

Статья поступила в редакцию 8.03.2022 г.

Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Зинчук С.Ф., Климанова А.Е., Строева В.П., Черных Н.С.  
Кемеровский государственный медицинский университет,  
г. Кемерово, Россия

# 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

Литературный обзор включает данные о взаимодействии тимуса с нейроэндокринной системой, о гормональных и морфологических взаимосвязях тимуса с соматотропным гормоном и инсулиноподобным фактором роста (ИФР), влиянии гормона роста (ГР) на возрастную инволюцию тимуса. Представлены результаты экспериментальных исследований и противоречивые данные о влиянии соматотропной оси (рецептор-ГР/ГР/ИФР-1) на тимопоэз, гомеостаз тимоцитов и периферических Т-клеток.

**Ключевые слова:** соматотропный гормон; гормон роста; тимус; инволюция; инсулиноподобный фактор роста; ИФР-1; тимопоэз

Minyaylova N.N., Rovda Yu.I., Zinchuk S.F., Klimanova A.E., Stroeve V.P., Chernykh N.S.  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

## THE THYMUS GLAND (THYMUS) ASPECTS IN CHILDREN (PART V). HORMONAL AND MORPHOLOGICAL INTERACTION OF THE THYMUS WITH THE NEUROENDOCRINE SYSTEM AND IN PARTICULAR WITH SOMATOTROPIC HORMONE AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR

The literature review includes data on the interaction of the thymus with the neuroendocrine system, hormonal and morphological relations between the thymus, somatotrophic hormone and insulin-like growth factor (IGF), the effect of growth hormone (GH) to age-related thymus involution. The results of experimental studies and contradictory data to the effect of the somatotrophic axis (receptor-GR/GR/IGF-1) on thymopoiesis, homeostasis of thymocytes and peripheral T cells are presented.

**Key words:** somatotrophic hormone; growth hormone; thymus; involution; insulin-like growth factor; IGF-1; thymopoiesis

На современном этапе, в условиях новой инфекции COVID-19, в клинической практике вновь становятся приоритетными аспекты, связанные с иммуногенезом и управлением иммунитета, его взаимосвязями с другими системами.

## ТИМУС КАК ПОСРЕДНИК МЕЖДУ ИММУННОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМАМИ

Наиболее важным аспектом (направлением) «контроля» иммуногенеза является его эндокринная регуляция обусловленная взаимодействием тимуса с нейроэндокринной системой [1, 2]. И в последние десятилетия тимус рассматривают как звено, кооперирующее функции иммунной и эндокринной систем [1, 3-7]. В 90-е годы прошлого столетия в ряде исследований было показано, что в результате сложных внутренних структур-

но-функциональных взаимосвязей тимус играет важнейшую роль в гормональном равновесии, действуя синхронно с гипофизарно-надпочечниковым комплексом на иммуногенез и лимфопоэз. При этом тимус является обязательной точкой пересечения для взаимодействия этих основных систем через межклеточные сигнальные процессы [1, 5, 7, 8]. На сегодня иммунную и эндокринную системы рассматривают как единый структурно-функциональный блок, а соматотропному гормону (СТГ) и другим гипофизарным гормонам отводят при этом роль регуляторных сигналов [10]. Предпосылками для изучения данного направления могут считаться исследования 30-х годов XX века, когда была обнаружена инволюция тимуса крысы после гипофизэктомии [11, 12]. В то же время, в других исследованиях при проведении гипофизэктомии у животных отмечали значительное увеличение тиму-

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-11-20

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.

са. Аналогичные изменения наблюдали у анэнцефалов [1].

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, нормальную функцию тимуса [1, 13].

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 [14].

В настоящее время известно, что тимоциты и первичные культуры эпителиальных клеток тимуса также могут производить и секретировать гормон роста [15-17]. Кроме того, нелимфоидные тимусные эпителиальные клетки (ТЭК) секретируют такие регуляторные пептиды, как соматотропин, гонадотропины, адrenокортикотропный гормон, тиреотропин, эндорфины и энкефалины, пролактин, что свидетельствует о том, что сама вилочковая железа выступает не только как иммунный орган, но и как эндокринный. И на современном этапе перечисленным гормонам и нейропептидам отводится ведущая роль в гомеостатической функции тимуса [5, 18]. Следует отметить, что в настоящее время к истинным гормонам тимуса относят:  $\alpha$ 1-тимозин (являющийся продуктом процессинга протимозина- $\alpha$ ), тимулин, тимопоэтины I и II, а также их активный пентопептидный фрагмент – тимопентин. Исторически тимулин (или тимусный гуморальный фактор) является первым тимусным гормоном, который был обнаружен в сыворотке крови, он связан с белком-носителем. Кроме того, в крови присутствует белок-ингибитор тимулина. В результате ряда экспериментов было доказано, что тимус является единственным источником тимулина, который полностью исчезает из крови при проведении тимэктомии [3, 4].

При этом основные специфические гормоны тимуса выполняют не только внутренние функции (собственное использование тимусом), но и внешние. А именно, тимопоэтин усиливает экспрессию проопиомеланокортина, секрецию СТГ (как продукт процессинга), а тимулин стимулирует выработку СТГ и пролактина [3]. В свою очередь, пролактин способствует выживанию и пролиферации ранних предшественников Т-клеток. Так, клетки тимуса пожилых крыс-реципиентов (имеющих исходно признаки инволюции тимуса) при пересадке клеток аденомы гипофиза, секретирующих ГР и пролактин, оказались восстановленными [19, 20].

