

УДК 612.438; 612.8; 612.4

Взаимосвязь тимуса и тимических пептидов с нервной и эндокринной системами

И.В. Зимина*, О.В. Белова*, Т.И. Торховская*,**, В.Я. Арион*, А.В. Новоселецкая*,***, Н.М. Киселева*, А.В. Крючкова*, А.Н. Иноземцев***, В.И. Сергиенко*

* ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины ФМБА», Москва, Россия; ** ФГБУН «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» РАН, Москва, Россия; *** Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Interaction between thymus and thymus peptides with nervous and endocrine systems

I.V. Zimina*, O.V. Belova*, T.I. Torhovskaya*,**, V.Ya. Arion*, A.V. Novoseletskaia*,***, N.M. Kiseleva*, A.V. Kruchkova*, A.N. Inozemtsev***, V.I. Sergienko*

* FSBIS SRI PCM FMBA of Russia, Moscow; ** V.N. Orekhovich IBMC RAMN, Moscow, Russia; *** M.V. Lomonosov MSU, Moscow, Russia

Аннотация

Обзор посвящен вопросам взаимосвязи тимуса и тимических пептидов с нервной и эндокринной системами. Большое внимание уделено тимическому гормону тимулину, его влиянию на центральную нервную систему и эндокринные органы, а также его противовоспалительным и анальгезирующим свойствам. Рассматриваются перспективы терапевтического использования тимулина и его гена. Обсуждаются данные о действии тимозинов $\alpha 1$ и $\beta 4$ и протимозина α на нервную и эндокринную системы. Приведены доказательства нейропротекторного и нейровосстановительного эффекта тимозина $\beta 4$ при повреждениях нервных клеток. Отмечается способность тимозина $\alpha 1$ влиять на выработку фактора роста нервов, секрецию рилизинг-гормонов гипоталамусом и снижать нейротоксичность, возникающую вследствие химиотерапии. Представлены данные об экспрессии протимозина α во взрослом мозге и его ключевой роли в ингибировании некроза и апоптоза, индуцированных ишемией, в мозге и сетчатке глаза. Показано, что определенные аминокислотные последовательности протимозина α , состоящие из 30 и 9 аминокислот, проявляют нейропротекторный эффект.

Ключевые слова

Тимус, тимулин, тимозины, нервная система, эндокринная система.

Summary

Interaction between thymus and thymus peptides with nervous and endocrine systems is discussed. Much attention is paid to the thymus hormone thymulin, its influence on the central nervous and endocrine systems, anti-inflammatory and analgesic properties. Prospects for therapeutic use of thymulin and its gene are described. The effects of thymosins $\alpha 1$ and $\beta 4$ and prothymosin α on nervous and endocrine systems is reviewed. Neuroprotective and neurorestorative effects of thymosin $\beta 4$ on damaged nerve cells are mentioned. Thymosin $\alpha 1$ is characterized by its influence on the nerve growth factor production, secretion of hypothalamic releasing hormones and reduction of chemotherapy associated neurotoxicity. The data on prothymosin α expression in brain, its key role in inhibiting apoptosis and necrosis, induced by ischemia in brain and retina, is discussed. It was shown that the definite amino acid sequences of prothymosin α , consisting of 30 and 9 amino acids, exhibit neuroprotective effect.

Key words

Thymus, thymulin, thymosins, nervous system, endocrine system.

Тимус, являясь центральным органом иммунной системы, принимает активное участие в поддержании гомеостаза организма. Известно, что основная функция тимуса - это созревание Т-лимфоцитов. Наряду с этим в последние два десятилетия появляется всё больше данных, свидетельствующих о более широких функциях тимуса, в частности — способности оказывать влияние на функционирование нервной и эндокринной систем. Показано и обратное нейроэндокринное влияние на функции тимуса [1]. Иммунная, нервная и эндокринная системы – важнейшие физиологические компоненты организма млекопитающих, которые направлены на выполнение специфических задач. И именно тимус является обязательной точкой пересечения для интегрированной эволюции и взаимодействия этих основных систем через межклеточные сигнальные процессы [2]. Благодаря контролируемым тимусом иммунным процессам его взаимодействие с нейроэндокринной системой является особенно важным в перинатальный период жизни у млекопитающих [3,4] и существенно меняется при старении организма [5,6]. На процессы в тимусе, как и в других органах, оказывают влияние нейропептиды и другие биологически активные вещества, продуцируемые пронизывающими его постганглиотическими норадренергическими нервными волокнами. Действие этих веществ детально описано в ряде обзоров [2,7,8].

Находясь под контролем нервной системы, тимус как ключевое звено иммунной системы также оказывает существенное влияние на её функционирование [9]. В последние десятилетия накоплены данные, показывающие, что активация иммунной системы сопровождается изменениями в области гипоталамуса и лимбической системы, так же, как и эндокринных функций [10]. Тимус влияет на нервную и эндокринную систему путем секреции отдельных пептидов и гормонально-активных молекул, которые регулируют секрецию гормонов гипоталамусом и гипофизом. Среди нейроиммуноэндокринных сигнальных молекул тимуса различают гормон тимуса тимулин, тимические гормоно-подобные пептиды тимозины, а также биогенные амины и пептиды, синтезируемые в лимфоцитах и клетках микроокружения; пептидные мессенджеры (цитокины, хемокины, интегрин), молекулы адгезии и другие факторы. Такой широкий спектр гормонально-активных молекул, синтезируемых в тимусе, отражает его центральную роль в нейроиммуноэндокринной регуляции гомеостаза.

Одним из весомых доказательств взаимосвязи между тимусом, нервной и эндокринной системами является тот факт, что удаление тимуса у животных приводит к изменению когнитивных функций и памяти. Например, тимэктомия мышей в раннем возрасте (3-4 недели) приводила к ослаблению процессов обучения и запоминания во взрослом возрасте (10 недель), что показано на моделях активного и пассивного избегания и в тесте Морриса. При этом у этих животных обнаружено повышение содержания норэпинефрина в гипоталамусе и увеличение активности гипоталамической холиновой ацетилтрансферазы [11,12]. У тимэктомированных крыс отмечаются нарушения пространственной памяти и запоминания ощущения страха, а также изменения уровня интерлейкина (ИЛ)-1, кортикостероидов и нейротрансмиттеров. Тимэктомия также приводит к снижению уровня норадреналина и дофамина и повышению уровня серотонинергических нейротрансмиттеров в лимбической зоне головного мозга. На моделях депрессивных состояний показано, что удаление тимуса нарушает баланс между макрофагами, цитокинами и лимфоцитами, что ведет к изменению продукции нейротрансмиттеров, а вследствие этого - к сбою работы нейроэндокринной системы и нарушению памяти [13].

Тимулин – гормон тимуса, осуществляющий связь тимуса с нейро-эндокринной системой. Тимулин – тимический гормон, продуцирующийся исключительно тимическими эпителиальными клетками и представляющий собой металлопротеидный комплекс, состоящий из неактивного нанопептидного компонента, связанного в эквимолярном соотношении с ионом цинка, который обеспечивает биологическую активность молекулы [14]. После открытия тимулина в начале 1970-х годов было показано, что он участвует во многих внутритимических и внетимических процессах Т-клеточной дифференцировки. [15,16]. В последние годы накоплены данные о влиянии тимулина на центральную нервную систему (ЦНС) и эндокринные органы, а также выявлены его противовоспалительные и анальгезирующие свойства [17]. Интерес к использованию тимулина в клинике появился в 1970 - 1980е годы, когда были предприняты попытки лечения с помощью тимических пептидов, выделенных из тимуса, аутоиммунных и других иммунопатофизиологических состояний [18,19]. Использование новейших биотехнологических методов в последние годы позволило разработать основы терапии ряда эндокринных и мета-

болических нарушений с помощью гена тимулина, что будет детально рассмотрено ниже [20, 21].

Имеется много доказательств влияния нейроэндокринной системы на синтез и секрецию тимулина [1, 22], хотя и он сам может регулировать свою продукцию по принципу обратной связи [23]. Обнаружено, что гипоталамус напрямую влияет на тимические эпителиальные клетки, регулируя продукцию тимулина, хотя механизм этого действия не выявлен [24]. Например, введение старым мышам экстрактов гипоталамуса молодых мышей способствует повышению уровня тимулина в крови [25]. Введение экстрактов гипоталамуса и гипофиза молодых мышей стимулирует секрецию тимулина в культуре тимических эпителиальных клеток, причем этот эффект снижается при использовании экстрактов гипоталамуса старых животных [26].

Хорошо изучено влияние гормона роста (ГР), продуцируемого передней долей гипофиза, на синтез и секрецию тимулина эпителиальными тимическими клетками, имеющими специфические рецепторы к нему [27]. Лечение старых собак бычьим ГР частично приводило к восстановлению низкого уровня тимулина в сыворотке [28], а введение старым мышам овечьего ГР повышало низкий сывороточный уровень тимулина наряду с увеличением иммунного ответа [29]. Введение старым крысам ГР и тироксина (Т4) также частично восстанавливало уровень сывороточного тимулина [30]. В клинике у детей, имеющих генетический дефект ГР, у которых уровень тимулина в плазме снижен, терапия ГР нормализовала его [31]. У больных акромегалией с высокими показателями ГР уровень тимулина в сыворотке крови повышен по сравнению с контрольной группой. Предполагают, что влияние ГР на тимулин опосредовано инсулин-подобным фактором роста 1 (IGF-I), так как ингибируется антителами к IGF-I или к IGF-I рецептору [31,32].

Пока еще нет сообщений о прямом действии ГР или глюкокортикоидов (ГК) на секрецию тимулина, но известно, что гонадэктомия или адреналэктомия у мышей индуцирует временное снижение уровня тимулина в сыворотке. Этот эффект усиливается при одновременном удалении надпочечников и половых желез [33]. В культурах тимических эпителиальных клеток показано, что воздействие физиологических количеств ГК или половых гормонов повышает концентрацию тимулина в клеточных супернатантах [34,35].

Обнаружена взаимосвязь между тимулином и гормоном передней доли гипофиза пролактином (ПЛ). Эпителиальные клетки тимуса имеют

рецепторы к ПЛ, и он стимулирует продукцию тимулина *in vitro* и *in vivo*. Введение ПЛ старым мышам повышает сывороточный уровень тимулина [36]. Тимулин в свою очередь стимулирует секрецию ПЛ [37].

На синтез и секрецию тимулина влияют также гормоны щитовидной железы, например Т4. Введение мышам трийодтиронина (Т3) увеличивает уровень тимулина в крови, в то время как инъекции ингибитора синтеза гормонов щитовидной железы пропилтиоурацила - снижает его [38]. У людей гипертиреозидит сопровождается повышением сывороточного уровня тимулина, а гипотиреозидит - снижением [39]. Тиреоидные гормоны стимулируют секрецию тимулина *in vitro*, напрямую влияя на тимические эпителиальные клетки [33, 40]. Тимулин в свою очередь стимулирует секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) [37].

Многие данные свидетельствуют о том, что тимулин, а также цинк, с которым связана молекула биологически активного тимулина, играют важную роль в функционировании гипофизарно-тимусной системы [1, 41, 42] и могут оказывать влияние на нервную систему на уровне гипоталамуса [43]. Особенно важную роль тимулин играет во взаимодействии тимуса и гипофиза в перинатальный период жизни. Недавние исследования на животных по нейтрализации тимулина с помощью антитимулиновых антител подтвердили гипотезу о том, что тимулин выступает в роли физиологического медиатора периферического влияния тимуса на созревание нейроэндокринной системы и обладает ярко выраженной гипофизотропной активностью. Иммунонейтрализация сывороточного тимулина у здоровых нормальных мышей в раннем возрасте индуцировала значительные морфологические изменения в большинстве популяций клеток аденогипофиза у животных, достигших половой зрелости, и снижение уровня гонадотропинов (ГТ), ТТГ, ПЛ и ГР [20,21, 44]. В других опытах по иммунонейтрализации тимулина у новорожденных, а затем введения тимулина на 10-й день для нормализации его уровня, показано, что в возрасте 45 дней сывороточный уровень ТТГ и ГТ был по-прежнему сниженным, а ПЛ и ГР - восстанавливался, что свидетельствует о неоднозначном влиянии тимулина на гормоны гипофиза и о том, что для некоторых из них дефицит тимулина в первые дни жизни имеет необратимые последствия [45]. Действие тимулина на секрецию гормонов клетками гипофиза снижается в процессе старения, что указывает на десенсибилизацию гипофиза в отношении тимических сигналов [37, 46].

Тимулин участвует в регуляции полового созревания самок, возможно, влияя на секрецию гипофизом ГТ и на стероидогенез яичников [47,48]. Имеются данные о стимулирующем влиянии тимулина на тестикулярный стероидогенез [49], секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) [50] кортикотропина (КТ) перфузированными фрагментами гипофиза крыс [51]. Также доказано влияние тимулина на активность рилизинг-фактора гонадотропина (РФГ), способствующего секреции ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) клетками гипофиза мышей самок [52]. Этот эффект зависит от возраста и осуществляется через специфические рецепторы с участием кальция, циклического аденозинмонофосфата и инозитолфосфатов [47].

В экспериментах по введению тимулина в передний и средний гипоталамус и гипофиз мышам самкам в препубертатный период доказано, что его влияние на овуляцию осуществляется на уровне среднего гипоталамуса, усиливая секрецию рилизинг фактора ГТ, и на уровне гипофиза, регулируя секрецию ГТ [53].

Противовоспалительные и анальгезирующие свойства тимулина. Показано, что тимулин взаимодействует с провоспалительными цитокинами. Также недавно появились данные о его анальгезирующих свойствах.

Воспаление - жизненно необходимая защитная реакция организма, нарушение которой может иметь серьезные последствия. В ЦНС формируются иммунные и воспалительные ответы, а нейровоспаление вызывает хроническую гиперактивацию иммунных клеток головного мозга, что приводит к нейротоксическому действию из-за избыточной продукции провоспалительных медиаторов. Показано, что тимулин и его аналог РАТ («пептидный аналог тимулина») проявляют противовоспалительное действие как на уровне периферических тканей, так и в головном мозге. Этот эффект частично связан с активацией холинэргических рецепторов и открывает перспективу использования этих веществ для лечения нейродегенеративных состояний, вызванных условно-патогенной или острой инфекцией [54, 55].

Положительный эффект тимулина подтвержден в экспериментах на нескольких моделях воспаления. Например, при диабете, индуцированном аллоксаном и стрептозотоцином, тимулин подавляет гипогликемию и предотвращает разрушение бета клеток поджелудочной железы [56]. Подобное защитное действие тимулина отмечено на экспериментальных моделях тиреоидита,

миокардита, нефротоксичности, хронического колита и т.д. Эффект тимулина связан с подавлением экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-6 и ингибированием р38 MAPK [57-60].

В экспериментах по изучению влияния тимулина на воспаление, индуцированное липополисахаридом, показано, что его защитный эффект может быть связан с предотвращением накопления провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерферона гамма в плазме крови и снижением синтеза белка теплового шока HSP70 в лимфоцитах селезенки, который, как известно, повышается при гиперактивации иммунных клеток при воспалении [61]. На моделях острого аутоиммунного энцефаломиелимита, индуцированного основным миелиновым белком, у мышей NZW тимулин снижал степень выраженности заболевания путем влияния на каскад ядерного фактора NF kappaB (NF-9B), снижая уровень фосфорилирования сигнального белка IKK и продукции белка HSP72 [62].

Имеется много доказательств того, что молекула тимулина и его синтетический аналог обладают анальгезирующим действием. Обнаружено, что низкие дозы (20-15 нг) тимулина приводят к повышению чувствительности к боли и сопровождаются увеличением количества ИЛ-1, ФНО α и фактора роста нервов (ФРН), являющихся провоспалительными медиаторами. Тимулин может также влиять непосредственно на афферентные нервные окончания через простагландин-E2 [63,64]. В других опытах было показано, что введение более высоких доз тимулина (1-25мкг) приводит к уменьшению болевых ощущений при воспалении и снижает уровень цитокинов. Тимулин влияет на повышенные уровни цитокинов в разных областях головного мозга, то есть проявляет нейропротекторный эффект. В экспериментах обнаружено, что в ядрах гиппокампа тимулин ингибирует индуцированную эндотоксином активацию NF-kappaB, который является транскрипционным фактором, необходимым для экспрессии генов провоспалительных цитокинов [65,66]. Парадоксальный эффект тимулина на болевые ощущения согласуется с ранее полученными данными о том, что он в низких дозах стимулирует секрецию мононуклеарными клетками периферической крови человека ИЛ-1, а в высоких - подавляет секрецию ИЛ-1, а также ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО α [43,67].

На моделях воспаления в мозге внутрицеребровентрикулярные инъекции 0.1-1,0 мкг тимулина снижали гиперальгезию, индуцированную

эндотоксином, и способствовали уменьшению уровней провоспалительных цитокинов в различных областях головного мозга, что подтверждает нейропротекторное влияние тимулина на мозг [68]. Интересно, что такое двойственное влияние тимулина на болевые ощущения не характерно для РАТ, который лишен гиперальгезирующего свойства.

Молекула РАТ отличается от молекулы самого тимулина N- и C- концевыми остатками и проявляет выраженные анальгетические и противовоспалительные свойства. Это продемонстрировано в экспериментах на крысах на модели эндотоксин- индуцированного системного воспаления, при котором РАТ вызывал снижение синтеза провоспалительных медиаторов в печени, уменьшал гиперальгезию, улучшал двигательную активность животных, снижал лихорадку. Причем по сравнению со стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами РАТ предотвращал гиперальгезию в более низких концентрациях в большей степени [69]. Имеются данные о том, что РАТ снижает уровень эндотоксин-индуцированной гиперальгезии при нейровоспалении и уменьшает уровень провоспалительных молекул в гиппокампе и стволе головного мозга [54]. Предполагают, что это может быть частично опосредовано никотиновым ацетилхолиновым рецептором альфа-7, активация которого играет важную роль в воспалительных процессах [55].

На моделях периферической мононейропатии, а также на других моделях гиперальгезии, индуцированной алкалоидом капсаицином, показано, что инъекции 0.25-25 мкг РАТ значительно снижали уровень механической и холодовой аллодинии и тепловой гиперальгезии. Ежедневное введение РАТ способствовало прогрессирующему ослаблению всех проявлений нейропатии. Инъекции тех же доз РАТ снижали степень гиперальгезии, индуцированной капсаицином, а высокие дозы - уменьшали выраженность аверсивного поведения, индуцированного капсаицином. По сравнению с анальгетическими эффектами морфина или мелоксикама РАТ индуцировал такой же или более выраженный эффект при нейропатии. Предполагают, что РАТ напрямую влияет на афферентные нервные окончания [70].

Итак, несмотря на то, что механизм действия тимулина и его синтетического аналога до конца не выяснен, эти молекулы могут быть использованы для лечения воспалительных заболеваний,

в том числе при нейровоспалении и нейродегенеративных состояниях, тем более, что они не имеют побочных эффектов даже в высоких дозах.

Перспективы терапевтического использования тимулина. Терапия геном тимулина. В последнее время большое внимание уделяется перспективам клинического использования тимулина. Полагают, что использование тимулина или препаратов, созданных на его основе, может способствовать восстановлению многих иммунных, эндокринных и репродуктивных нарушений [17]. Основным препятствием для клинического применения тимулина является его короткий период полужизни. В связи с этим весьма перспективным путем повышения эффективности тимулина является терапия генами тимулина и его аналога. Однако до сих пор не найдено ни одного гена, который кодирует тимические гормоны, что затрудняет внедрение генетической терапии и других видов молекулярной терапии тимическими гормонами. В качестве возможного пути преодоления этих сложностей было предложено конструирование искусственных генов, кодирующих тимические пептиды с короткими аминокислотными последовательностями, не требующих посттрансляционного процессинга [71].

Первоначально последовательность ДНК, кодирующая тимулин, была встроена в бактериальную плазмиду. Затем последовательность ДНК, кодирующая биологически активный аналог тимулина, названный metFTS (метионин-FTS), была клонирована в аденовектор RAd-metFTS [45]. Внутримышечные инъекции RAd-metFTS тимэктомированным крысам и мышам, у которых после удаления тимуса в сыворотке тимулин не определялся, индуцировали супрафизиологический сывороточный уровень биологически активного тимулина, который оставался повышенным в течение 270 дней у крыс и 112 дней у мышей. Также удалось достичь длительной экспрессии искусственного гена metFTS в гипоталамусе и в черной субстанции мозга взрослых тимэктомированных крыс, что способствует проявлению противовоспалительной активности metFTS вектора и также может служить объяснением длительного сохранения высоких уровней metFTS в циркуляции тимэктомированных животных, которым вводили RAdmetFTS [72, 73]. Терапия геном аналога тимулина новорожденных бестимусных мышей nude способствовала длительному восстановлению уровня сывороточного тимулина, секреции РФГ, ФСГ, ЛГ [21], корректировала нарушения развития яичников, характерное для взрослых самок этой

линии [74], препятствовала снижению количества гонадотрофов, тиреотрофов, кортикотрофов и соматотрофов, значительно снижала содержание в гипоталамусе кортикотропин-рилизинг гормона и повышала содержание в надпочечниках кортикостерона [20, 75-77]. Данный способ терапии также восстанавливал функции гипофиза у старых мышей [78].

Итак, исследования последних 20 лет доказали влияние тимулина на ЦНС, гипофиз и гипоталамус и позволили разработать подходы к его клиническому применению для коррекции нейроэндокринных нарушений.

Другие пептиды тимуса. Тимозины бета 4, альфа 1, протимозин альфа. Тимозины α и β , входящие в состав фракции 5 тимозина, полученной из тимуса телят, первоначально рассматривались только как пептиды, влияющие на созревание тимоцитов и дифференцировку Т-клеток. Несмотря на свое коллективное название «тимозины», в настоящее время они известны как структурно и генетически несвязанные между собой пептиды, обнаруживающиеся во многих тканях животных и обладающие широким спектром действия, в том числе известно их влияние на нейроэндокринную систему. Наиболее изученными в этом плане являются тимозин β 4 (Т β 4), тимозин α 1 (Та1), и протимозин альфа (ПроТа) [79,80].

Т β 4. Т β 4 – пептид с молекулярной массой 5250 Да, состоящий из 43 аминокислот. Многочисленные исследования Т β 4 показали, что он обладает рядом физиологических свойств и выполняет многочисленные клеточные функции. Одной из важных функций Т β 4 является регуляция полимеризации актина путем секвестирования G-актиновых мономеров в тканях млекопитающих [81]. Т β 4 участвует также в процессах созревания лимфоцитов, выживания и миграции клеток, дифференцировке стволовых клеток, модуляции цитокинов, хемокинов, канцерогенезе, апоптозе, ангиогенезе, заживлении ран и т.д. [82-84].

Наибольший интерес к Т β 4 в последние годы возник в связи с его влиянием на нервную систему, например синаптогенез, жизнеспособность и миграцию нейронов, рост аксонов [81]. Нейропротекторное влияние Т β 4 обнаружено при апоптозе нейронов цыплят и крыс и росте и регенерации нейронов, возможно, за счет цитозольной актин-ремодулирующей активности и внеклеточного противоапоптозного действия [85]. Т β 4 способствует восстановлению периферической нейропатии у мышей с диабетом II типа

[86], участвует в процессах формирования структур среднего мозга у цыплят и мышей [87]. После лечения Т β 4 мышей с аутоэнцефаломиелитом происходило восстановление неврологических функций [88]. Т β 4 уменьшает нейротоксичность, индуцированную этанолом, в культивированных церебральных кортикальных астроцитах путем ингибирования апоптоза, возможно, за счет подавления процессов перекисного окисления [89]. Имеются данные, что Т β 4 положительно влияет на жизнеспособность нейронов и рост аксонов путем повышения экспрессии L1, являющегося белком клеточной адгезии [90].

На моделях эксайтотоксичности - патологического процесса, ведущего к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, что имеет место при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера, амиотрофическом латеральном склерозе, болезни Паркинсона, Т β 4 проявляет нейропротекторное действие. Пептид участвует в процессах активации микроглии - наиболее раннем процессе заживления повреждений [91].

Показана эффективность лечения Т β 4 травматического повреждения мозга у крыс. При этом снижалась гибель клеток гиппокампа, усиливался ангиогенез и нейрогенез в поврежденной коре и гиппокампе, увеличивался олигодендрогенез, значительно ускорялось восстановление сенсомоторных функций и пространственное обучение. При повреждении нервной ткани Т β 4 способствовал увеличению формирования микроглии и росту окончаний нейронов, что свидетельствует о его нейровосстановительном свойстве [92,93]. Терапевтическая эффективность Т β 4 при травме головного мозга, а также то, что он не обладает токсическим действием вне зависимости от дозы и проникает в головной мозг [94], открывает перспективы клинического использования Т β 4 для лечения травматических повреждений мозга [95, 96]. Т β 4 улучшает неврологические функциональные показатели после эмболического инсульта у крыс [97]. Обнаружена экспрессия Т β 4 как на развивающихся незрелых, так и на зрелых клетках головного мозга. Предполагается использовать Т β 4 для лечения инсульта в качестве нейровосстановительного препарата [98].

Та1. Та1 – пептид с молекулярной массой 3108 Да, состоящий из 28 аминокислот, наиболее изученный иммунорегуляторный пептид, первоначально выделенный из тимуса, а позже выявленный во многих органах и тканях млекопитающих, членистоногих, простейших, грибов,

бактерий. Та1 образуется из ПроТа в результате протеолитической модификации при участии лизосомального фермента аспарагинил эндопептидазы (легумина) [99].

Обнаружение Та1 у низших организмов указывает на то, что у древних одноклеточных этот пептид имел экзокринную природу и появился задолго до развития иммунной системы у многоклеточных [100]. Характерной чертой Та1 является его плейотропность. Кроме влияния на созревание, дифференцировку Т-клеток, продукцию антител, цитокинов, хемокинов, что лежит в основе его использования в качестве адъювантного и иммунотерапевтического препарата для лечения вирусных, опухолевых заболеваний и иммунодефицитных состояний, доказано присутствие Та1 в клетках нервной системы и его участие в работе нервной и эндокринной систем [101].

Например, Та1 ингибирует секрецию гипоталамусом релизинг гормонов тиреотропина, кортикотропина и соматостатина в инкубированных *in vitro* фрагментах гипоталамуса [102]. Иммуногистохимические исследования доказали присутствие эндогенного Та1 в нейронах гиппокампа [103] и в спинном мозге крыс, его влияние на выработку ФРН и экспрессию рецепторов к ФРН [104].

Неонатальная тимэктомия животных снижает уровень ФРН в гиппокампе и коре головного мозга и количество рецепторов к ФРН, а интрацеребральное введение Та1 восстанавливает эти показатели, что свидетельствует о его регуляторном влиянии на синтеза ФРН в мозге [105]. Также выявлено, что Та1 участвует в регуляции синаптической передачи возбуждения в нейронах гиппокампа крыс [106].

Рядом авторов показано нейропротекторное действие Та1 в экспериментах и клинике. Например, Та1 повышал противоопухолевый эффект *in vitro* и *in vivo* у крыс на моделях глиобластомы, злокачественной опухоли ЦНС, повышая экспрессию проапоптотических генов, таких как FasL, FasR и TNF α -R1 и увеличивая чувствительность клеток неоплазмы к оксидативному стрессу, что приводило к повышению эффективности химиотерапии [107]. Клинические испытания Та1 при раке легкого и молочной железы указали на то, что он не только ослабляет побочные эффекты химиотерапии, но также снижает нейротоксичность, вызванную химиотерапией [108].

ПроТа. Протимозин альфа (ПроТа) является сильно кислым белком, состоящим из 109 аминокислотных остатков, выявляется в ядре и цитоплазме клеток [79,109,110]. Он экспрессируется в больших количествах в разнообразных типах

клеток и тканей у позвоночных. Особенно высокие концентрации этого пептида в кортикальной зоне тимуса. Показано, что ПроТа играет важную роль в функционировании клеточных ядер, участвует в процессе ремодуляции ядерного хроматина, пролиферации и выживании клеток [110-113]. ПроТа может участвовать в деконденсации хроматина через его взаимодействие с гистоном H1 [114]. Хорошо известны иммунологические свойства ПроТа: усиление активности естественных киллерных клеток; повышение противоопухолевой активности моноцитов; усиление секреции ИЛ-2 и др. [115-118].

В последнее время было выявлено, что ПроТа является ключевым белком, вовлеченным в ингибирование некроза и апоптоза, индуцированных ишемией, в мозге и сетчатке глаза. ПроТа был выделен из кондиционной бессывороточной среды культуры кортикальных нейронов, где он ингибировал некроз, но вызывал апоптоз. В ишемическом мозге и сетчатке ПроТа показывал сильное ингибирование как некроза, так и апоптоза. [119,120], предотвращая быструю потерю уровня клеточного аденозинтрифосфата, изменяя сниженную мембранную локализацию транспортеров глюкозы, активируя Gi/o, фосфолипазу C и PKC β II [121].

Помимо этого ПроТа вызывал апоптоз через активацию регуляции проапоптотических белков семейства Bcl (2). Апоптоз, вызванный ПроТа, был затем ингибирован факторами роста, включая нейротрофический фактор мозгового происхождения. Обнаружена способность ПроТа индуцировать переключение способа смерти клеток с некроза на апоптоз, что воспроизведено в экспериментах на бессывороточных реперфузионных культурах. Системные инъекции ПроТа полностью ингибировали мозговые нарушения, моторную дисфункцию, дефект познавательной памяти, индуцированные церебральным ишемическим стрессом [121-123].

Была изучена локализация ПроТа в мозге. С помощью иммуногистохимического анализа было показано, что ПроТа экспрессируется повсеместно во взрослом мозге, но с различной интенсивностью сигнала. Самые сильные сигналы ПроТа наблюдались в областях мозга, важных для нейрогенеза, таких как суб-вентрикулярная зона, гранулярный клеточный слой зубчатой извилины и обонятельной луковицы. Сильная иммунореактивность была также обнаружена в ножке гипофиза, эпидермальных клетках, отграничивающих дорзальный третий и четвертый желудочки и в нейронах в слое клеток Пуркинье

в мозжечке. Было показано, что ПроТа локализован в ядре нейронов и в цитоплазматическом пространстве астроглиальных и микроглиальных клеток во взрослом мозге. Для выявления механизма цитозольной локализации ПроТа в мозг интрацеребровентрикулярно был введен ингибитор каспазы-3. Это привело к увеличению интенсивности свечения ПроТа в ядрах астроцитов, но не в микроглии [124].

ПроТа не классически высвобождается параллельно с S100A13 из нейронов в гиппокампе, стриатуме и соматосенсорной коре через три часа после церебральной ишемии, но амлексанокс (антиаллергический компонент) обратимо блокирует это нейрональное высвобождение ПроТа. Из астроцитов и микроглии при ишемическом стрессе секреция ПроТа не наблюдалась [125].

Была выявлена аминокислотная последовательность ПроТа, состоящая из 30 аминокислот - P30 (аминокислоты 49-78), которая полностью проявляла эффект, направленный против ишемического стресса в культивируемых кортикальных нейронах. Было показано, что введение P30 внутрь стекловидного тела глаза через 24 часа после ишемии сетчатки значительно блокировало функциональные изменения сетчатки, индуцированные ишемией. С другой стороны, внутрижелудочковая или системная инъекции P30 в течение часа после церебральной ишемии значительно блокировали нарушения мозга, индуцированные ишемией и нарушением кровеносных сосудов, что доказывает протективные свойства P30 [126].

В дальнейшем была установлена минимальная последовательность аминокислот P9 (9 аминокислот) в ПроТа, которая сохраняет нейропротекторную активность P30 (аминокислоты 49-78 ПроТа). Было использовано аланиновое сканирование P30. Было выявлено, что любая аминокислота в пептиде с 9-ю аминокислотами - P9 (аминокислоты 52-60) пептида P30 необходима для его протекторной активности в культивируемых кортикальных нейронах крысы против ишемического стресса. В реперфузионной модели ишемии сетчатки глаза внутривитреальная инъ-

екция P9 через 24 часа после ишемии значительно ингибировала клеточные и функциональные нарушения к 7 дню. Было показано, что системное введение P9 через 1 час после церебральной ишемии значительно блокировало повреждения головного мозга и нарушение сосудов мозга, вызванные церебральной ишемией, что свидетельствует о возможном использовании данного пептида для коррекции ишемических нарушений [127].

Таким образом, ПроТа экспрессируется повсеместно во взрослом мозге с различной интенсивностью. Он вовлечен в ингибирование некроза и апоптоза, индуцированных ишемией, в мозге и сетчатке глаза. Аминокислотная последовательность ПроТа, состоящая из 30 аминокислот (P30), полностью проявляла эффект, направленный против ишемического стресса в культивируемых кортикальных нейронах. В свою очередь из этих 30 аминокислот выявлена минимальная последовательность, состоящая из 9 аминокислот, которая проявляла нейропротекторную активность P30.

Заключение

Комплексные взаимодействия тимуса, нервной и эндокринной систем являются неотъемлемой частью нормального гомеостатического баланса, лежащего в основе поддержания здоровья организма [8,128]. Пептиды, продуцируемые клетками тимуса, существенно влияют на различные процессы в этих системах. В представленном обзоре авторы не рассматривали роль тимуса и его пептидов в нейроиммунных взаимодействиях при стрессе различного генеза, хотя активно работают над этой проблемой. Результаты исследований стресс-протекторных и анальгетических свойств тимических пептидов в норме и при стрессе представлены в ряде работ авторов [129-134]. Помимо этого изучается влияние тимуса и его пептидов на процессы обучения и памяти на моделях оборонительных и пищевых условных рефлексов [135-139]. Полученные результаты планируется отразить в следующем обзоре.

Литература

1. Savino W, Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocr Rev* 2000; 21(4):412-43.
2. Geenen V. Presentation of neuroendocrine self in the thymus: a necessity for integrated evolution of the immune and endocrine systems. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1261:42-8.
3. Solomon JB. Ontogeny of defined immunity in mammals. In: *Foetal and Neonatal Immunol. Frontiers of Biology*. Amer Elsevier Publ Co, NY 1971; 20:234-06.
4. Goya RG. The immune-neuroendocrine homeostatic network and aging. *Gerontology* 1991; 37(4):208-13.

5. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 2007; 211(2):144–56.
6. Leposavić G, Perisić M. Age-associated remodeling of thymopoiesis: role for gonadal hormones and catecholamines. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15(4-6):290-22.
7. Thyagarajan S, Priyanka HP. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases. *Ann Neurosci* 2012; 19(1):40-6.
8. Geenen V. The appearance of the thymus and the integrated evolution of adaptive immune and neuroendocrine systems. *Acta Clin Belg* 2012; 67(3):209-13.
9. Mentlein R, Kendall MD. The brain and thymus have much in common: a functional analysis of their microenvironments. *Immunol Today* 2000; 1(3):133-40.
10. Besedovsky HO, del Rey A. Physiological implications of the immuno-neuro-endocrine network. In: *Psychoneuroimmunology*. NY Acad Press 1991:589–08.
11. Saito H, Nishiyama N, Zhang Y, Abe Y. Learning disorders in thymectomized mice: a new screening model for cognitive enhancer. *J Behav Brain Res* 1997; 83(1-2):63-9.
12. Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47(1):161-5.
13. Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Brain Behav Immun* 2002; 16(5):557-568.
14. Dardenne M, Nabarra B, Lefrancier P. Contribution of zinc and other metals to the biological activity of serum thymic factor (FTS). *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79(17):5370–73.
15. Hadden JW. Thymic endocrinology. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840:352-8.
16. Bach JF, Dardenne M. Thymulin, a zinc-dependent hormone. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1989; 6(1):25-9.
17. Reggiani PC, Morel GR, Cónsole GM et al. The Thymus–Neuroendocrine Axis. Physiology, Molecular Biology, and Therapeutic Potential of the Thymic Peptide Thymulin. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1153:98–106.
18. Bach JF, Dardenne M, Goldstein AL. Clinical aspects of thymulin (FTS). In: *Thymic Hormones and Lymphokines. Basic Chemistry and Clinical Applications*. NY, Plenum Press 1984: 593–600.
19. Goldstein A. History of the Discovery of the Thymosins. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1112:1–13.
20. Martines EV, Reggiani PC, Schwerdt JI, Goya RG, Console GM. Thymulin gene therapy prevents the histomorphometric changes induced by thymulin deficiency in the thyrotrope population of mice. *Cells Tissues Organs* 2011; 194(1):67-75.
21. Goya RG, Reggiani PC, Vesenbeckh SM, et al. Thymulin gene therapy prevents the reduction in circulating gonadotropins induced by thymulin deficiency in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(1):E182-7.
22. Mocchegiani E, Malavolta M, Costarelli L et al. Is there a possible single mediator in modulating neuroendocrine-thymus interaction in ageing. *Curr Aging Sci*. 2013; 6(1):99-107.
23. Cohen S, Berrih S, Dardenne M, Bach JF. Feed-back regulation of the secretion of a thymic hormone (thymulin) by human thymic epithelial cells in culture. *Thymus* 1986; 8(3):109-19.
24. Goya RG, Brown OA, Pléau J-M, Dardenne M. Thymulin and the neuroendocrine system. *Peptides* 2004; 25(1):139-42.
25. Folch H, Eller G, Mena M, Esquivel P. Neuroendocrine regulation of thymus hormones: hypothalamic dependence of FTS level. *Cell Immunol* 1986; 102(1):211–6.
26. Goya RG, Gagnerault MC, Sosa YE. Reduced ability of pituitary extracts from old mice to stimulate thymulin secretion in vitro. *Mech Age Dev* 1995; 83(3):143–54.
27. Ban E, Gagnerault MC, Jammes H, Postel-Vinay MC, Haour F, Dardenne M. Specific binding sites for growth hormone in cultured mouse thymic epithelial cells. *Life Sci* 1991; 48(22):2141–8.
28. Goff BL, Roth JA, Arp LH, Incefy GS. Growth hormone treatment stimulates thymulin production in aged dogs. *Clin Exp Immunol* 1987; 68(3):580–7.
29. Goya RG, Gagnerault MC, Leite de Moraes MC, Savino W, Dardenne M. In vivo effects of growth hormone on thymus function in aging mice. *Brain Behav Immun* 1992; 6(4):341–54.
30. Goya RG, Gagnerault MC, Sosa YE, Dardenne M. Effects of growth hormone and thyroxine on thymulin secretion in aging rats. *Neuroendocrinology* 1993; 58(3):338–43.
31. Mocchegiani E, Paolucci P, Balsamo A, Cacciari E, Fabris N. Influence of growth hormone on thymic endocrine activity in humans. *Horm Res* 1990; 33(6):7–14.
32. Timsit J, Savino W, Safieh B, et al. GH and IGF-I stimulate hormonal function and proliferation of thymic epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(1):183–8.
33. Villa-Verde DM, deMello-Coelho V, Farias de Oliveira DA, Dardenne M, Savino W. Pleiotropic influence of triiodothyronine on thymus physiology. *Endocrinol* 1993; 133(2):867–75.
34. M, Savino W, Duval D, Kaiserlian D, Hassid J, Bach JF. Thymic hormone-containing cells. VII. Adrenals and gonads control the in vivo secretion of thymulin and its plasmatic inhibitor. *J. Immunol.* 1986;136 (4):1303–8.
35. Savino W, Bartoccioni E, Homo-Delarche F, Gagnerault MC, Itoh T, Dardenne M. Thymic hormone containing cells. IX. Steroids in vitro modulate thymulin secretion by human and murine thymic epithelial cells. *J. Steroid Biochem* 1988; 30(1-6):479–84.
36. Dardenne M, Savino W, Gagnerault MC, Itoh T, Bach JF. Neuroendocrine control of thymic hormonal production. I. Prolactin stimulates in vivo and in vitro the production of thymulin by human and murine thymic epithelial cells. *Endocrinol* 1989; 125(1):3–12.
37. Brown OA, Sosa YE, Bolognani F, Goya RG. Thymulin stimulates prolactin and thyrotropin release in an age-related manner. *Mech Age Dev* 1998; 104(3):249-62.
38. Savino W, Wolf B, Aratan-Spire S, Dardenne M. Thymic hormone containing cells. IV. Fluctuations in the thyroid hormone levels in vivo can modulate the secretion of thymulin by the epithelial cells of young mouse thymus. *Clin Exp Immunol* 1984; 55(3):629-35.
39. Fabris N, Mocchegiani E, Mariotti S, Pacini F, Pinchera A. Thyroid function modulates thymic endocrine activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(3):474–8.
40. Mocchegiani E, Amadio L, Fabris N. Neuroendocrine-thymus interactions. I. In vitro modulation of thymic factor secretion by thyroid hormones. *J Endocrinol Invest* 1990;13(2):139–47.
41. Molinero P, Soutto M, Benot S, Hmadcha A, Guerrero JM. Melatonin is responsible for the nocturnal increase observed in serum and thymus of thymosin alpha1 and thymulin concentrations: observations in rats and humans. *J Neuroimmunol* 2000;103(2):180-8.
42. Mocchegiani E, Santarelli L, Costarelli L, et al. Plasticity of neuroendocrine-thymus interactions during ontogeny and ageing: role of zinc and arginine. *Ageing Res Rev* 2006; 5(3):281-309.
43. Safieh-Garabedian B, Kanaan SA, Jabbur SJ Saade NE. Cytokine-mediated or direct effects of thymulin on the nervous system as assessed by pain-related behavior. *Neuroimmunomodulation* 1999; 6(1-2):39–44.
44. Camihort G, Luna G, Vesenbeckh S et al. Morphometric assessment of the impact of serum thymulin immunoneutralization on pituitary cell populations in peripubertal mice. *Cells Tiss. Organs*. 2006; 184(1):23–30.

45. Reggiani PC, Schwerdt JI, Console GM, Roggero EA, Dardenne M, Goya RG. Physiology and therapeutic potential of the thymic peptide thymulin. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(29):4690-6.
46. Brown OA, Sosa YE, Dardenne M, Pleau J, Goya RG. Growth hormone-releasing activity of thymulin on pituitary somatotropes is age dependent. *Neuroendocrinology* 1999; 69(1):20-7.
47. Brown OA, Sosa YE, Dardenne M, Pléau JM, Goya RG. Studies on the gonadotropin-releasing activity of thymulin: changes with age. *J. Gerontol. Biol Sci Med Sci.* 2000; 55(4):B170-6.
48. Garcia L, Hinojosa L, Dominguez R, Chavira R, Rosas P. Effects of infantile thymectomy on ovarian functions and gonadotrophin-induced ovulation in prepubertal mice: role of thymulin. *J Endocrinol* 2000; 166(2):381-7.
49. