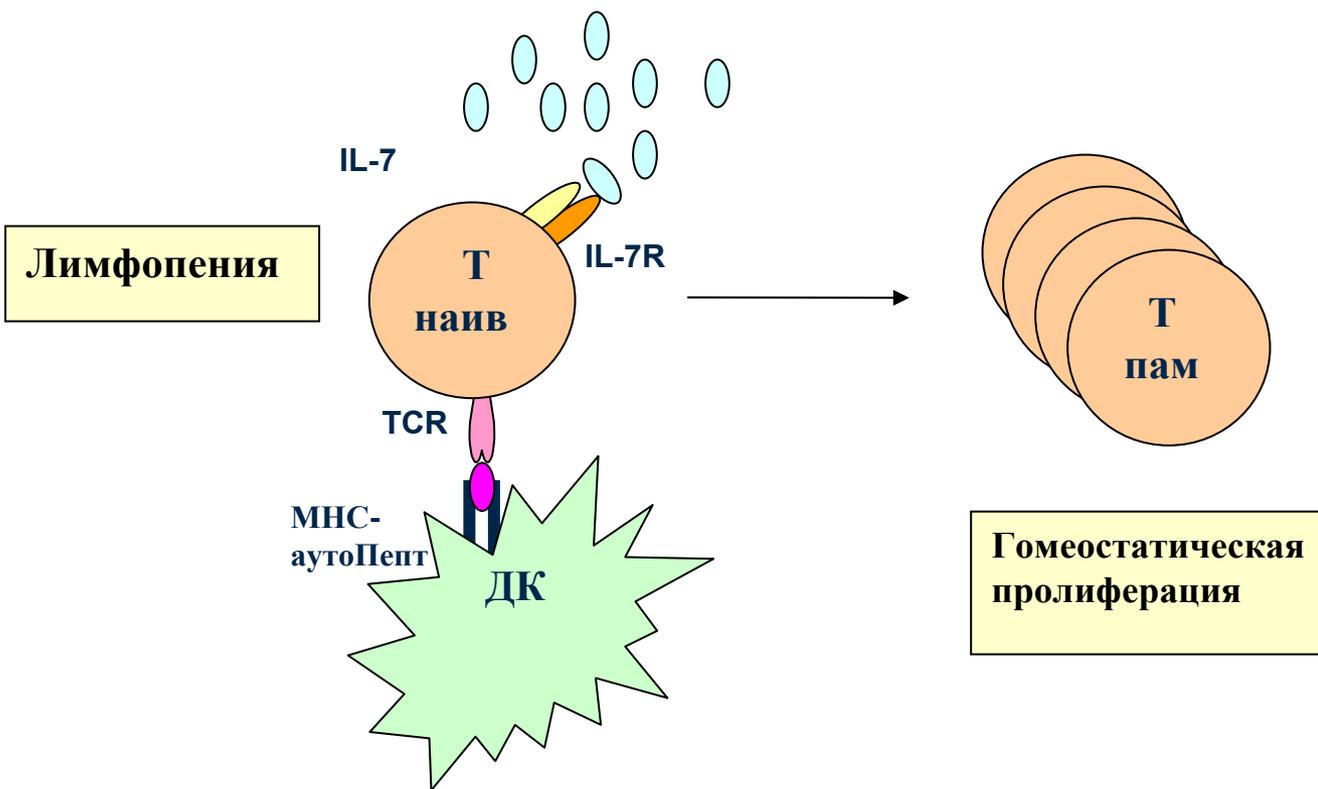


# ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЧИСЛЕННОСТИ КЛЕТОК В СУБПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОЦИТОВ

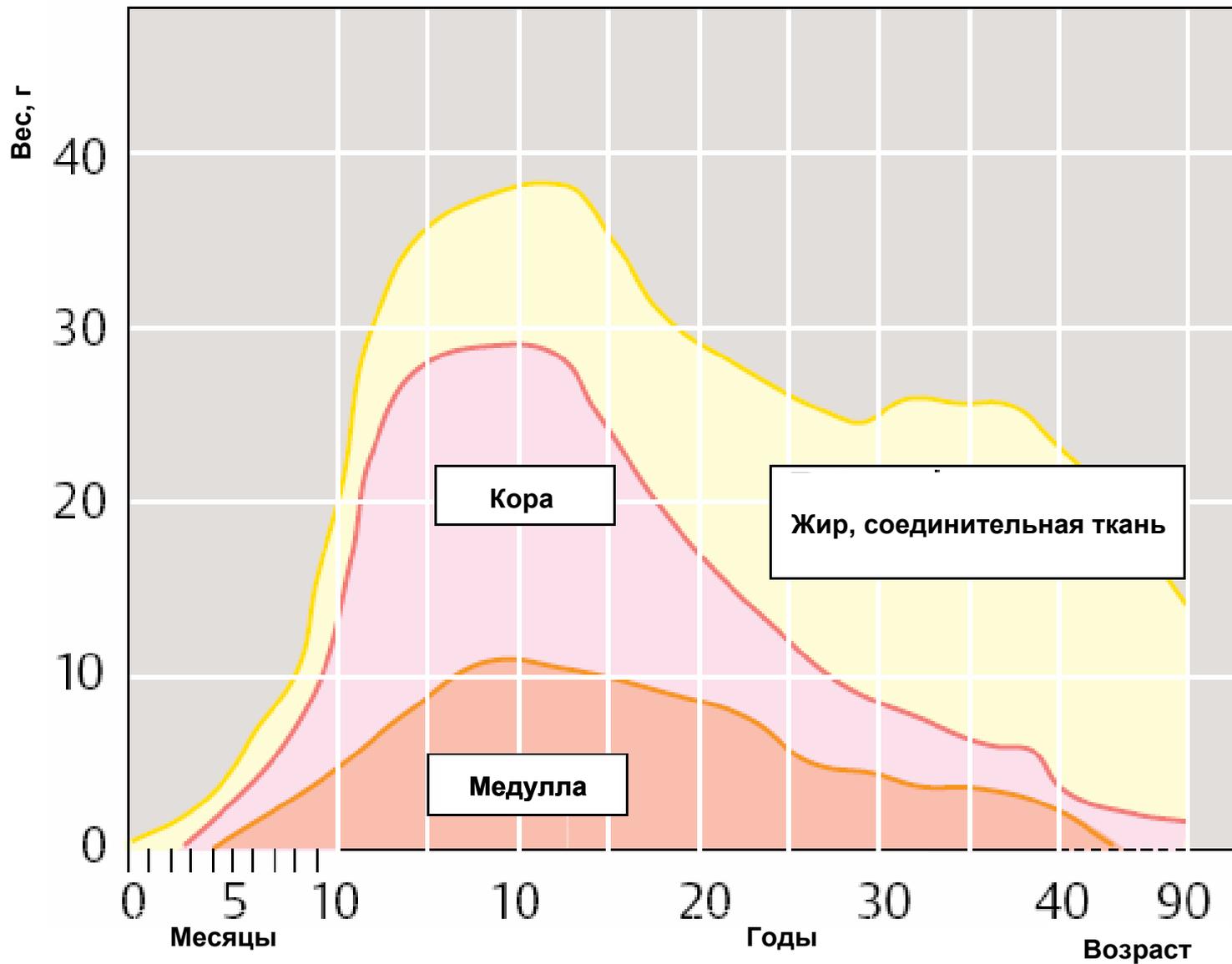


# ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ НАИВНЫХ Т-КЛЕТОК

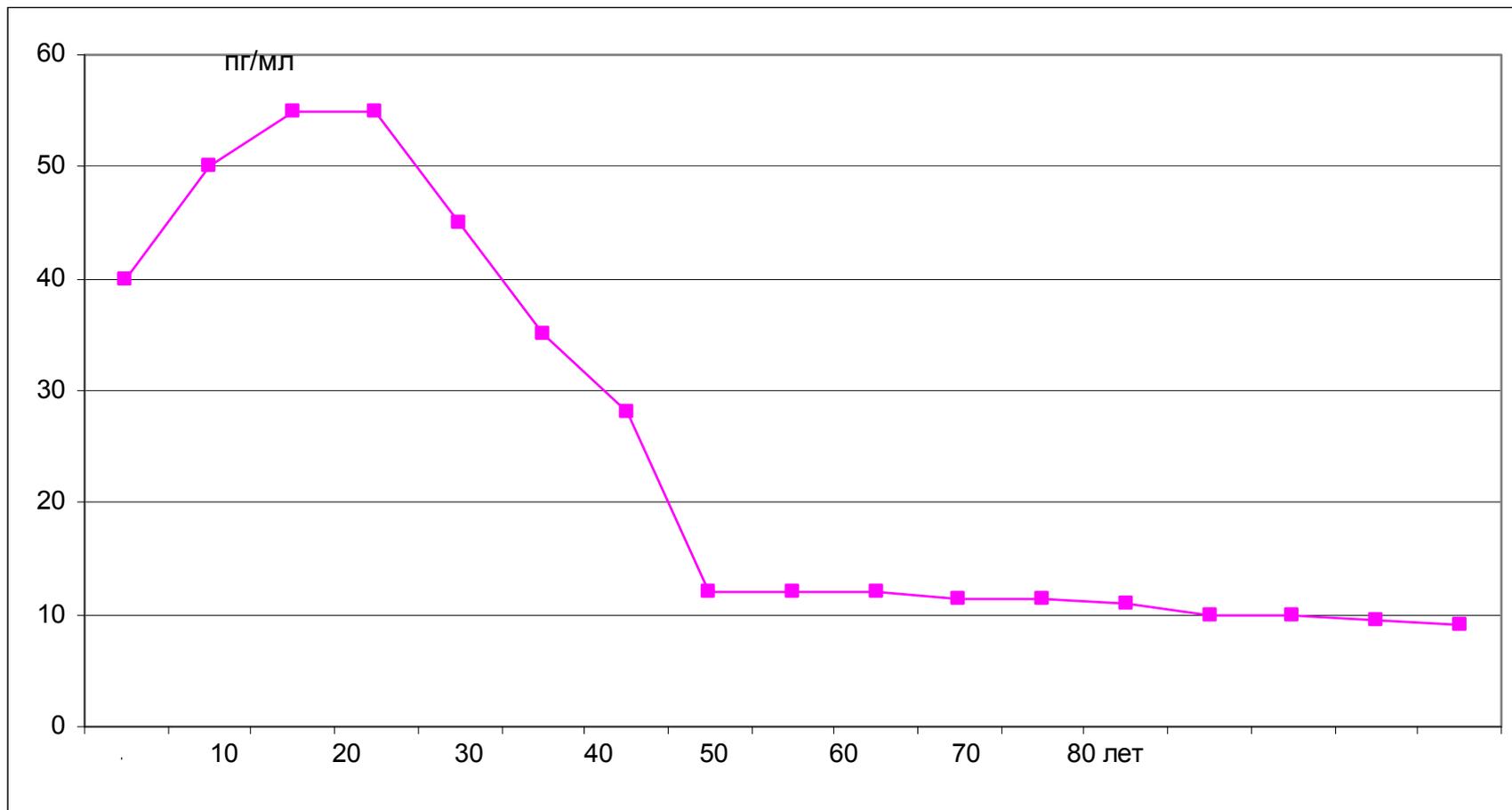
Действие факторов выживания в условиях лимфопении



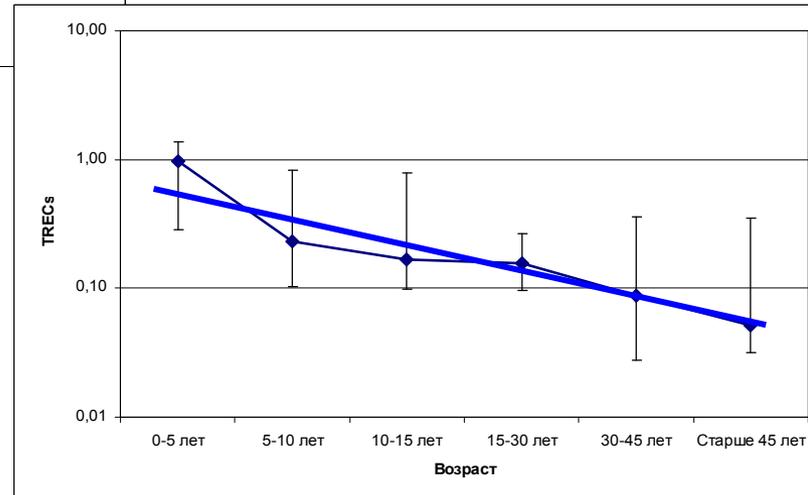
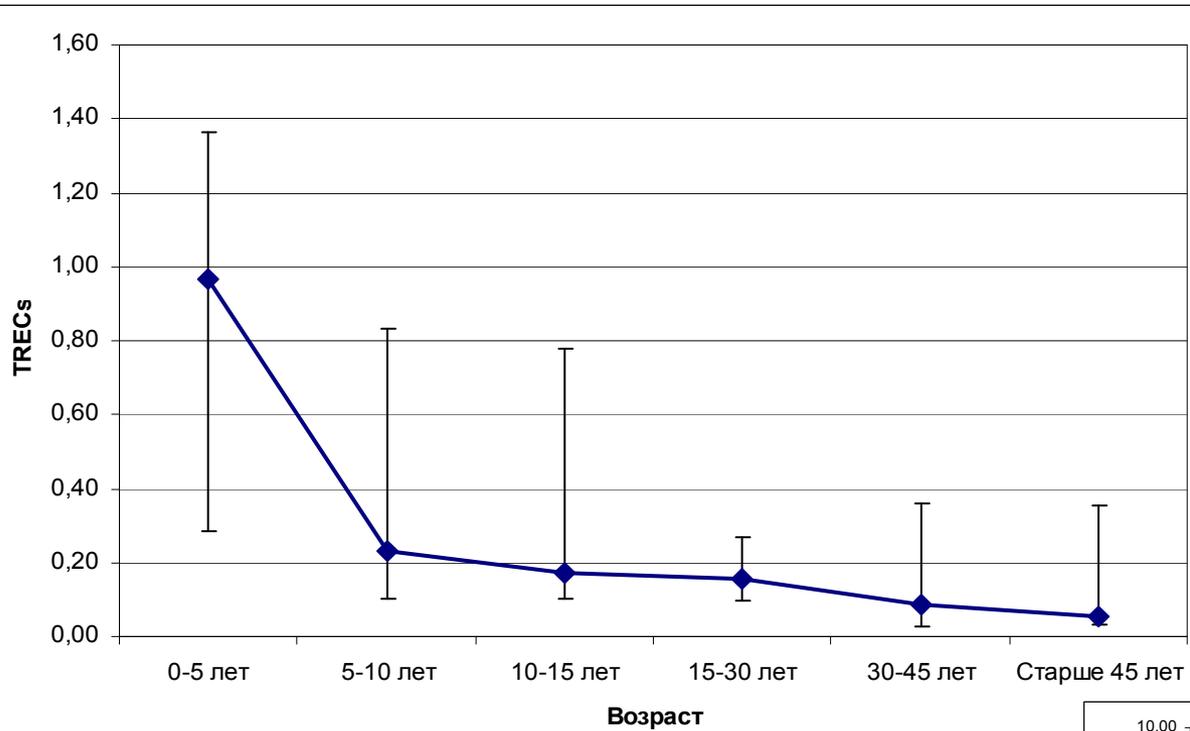
# ВОЗРАСТНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА



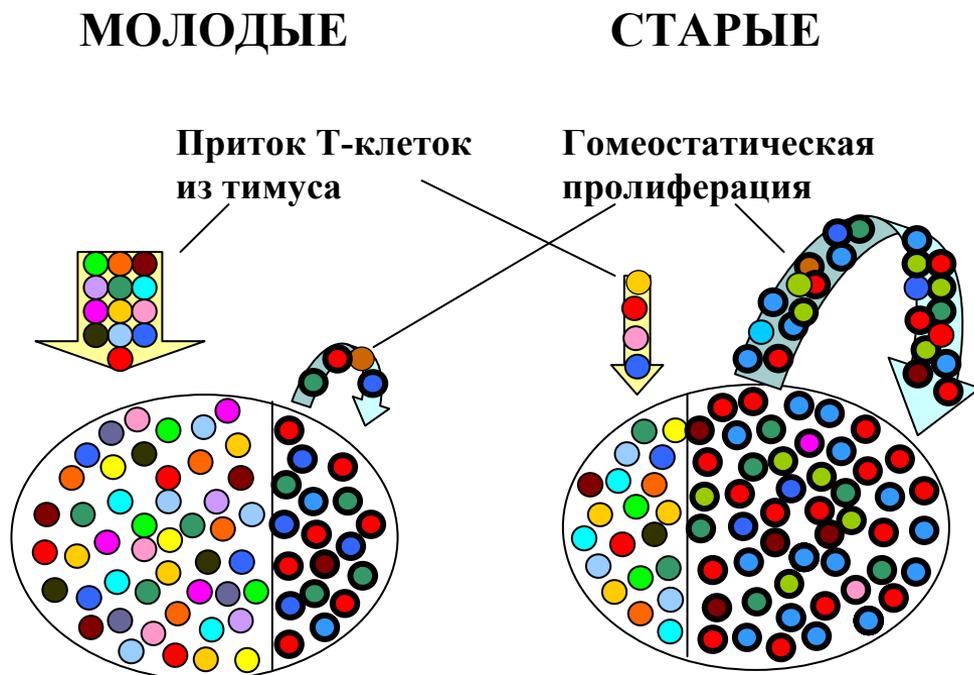
# ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ТИМУЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА



# ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА Т-КЛЕТОК, НЕСУЩИХ ЭКСЦИЗИОННЫЕ КОЛЬЦА (TREC), У ЧЕЛОВЕКА



# ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ И ИСТОЧНИКИ ЕЕ ПОПОЛНЕНИЯ



○ Наивные Т-клетки

● Т-клетки памяти

Окраска кружков символизирует разнообразие клонов Т-клеток

# НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ТИМУСА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ

**Тимус удаляют:**

- при опухолях (тимомах и лимфомах тимуса);
- при миастении гравис;
- частично – при операциях на сердце.

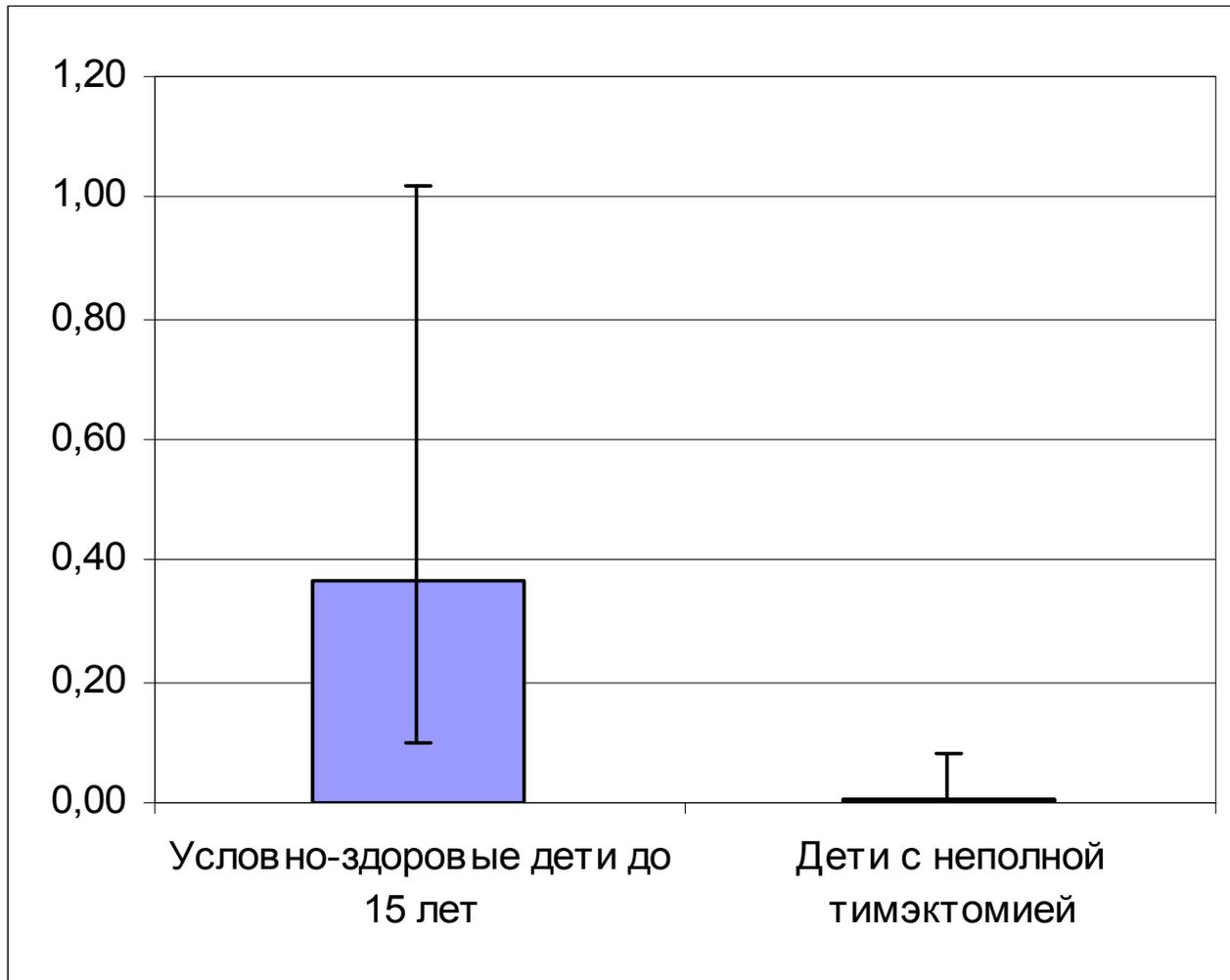
**Функция тимуса снижается:**

- с возрастом;
- при стрессе и лечебном применении глюкокортикоидов и половых гормонов;
- при лечении цитотоксическими химиопрепаратами;
- при действии различных излучений, особенно ионизирующих;
- при хронических воспалительных процессах;
- при беременности;
- при заболеваниях, сопровождающихся метаболическими и гормональными нарушениями.

**Последствия тимэктомии и выраженной гипофункции тимуса:**

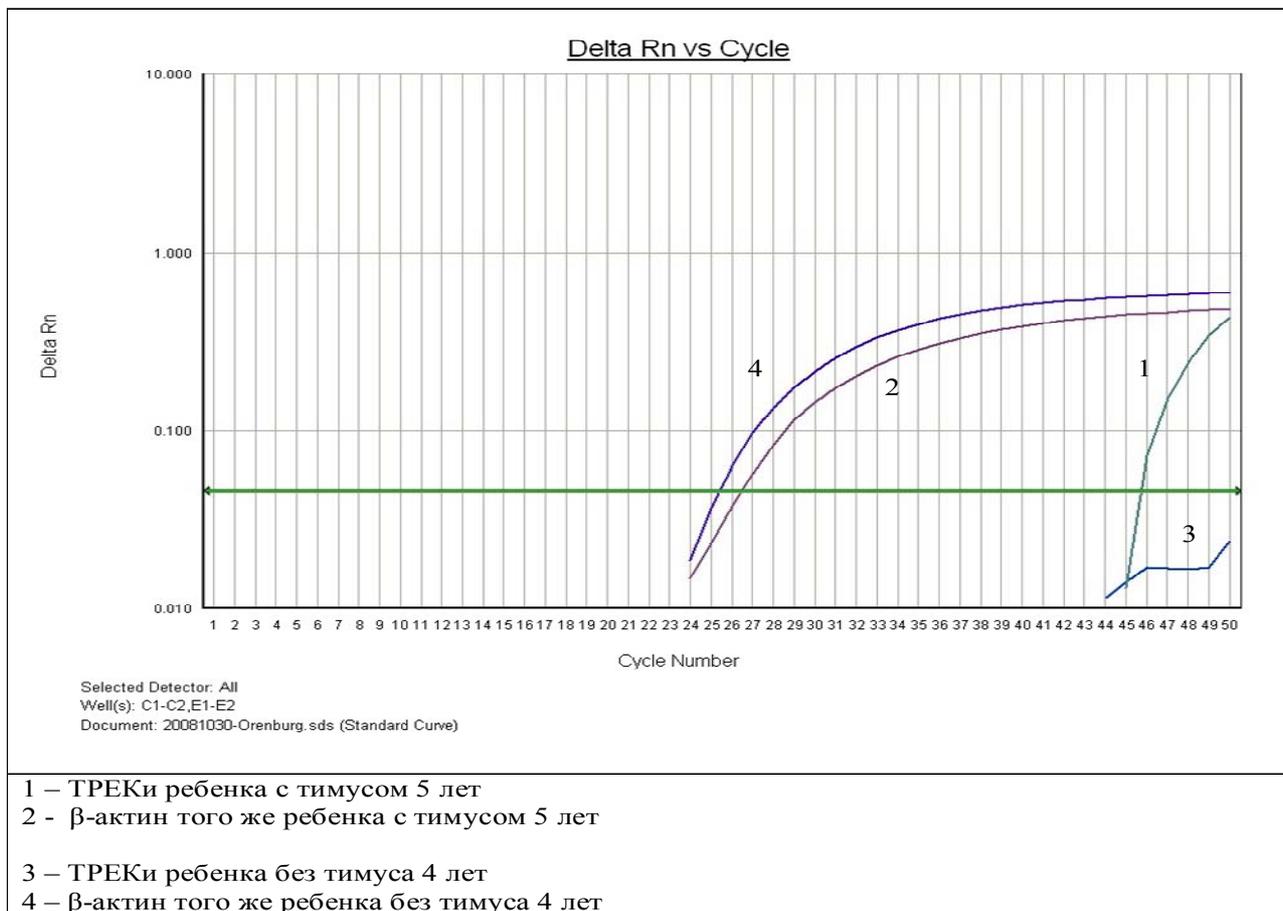
- снижение резистентности к патогенам;
- повышение частоты развития аутоиммунных заболеваний.

# СОДЕРЖАНИЕ ТРЕК У ДЕТЕЙ С ЧАСТИЧНОЙ ТИМЭКТОМИЕЙ



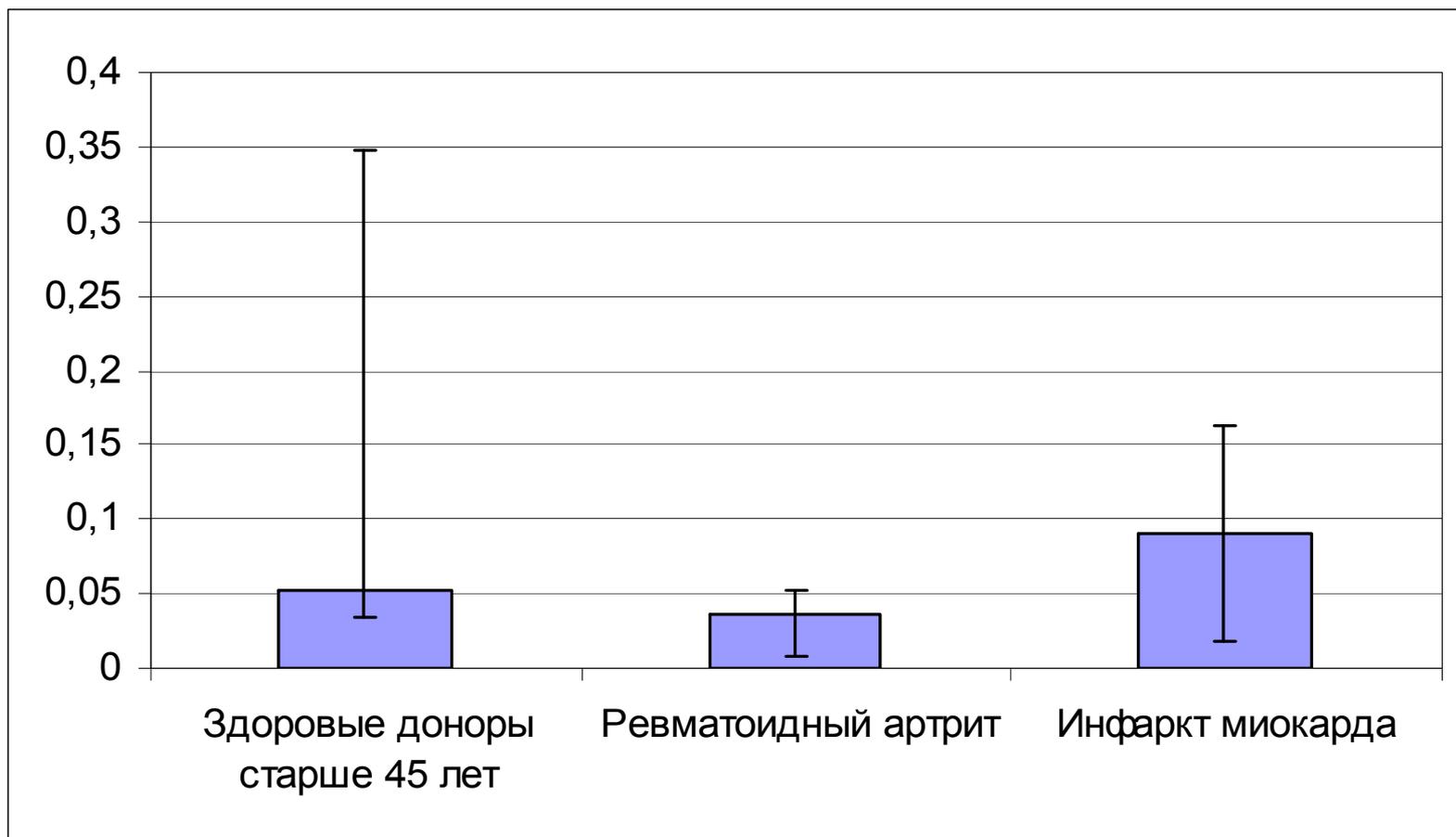
# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРЕС В Т-КЛЕТКАХ КРОВИ ДЕТЕЙ - ЗДОРОВОГО И ПОСЛЕ ТИМЭКТОМИИ

Выявление TRECs методом ПЦР в режиме «реального времени»



На рисунках представлены кривые накопления продуктов амплификации TRECs и нормировочного гена β-актина.

# СОДЕРЖАНИЕ ТРЕК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СРАВНЕНИИ СО ЗДОРОВЫМИ ДОНОРАМИ



# ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ («ОМОЛОЖЕНИЮ»)ТИМУСА

- **I. Подсадка тимуса или эпителиальных клеток тимуса.**
- **II. Лекарственная терапия:**
  - **1. Цитокины, антицитокины – IL-7, KGF, ингибиторы LIF, OSM, IL-6, M-CSF.**
  - **2. Гормоны тимуса – тимулин, тимопентин,  $\alpha$ 1-тимозин.**
  - **3. Соли цинка.**
  - **4. Ингибиторы половых гормонов – релизинг фактор лютеинизирующего гормона (LHRH)**
  - **5. Гормон роста, пролактин, инсулиноподобный ростовой фактор-1.**