Помимо того, что тимус служит активным гормональным источником, он является и мишенью или

«плацдармом» для действия/влияния других гормонов. В тимусе обнаружены клетки-мишени почти для всех известных гормонов и нейропептидов, в т.ч. и для СТГ. Так, эксперименты по изучению тимотропного влияния ГР показали наличие атрофии тимуса у соматотропин-дефицитных мышей, и подобный же эффект наблюдался после лечения мышей с интактным гипофизом ГР-антисывороткой [14].

Вопрос о том, что снижение продукции ГР связано с инволюцией тимуса находит свое отражение и в других источниках [11, 12, 14, 20]. Приводятся доказательства того, что трансгенные мыши со сверхэкспрессией ГР, а также мыши и взрослые люди, получавшие рекомбинантные формы гормона, имеют увеличенный тимус. Гормон роста может также модулировать микросреду тимуса за счет увеличения секреции цитокинов, хемокинов и тимулина, модулируя при этом адгезию и миграцию тимоцитов [7, 14, 15].

Известно, что основные гормоны вилочковой железы (тимулин, тимозин, тимопоэтин) стимулируют созревание тимусзависимых лимфоцитов, осуществляющих главные функции иммунной системы – это обеспечение противовирусного и противоопухолевого иммунитета, а также отторжение чужеродных тканей и органов при их пересадке [1, 4]. При этом циркадные ритмы, свойственные тимулину, совпадают с циркадными ритмами гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси. В свою очередь, функциональное состояние надпочечников зависит и от активности тимуса. Так, тимэктомия сопряжена со стойким снижением уровня кортизола (в крови, моче) и 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 [1]. Ранее отмечалось, и 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 [13, 14]. Его стимулирующее влияние сказывается на тимусе, селезенке, Т- и В-лимфоцитах, а экспрессия высокоаффинных рецепторов для гормона роста отмечена на клетках костного мозга, тимуса, спленоцитах, периферических лимфоцитах и макрофагах. В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что гормон роста участвует в модуляции фагоцитарного звена иммунитета, которое является важным участком неспецифической резистентности и ранних процессов клеточного специфического иммунного ответа [13].

### ВЛИЯНИЕ СТГ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ТИМУСА

Не только тимоциты и ТЭК, но и клетки микроокружения тимуса (ретiculoэндотелиальные, туч-

ные, дендритные, макрофаги, клетки APUD-серии) [21] постоянно продуцируют характерные для гипофиза гормоны. Это, прежде всего, гормон роста и пролактин, а также окситоцин, вазопрессин [20]. В свою очередь, гормоны, продуцируемые эндокринными железами, прежде всего гипофизом и надпочечниками (включая СТГ и глюкокортикоиды), также вовлечены в тимическое микроокружение [20]. Так, СТГ регулирует тимическое микроокружение, повышая секрецию и высвобождение цитокинов (прежде всего, интерлейкина-1 и интерлейкина-6) [22], хемокинов и тимулина [4, 20, 23-26], а также выработку белков внеклеточного матрикса [27]; увеличивает отложение (депонирование) белков, способствующих миграции клеток, таких как ламинины и стромальный клеточный фактор-1. В эксперименте миграция тимоцитов, полученных от трансгенной по гормону роста мыши или от мыши, в тимус которой был инъецирован этот гормон, усиливается в сторону источников стромального клеточного фактора-1 и ламининов [20]. Полученные данные наводят на мысль, что гормон роста индуцирует изменения репертуара Т-клеток тимуса и периферических лимфоидных органов, но окончательных экспериментальных данных, подтверждающих данное суждение, пока не представлено [1, 14, 15, 20].

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 гормональной инъекции [5]. Напротив, у пациентов с акромегалией («Акромегалия, код МКБ E22.0 — это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма») были обнаружены повышенные уровни тимулина в сыворотке крови [20, 28]. В литературе описан случай, когда пациент с акромегалией и высоким уровнем ГР и ИФР-1 обладал гиперплазией тимуса, что было диагностировано при рентгеноскопии и компьютерной томографии [20].

Получены данные, что СТГ усиливает пролиферацию тимоцитов и ТЭК, миграцию последних через экстрацеллюлярный матрикс, повышает проникновение предшественников Т-клеток в тимус, ускоряет поступление незрелых тимоцитов к клеткам-«нянькам» и выход из них (что обусловлено действием ИФР-1 и ИФР-2), регулирует экспорт из тимуса зрелых тимоцитов [6, 20, 22, 24, 26, 29, 30].

По данным Savino W. et al. (2015), при увеличении содержания в крови СТГ масса тимуса увели-

чивается, а при снижении уровня СТГ имеет место подавление клеточного и гуморального иммунитета [20]. В то же время, удаление тимуса в эксперименте способствует увеличению уровня соматотропного гормона [20]. В исследованиях Lins M.P. et al. (2016) было показано, что введение мышам антител против гормона роста вызывает атрофию тимуса, а имплантация секретирующих ГР клеток из аденомы гипофиза у старых крыс увеличивает размер тимуса. В свою очередь, в эксперименте у карликовых мышей с дефицитом ГР его введение увеличивает клеточность тимуса и пролиферацию Т-клеток [12]. При Т-клеточном иммунодефиците соматотропный гормон 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 [20]. Опубликованы данные о клиническом случае гиперплазии тимуса у пациента, диагностированной через три месяца после начала приема рекомбинантного гормона роста с целью лечения соматотропной недостаточности [31]. Данные тимотропные свойства ГР можно частично объяснить противодействием индуцированным стрессом иммуносупрессивным глюкокортикоидам [12].

Следовательно, гормоны гипофиза, прежде всего ГР и пролактин, действуют как модуляторы иммунной системы и, подобно глюкокортикоидам (ГК), считаются связанными со стрессом гормонами, оказывая противоположное ГК действие на жизнеспособность и пролиферацию клеток тимуса [32].

В настоящее время получены результаты о том, что у взрослых 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 кДа и 65 кДа. Предполагается, что образование изоформ СТГ является важным механизмом адаптации и/или защиты лимфоидных клеток от окислительного стресса [22]. По некоторым данным, ГР ослабляет воспаление и возрастное увеличение липотоксичности в тимусе [33].

Необходимо подчеркнуть, что многие эффекты (или реакции) гормона роста находятся под контролем инсулин-подобного фактора роста 1 (ИФР-1), а также ИФР-2 [20]. В том числе и в тимусе значимый ряд эффектов ГР опосредуются через ИФР-1. Сами клетки тимуса способны продуцировать и выделять ИФР-1, а также и экспрессировать соответствующий рецептор. В частности предполагают, что влияние ГР на тимус опосредовано через ИФР-1, так как ингибируется антителами к ИФР-1 или к ИФР-1-рецептору [5, 17, 34]. Определено, что ось ГР/ИФР-1 может модулировать экспрессию цитокинов, хемокинов, молекул и рецепторов экстрацеллюлярного матрикса в тимусе, свойства адгезии и миграции тимоцитов и способствует их выходу. По данным Mendes-da-Cruz D.A.

et al. (2018), эффекты ГР могут регулироваться ИФР-1, который, в свою очередь, может связывать IGF-R и рецептор инсулина [14].

В эксперименте линии мышинных ТЭК, обработанные ГР или ИФР-1, демонстрируют усиление продукции молекул экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ), таких как коллаген IV типа, фибронектин и ламинин, помимо экспрессии интегринов VLA-5 (интегрин  $\alpha$ -5 и  $\beta$ -1, рецептор фибронектина) и VLA-6 (интегрин  $\alpha$ -6 и  $\beta$ -1, рецептор ламинина). В свою очередь, лечение гормоном роста увеличивало адгезию тимоцитов и ТЭК, явление, которое блокировалось антителами против ИФР-1 и рецептора ИФР-1. 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, может формировать репертуар Т-клеток [14].

В целом экспериментально выявлено, что усиление эффекта гормона роста в результате продукции тимулина, экспрессия элементов экстраклеточного матрикса и адгезия развивающихся тимоцитов к ТЭК – всё это может быть блокировано после обработки клеток антителами к ГР, к ИФР-1 или к рецептору ИФР-1 [20, 29].

Что касается ГР, продуцируемого клетками тимуса человека, то он способен стимулировать пролиферацию культивируемых тимоцитов [17]. Транскрипция ГР, а также ИФР-1, ИФР-2 и родственных им рецепторов, преимущественно происходит в ТЭК, но подобный процесс транскрипции ГР и ИФР-1-рецептора наблюдался и в Т-клетках тимуса, но на более низком уровне [35]. Также сообщалось, что экзогенный ГР способен стимулировать выработку тимулина и ИФР-1, а также пролиферацию ТЭК. Все эти результаты предполагают, что локально (непосредственно в тимусе) синтезированные ГР и ИФР-1 могут играть важную роль в качестве факторов роста тимоцитов и ТЭК [16, 36].

Выявлено, что тимоциты и ТЭК (корковые и мозговые) экспрессируют рецепторы для СТГ (обнаруженные и на макрофагах тимуса), а также пролактин, ИФР-1 и ИФР-2, которые играют роль в функционировании тимуса и дифференцировке Т-клеток. По данным Savino W. et al. (2015), экспрессия рецепторов гормона роста особенно выражена в незрелых тимоцитах как в эксперименте у мышей, так и у взрослых людей [20]. 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 влияние

на апоптоз тимоцитов, а именно, подавляют апоптоз, вызванный глюкокортикоидами.

Таким образом, результаты ряда исследований свидетельствуют о положительном влиянии оси соматотропов (прежде всего ГР и его проксимального медиатора ИФР-1) на тимопоэз. Введение ГР или ИФР-1 обладает тимотропным эффектом и обращает вспять инволюцию тимуса, усиливает тимопоэз у старых грызунов и ускоряет восстановление иммунитета у животных с иммунодефицитом [20, 39].

В то же время, данные результатов исследований Bodart G. et al. (2018) противоречат предыдущим, и указывают на то, что целостность оси рецептор ГР/ГР/ИФР-1 не требуется для гомеостаза тимоцитов и периферических Т-клеток [37, 40]. Авторы подчеркивают, что большинство представленных ранее данных получены из исследований, проведенных на модели карликовых мышей линии Snell-Bagg и Ames с сочетанной/множественной недостаточностью гипофиза (то есть, с отсутствием пролактина 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, у них наблюдались лимфопения, снижение относительной массы тимуса, ранняя инволюция тимуса и снижение первичного иммунного ответа по сравнению с некарликовыми. В то время как Bodart G. et al. (2018) исследовали модель мышей, никогда ранее не использовавшуюся для иммунной характеристики, с уникальным специфическим дефицитом только соматотропной оси рецептор ГР/ГР/ИФР-1. При этом у данных мышей не было обнаружено серьезных дефектов тимуса или иммунологических нарушений. В тимусе они демонстрировали небольшое снижение доли наиболее незрелой субпопуляции тимоцитов, но относительный вес и клеточность этого первичного иммунного органа оказались аналогичны таковым нормальных мышей и даже биологически старых животных [40].

Таким образом, Bodart G. et al. (2018) представляют серию исследований, проведенных на мышах только соматолиберин-пораженных (без дефекта других тропных гормонов), обнаруживающих отсутствие инволюции тимуса (с точки зрения относительного веса или клеточности), при этом отмечаются лишь незначительные изменения пропорций подмножеств тимоцитов. Полученные результаты, возможно, указывают на то, что для гомеостаза тимоцитов и периферических Т-клеток не требуется целостности соматотропной оси рецептор ГР/ГР/ИФР-1 [37, 40].

Pérez A.R. et al. (2019) также указывают, что ранее широко сообщалось о положительном влиянии оси соматотропов на тимопоэз. При этом авторы также подчеркивают, что большинство данных получены из исследований, проведенных на мышинных моделях с сочетанными дефицитами гипофиза

(дефицит ГР, пролактина и тиреотропного гормона), что затрудняет оценку реального влияния ГР на гомеостаз Т-клеток [37].

D'Attilio L. et al. (2018) в своих исследованиях по изучению нарушений иммунно-эндокринного ответа и возможных последствий для вилочковой железы при туберкулезе указывают, что степень, в которой СТГ может действовать в данной серии пациентов, неясна, поскольку повышение его уровня не сопровождалось увеличением ИФР-1, что возможно означает состояние резистентности к ГР [41].

### ВОЗРАСТНАЯ ИЛИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С ГОРМОНОМ РОСТА

В клинической практике важны знания о возрастных изменениях тимуса и влияния СТГ на его возрастную инволюцию.

Возрастная (физиологическая) инволюция тимуса происходит постепенно, начиная с первого года жизни, и представляет собой уменьшение массы и объема паренхимы органа с замещением ее жировой тканью [42, 44]. При этом объем и масса истинной паренхимы тимуса в первые месяцы жизни несколько увеличивается, а затем прогрессивно снижается с относительно высокой скоростью до 40 лет, после чего скорость инволюции замедляется. Выделяют следующие ее этапы: I этап — 1-10 лет, II — 11-25 лет, III — 26-40 лет — на данных возрастных этапах скорость атрофии паренхимы прогрессивно увеличивается от 1,5 % до 5 % в год и IV этап — старше 40 лет с медленной атрофией паренхимы со скоростью 0,1 % в год. С возрастом снижаются все показатели Т-клеточного иммунитета, включая число Т-лимфоцитов в периферической крови и лимфоидных органах и продукцию цитокинов. Старше 70 лет выработка тимических гормонов падает на 50-70 %, а продукция Т-лимфоцитов хоть и сохраняется, но на более низком уровне. Возрастное снижение функции вилочковой железы, вероятно, является причиной развития иммунодефицитов при старении, что приводит к учащению иммунопатологических процессов и онкологических заболеваний [42-44].

Возрастная инволюция обусловлена, прежде всего, внутритимическими факторами и генетически запрограммирована [4, 42, 44]. Инволюция тимуса может увеличить продолжительность жизни благодаря низкой встречаемости периферических аутореактивных Т-клеток или, напротив, сокращать продолжительность жизни за счет снижения периферического иммунного ответа [44]. В то же время, остается открытым вопрос, как и в каком соотношении реализуются эти возможности, и влияет ли тимэктомия на продолжительность жизни.

Известно, что в детском возрасте могут наблюдаться нарушения функций тимуса, связанные с акцидентальной инволюцией тимуса (АИТ) и тимомегалией [42, 44]. АИТ обусловлена быстрым

уменьшением массы и объема тимуса, что сопровождается падением количества Т-лимфоцитов и снижением продукции тимических гормонов. Причинами АИТ являются различные чрезмерные стрессорные факторы, в т.ч. травма, инфекции, интоксикации. Морфологически АИТ сопровождается массовой миграцией лимфоцитов из тимуса в кровотоки, интенсивной гибелью лимфоцитов в тимусе, их фагоцитозом макрофагами, разрастанием эпителиальной основы тимуса и усилением синтеза тимозина, стиранием границы между корковой и мозговой частью долек. Ранее ведущее значение в этом процессе отводилось влиянию глюкокортикостероидов [44].

Первые данные о способности ГР подавлять инволюцию тимуса были получены более 30 лет назад, позже в эксперименте было показано, что продолжительное введение СТГ человека гипофизэктомизированным крысам стимулирует рост лимфоидной ткани [22, 26]. 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 [5]. В настоящее время известно, 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, как отмечалось выше, были обнаружены на лимфоцитах, нейтрофилах, фибробластах и макрофагах [1]. В подтверждение того, что тимотропный эффект СТГ реализуется через ИФР-1, имеются экспериментальные данные, отражающие, что 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 [35]. В свою очередь, ГР продуцируют и Т- и В-лимфоциты, а его синтез и продукция в эксперименте значительно усиливаются после активации данных клеток Т-клеточным митогеном Кон А, а циклогексимид и актиномицин D (ингибиторы синтеза белков и рибонуклеиновой кислоты), 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 [1].

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 эффектом, в котором формируются Т-лимфоциты, а также гор-

моны тимозины и тимопоэтины, регулирующие дифференцировку Т-клеток и образование антител [29, 45].

В процессе старения в сыворотке крови падает концентрация гормона роста, ИФР-1 и тимулина, а инъекции СТГ стареющим животным *in vivo* значительно повышали уровень тимулина [28].

Следовательно, ГР может являться потенциальным вспомогательным терапевтическим агентом для обращения возраст-зависимой инволюции тимуса. 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 [20, 38].

Исследования ряда авторов показали, что в результате воздействия ГР на стареющих мышей усиливается разнообразие периферического репертуара Т-клеток [6, 12, 14, 20, 25]. Было обнаружено, что введение гормона роста взрослым людям с его дефицитом ведет к восстановлению на периферии количества клеток-эмигрантов из тимуса, что еще раз подтверждает значимую роль данного гормона для поддержания выработки Т-клеток и пролиферации тимоцитов [15, 20]. Экспериментально доказано, что в процессе онтогенеза способность иммунных клеток к синтезу СТГ меняется: на мембранах клетках селезенки и лимфоцитов костного мозга старых крыс обнаружена более высокая экспрессия рецепторов к соматолиберину, относительно клеток молодых животных, однако лимфоциты стареющего организма на введение этого рилизинг-гормона не реагировали продукцией СТГ [22].

Результаты исследований свидетельствуют, что ГР в процессе жизни регулирует развитие иммунной системы, контролируемой тимусом [5, 15, 39]. На ранней стадии жизни животных высокий уровень ГР необходим для активации функции тимуса, чтобы способствовать дифференцировке Т-клеток. На более позднем жизненном этапе, у пожилых людей, когда уровень ГР снижается, его прием (введение) способствует омоложению и развитию ослабленной иммунной системы [39]. В то же время, в эксперименте дефицит ГР способствует увеличению продолжительности жизни, и карликовые мыши Ames и Snell живут дольше, чем контрольные [39, 40]. Кроме того, сверхэкспрессия гетерологичного или гомологичного ГР у трансгенных мышей сокращает продолжительность жизни. Так, эквадорцы, несущие мутации гена рецептора ГР, невысокого роста, но у них регистрируется низкая частота злокачественных новообразований и отсутствие случаев диабета [15]. Эти данные указывают на то, что ГР необходим для развития иммунной системы, контролируемой (регулируемой) тимусом, но дефицит ГР способствует увеличению продолжительности жизни и снижает частоту возникновения таких иммунозависимых заболеваний, как рак и сахарный диабет [15, 32]. Следовательно, раннее физиологическое снижение высокого уровня ГР, происходящее вскоре после рождения, является причиной раннего 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 [39].

### ГИПОТЕЗА О ВЛИЯНИИ СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ НА СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В данном обзоре следует остановиться и на гипотезе стресса, впервые предложенной Dorshkind E., Horseman N.D. на основании экспериментальных данных о том, что мыши с сочетанным дефицитом ГР, ИФР-1, пролактина и тиреотропного гормона имеют нормальный гуморальный и клеточный ответ, что противоречит предыдущим опубликованным в литературе утверждениям [8, 12, 14, 20, 22, 25, 26]. Подтверждением данной гипотезы также являются обозначенные выше результаты исследования Bodart G et al. (2018), которые обнаружили, что карликовые мыши Snell-Bagg (*линия только соматолиберин-пораженных, без дефекта других тропных гормонов*), содержащиеся именно в нестрессовых условиях, не имели дефектов тимопоэза. Авторы подчеркивают, что большинство исследований, отражающих наличие подавления иммунной системы и ее зависимости от гормонов гипофиза, были проведены около 40 лет назад, когда недостаточно удовлетворительные условия содержания могли быть источником физиологического и психологического стресса [20, 26]. Напротив, содержание экспериментальных животных в строго санитарных (антистрессовых) условиях (как в случаях с карликовыми мышами Snell-Bagg) демонстрировало у них наличие нормального тимуса и состоятельной иммунной системы. Данная гипотеза подтверждается результатами о том, что ГР может ингибировать индуцированную кортизолом лимфопению у гипопизэктомированных крыс, а секреция ГР стимулируется после воздействия стресса [40].

Старение также считается стрессовой ситуацией (процессом) для иммунной системы. Известно, что тимус с возрастом прогрессивно атрофируется, и пожилые люди при этом менее устойчивы к инфекциям и аутоиммунным заболеваниям [1, 4, 40]. Однако было описано, что дефицит ГР увеличивает продолжительность жизни и замедляет иммунное старение. Исследование на мышах Snell-Bagg и с дефицитом только соматотропной оси показало, что их продолжительность жизни увеличилась на 40 %, и при этом были улучшены некоторые параметры стареющей иммунной системы, а именно, по сравнению с молодыми животными проследивалась аналогичная доля клеток памяти и функции Т-клеток [40].

В данной работе представлен еще один противоречивый, относительно более ранним результатам исследования, вывод, а именно – неэффективность добавок ГР для восстановления иммунных параме-

тров, несмотря на явные метаболические эффекты лечения [39, 40]. Авторы подчеркивают, что действительно, ежедневная инъекция ГР мышам с дефектом соматолиберина приводила к увеличению веса тела, селезенки и тимуса и стимуляции выработки ИФР-1 в печени. Однако ни один из проанализированных иммунных параметров [фенотип тимуса и периферических лимфоцитов, содержание ТREC (Т-рецепторное эксцизионное кольцо)] не был изменен 6-недельным лечением ГР даже у старых животных [40]. Это противоречит многочисленным результатам исследований, которые показали, что инъекция ГР благотворно влияет на функцию тимуса, особенно у старых грызунов, где она может обратить вспять инволюцию тимуса и продукции антител. Возможно, именно гипотеза «стресса» может объяснить расхождение и противоречия между результатами Vodart G. и соавт. (2018) и других исследований [12, 20, 22].

Другая вероятность, объясняющая противоречия, состоит в том, что ИФР-1 является главным или определяющим фактором соматотропного действия в иммунной системе, и введенная доза ГР (1 мг/кг) не способна индуцировать производство достаточного количества ИФР-1 [40].

По результатам исследований Vodart G. et al. (2018), дефицит соматотропа не являетсяотягчающим фактором для старения иммунной системы, поскольку атрофия тимуса, проявляющаяся в снижении веса и клеточности органа (а также количества ТREC), наблюдалась как у мутантных, так и у нормальных мышей. Авторы подчеркивают, что их экспериментальная модель мыши является генетическим дефектом соматолиберина, который влияет на всю ось соматотропа с самого начала развития (с рождения) [40]. Поэтому к сравнительным результатам по отношению к моделям с приобретенным дефицитом ГР, как это постулируется при старении, следует относиться с осторожностью [39, 40]. В целом, данные результаты показывают, что тяжелый соматотропный дефицит у мышинных моделей

существенно влияет на селезенку и В-компаратмент адаптивной иммунной системы, в то время как он лишь незначительно влияет на функцию тимуса и развитие Т-клеток [40].

Подводя итог литературному обзору, можно сделать вывод, что, несмотря на существенное количество литературных источников, отражающих экспериментальные данные о влиянии гормона роста на иммунную физиологию до сих пор не ясно и противоречиво. Отмеченные существующие определенные взаимосвязи между морфологическими, а также физиологическими характеристиками тимуса и эффектами гипотизарного соматотропного гормона в настоящее время глубоко изучаются в основном зарубежными авторами, в то время как доля отечественной исследовательской когорты остается небольшой. Основной ряд суждений имеет лишь теоретический характер, в то время как определенные факты данного направления являются не только интересными, но и важными с практической точки зрения. Учитывая, что с возрастом тимус подвергается прогрессирующей атрофии, или инволюции с потерей числа генерируемых и экспортируемых клеток, то вероятно терапия на основе гормонов может стать альтернативной стратегией для восстановления органа, а также для увеличения пролиферации тимоцитов и экспорта зрелых Т-клеток в периферические лимфоидные органы, учитывая, что некоторые гормоны (такие как гормон роста и проганадолиберин-1) уже используются как лекарственные средства для лечения иммунодефицитных расстройств, ассоциированных с атрофией тимуса (например, ВИЧ-инфекция).

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Grigorjeva VN. Structural and functional interconnections of immunological systems in infants. *Mathematical morphology*. 2007; 6(1): 40-50. Russian (Григорьева В.Н. Структурно-функциональные взаимосвязи иммунной и эндокринной систем у детей раннего возраста //Математическая морфология. 2007. Т. 6, № 1. С. 40-50.)
2. Hollander JA, Wang B, Nichogiannopoulou A, Platenburg PP, van Ewijk W, Burakoff SJ, et al. Developmental control point in induction of thymic cortex regulated by subpopulation of prothymocytes. *Nature*.1995; 373(6512): 350-353. doi: 10.1038/373350a0.
3. Tolstova EM, Zaitseva OV. Thymus physiology and pathology in childhood. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2018; 97(6): 166-172. Russian (Толстова Е.М., Зайцева О.В. Физиология и патология тимуса в детском возрасте // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, № 6. С. 166-172.)
4. Kubarko AI, Semenovich AA, Pereverzev VA. Normal physiology: textbook. In 2 h. h. 1. Ed. by AI Kubarko. Minsk: Higher School, 2013. 542 p. Russian (Кубарко А.И., Семенович А.А., Переверзев В.А. Нормальная физиология: учебник. В 2 ч. Ч. 1. Под ред. А.И. Кубарко. Минск: Вышэйшая школа, 2013. 542 с.)
5. Zimina IV, Belova OV, Torkhovskaya TI, Arion VYa, Novoseletskaaya AV, Kiseleva NM, et al. The relationship of the thymus and thymic peptides with the nervous and endocrine systems. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015; 1: 18-29. Russian (Зими́на И.В., Белова О.В., Торховская Т.И., Арион В.Я., Новоселецкая А.В., Киселева Н.М. и др. Взаимосвязь тимуса и тимических пептидов с нервной и эндокринной системами //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 1. С. 18-29.) doi: 10.14427/jipai.2015.1.18.

6. Savino W, Dardenne M. Pleiotropic modulation of thymic functions by growth hormone: from physiology to therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10(4): 434-442. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.002.
7. Leiden JM, Thompson CB. Transcriptional regulation of T cell genes during T cell development. *Curr Opin Immunol.* 1994; 6: 231-237.
8. 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; 1261: 42-48. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06624.x.
9. Akmaev IG. Modern ideas about the interaction of the nervous, endocrine and immune systems. *Morphology.* 1993; 105(9-10): 36. Russian (Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействии нервной, эндокринной и иммунной систем //Морфология. 1993. Т. 105, № 9-10. С. 36.)
10. Spirin IV. Morphofunctional characteristics of bioamine-containing structures of the thymus during the introduction of somatotrophic hormone: Abstr. dis. ... cand. boil. sciences. Saransk, 2007. 26 p. Russian (Спирин И.В. Морфофункциональная характеристика биоаминсодержащих структур тимуса при введении соматотропного гормона: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Саранск, 2007. 26 с.)
11. Smith PE. The effects of hypophysectomy upon involution of the thymus in the rat. *Anatomical Record.* 47: 119-129. doi:10.1002/AR.1090470110.
12. Morrhaye G, Kermani H, Legros JJ, Baron F, Beguin Y, Moutschen M, et al. Impact of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement upon thymus function in adult patients. *PLoS One.* 2009; 4(5): e5668. doi: 10.1371/journal.pone.0005668.
13. Bakhmetyev BA, Likhacheva NS. The effect of somatotrophic hormone on the function of human blood phagocytic cells. *Problems of Endocrinology.* 2000; 46(3): 25-28. Russian (Бахметьев Б.А., Лихачева Н.С. Влияние соматотропного гормона на функцию фагоцитирующих клеток крови человека //Проблемы эндокринологии. 2000. Т. 46, № 3. С. 25-28.)
14. Mendes-da-Cruz DA, Lemos JP, Passos GA, 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.* 2018; 9: 381. doi: 10.3389/fendo.2018.00381.
15. Elkarow MH, Hamdy A. A Suggested Role of Human Growth Hormone in Control of the COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 569633. doi: 10.3389/fendo.2020.569633.
16. 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; 81(7): 2663-2669. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675594.
17. De Mello-Coelho V, Savino W, Postel-Vinay MC, Dardenne M. Role of prolactin and growth hormone on thymus physiology. *Dev Immunol.* 1998; 6(3-4): 317-323. doi: 10.1155/1998/89782.
18. Kocherova VV, Shcherbak VA. Somatotrophic hormone and insulin-like growth factors in the pathogenesis of fetal growth retardation. *Pacific Medical Journal.* 2016; 1: 5-8. Russian (Кочерова В.В., Щербак В.А. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода //Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 5-8.)
19. D'Attilio L, Santucci N, Bongiovanni B, Bay ML, Bottasso O. Tuberculosis, the Disrupted Immune-Endocrine Response and the Potential Thymic Repercussion As a Contributing Factor to Disease Physiopathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 214. doi:10.3389/fendo.2018.00214.
20. Savino W, Mendes-da-Cruz DA, Lepletier A, Dardenne M. Hormonal control of T-cell development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(2): 77-89. doi: 10.1038/nrendo.2015.168.
21. Drandrova EG. Morphological and immunohistochemical characteristics of the thymus during experimental carcinogenesis of female offspring with secondary immunodeficiency: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 2015. 24 p. Russian (Драндрова Е.Г. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика тимуса при экспериментальном канцерогенезе потомства самок с вторичным иммунодефицитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 24 с.)
22. Tishevskaya NV, Gevorkyan NM, Kozlova NI. The role of t-lymphocytes in hormonal regulation of morphogenetic processes. *Biology Bulletin Reviews.* 2015; 135(2): 189-202. Russian (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.)
23. Lins MP, de Araújo Vieira LF, Rosa AA, Smaniotta S. Growth hormone in the presence of laminin modulates interaction of human thymic epithelial cells and thymocytes in vitro. *Biol Res.* 2016; 49(1): 37. doi: 10.1186/s40659-016-0097-0.
24. Redelman D, Welniak LA, Taub D, Murphy WJ. Neuroendocrine hormones such as growth hormone and prolactin are integral members of the immunological cytokine network. *Cell Immunol.* 2008; 252(1-2): 111-1121. doi: 10.1016/j.celimm.2007.12.003.
25. Savino W, Smaniotta S, Binart N, Postel-Vinay MC, Dardenne M. In vivo effects of growth hormone on thymic cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 992: 179-185. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03148.x.
26. 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; 2(6): 313-318. doi: 10.1159/000097210.
27. Savino W, Dardenne M. Pleiotropic modulation of thymic functions by growth hormone: from physiology to therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10(4): 434-442. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.002.
28. Savino W, Postel-Vinay MC, Smaniotta S, Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone. *Scand J Immunol.* 2002; 55(5): 442-452. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01077.x.

29. Savino W. Neuroendocrine control of T cell development in mammals: role of growth hormone in modulating thymocyte migration. *Exp Physiol.* 2007; 92(5): 813-817. doi: 10.1113/expphysiol.2007.038422.
30. Agafonkina TV. Morphofunctional changes in the thymus and immunobiochemical parameters of blood when exposed to zeolite – containing trepel: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 2006. 21 p. Russian (Агафонкина Т.В. Морфофункциональные изменения тимуса и иммунобиохимические показатели крови при воздействии цеолитсодержащим трепелом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 21 с.)
31. Polgreen L, Steiner M, Dietz CA, Manivel JC, Petryk A. Thymic hyperplasia in a child treated with growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2007; 17(1): 41-46.
32. Pérez AR, Morrot A, Carvalho VF, de Meis J, Savino W. Role of Hormonal Circuitry Upon T Cell Development in Chagas Disease: Possible Implications on T Cell Dysfunctions. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 334. doi: 10.3389/fendo.2018.00334.
33. de Mello-Coelho V, Cutler RG, Bunbury A, Tammara A, Mattson MP, Taub DD. 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; 167: 46-55. doi: 10.1016/j.mad.2017.08.015.
34. 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; 40(2): 111-121.
35. Kermani H, Goffinet L, Mottet M, Bodart G, Morrhaye G, Dardenne O, et al. 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; 19(3): 137-147. doi: 10.1159/000328844.
36. de Mello-Coelho V, Gagnerault MC, Souberbielle JC, Strasburger CJ, Savino W, Dardenne M, Postel-Vinay MC. Growth hormone and its receptor are expressed in human thymic cells. *Endocrinology.* 1998; 139(9): 3837-3842. doi: 10.1210/endo.139.9.6199.
37. Pérez AR, Mendes-da-Cruz DA, Geenen V, Savino W. Editorial: Hormones, Neurotransmitters, and T-Cell Development in Health and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 454. doi: 10.3389/fendo.2019.00454.
38. Fahy GM, Brooke RT, Watson JP, Good Z, Vasawala SS, Maecker H, et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. *Ageing Cell.* 2019; 18(6): e13028. doi: 10.1111/accel.13028.
39. 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; 17: 55-59. doi: 10.1007/s10522-015-9590-z.
40. Bodart G, Farhat K, Renard Charlet C, Becker G, Plenevaux A, Salvatori R, et al. The Severe Deficiency of the Somatotrope GH-Releasing Hormone/Growth Hormone/ Insulin-Like Growth Factor 1 Axis of *Ghrh<sup>-/-</sup>* Mice Is Associated With an Important Splenic Atrophy and Relative B Lymphopenia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 296. doi: 10.3389/fendo.2018.00296.
41. D'Attilio L, Santucci N, Bongiovanni B, Bay ML, Bottasso O. Tuberculosis, the Disrupted Immune-Endocrine Response and the Potential Thymic Repercussion As a Contributing Factor to Disease Physiopathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 214. doi: 10.3389/fendo.2018.00214.
42. Anisimova VP. The role of morphofunctional rearrangements of the thymus in metabolic and endocrine disorders of the body. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 1994; 39(1): 35. Russian (Анисимова В.П. Роль морфофункциональных перестроек тимуса в обменно-эндокринных нарушениях организма //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1994. Т. 39, № 1. С. 35.)
43. Khavinson VH, Kvetnoy IM, Yuzhakov VV, Popuchiev VV, Konovalov SS. Peptidergic regulation of homeostasis. St. Petersburg: Nauka, 2003. 194 p. Russian (Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Южаков В.В., Попучиев В.В., Коновалов С.С. Пептидергическая регуляция гомеостаза. СПб.: Наука, 2003. 194 с.)
44. Chernyshova EV. Age-related dynamics of hormone expression in the human thymus: Abstr. dis. ... cand. biol. sciences. St. Petersburg, 2008. 22 p.) Russian (Чернышова Е.В. Возрастная динамика экспрессии гормонов в тимусе человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2008. 22 с.)
45. Rosen VB. Fundamentals of endocrinology: textbook. 3rd ed. M.: Moscow State University Press, 1994. 384 p. Russian (Розен В.Б. Основы эндокринологии: учебник. 3-е изд. М.: Изд-во МГУ, 1994. 384 с.)

**КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:**

РОВДА Юрий Иванович,

650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56

E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

МИНЯЙЛОВА Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.  
E-mail: mnn1911@mail.ru

РОВДА Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.  
E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

MINYAYLOVA Natalia Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor for department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.  
E-mail: mnn1911@mail.ru

ROVDA Yuriy Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, professor for department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.  
E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

<p>ЗИНЧУК Сергей Федорович, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия</p>	<p>ZINCHUK Sergey Fedorovich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of morphology and forensic medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia</p>
<p>КЛИМАНОВА Александра Евгеньевна, клинический ординатор, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: aleksandraklimanova@mail.ru</p>	<p>KLIMANOVA Alexandra Evgenievna, clinical resident, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: aleksandraklimanova@mail.ru</p>
<p>СТРОЕВА Вероника Павловна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия</p>	<p>STROEVA Veronika Pavlovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia</p>
<p>ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru</p>	<p>CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru</p>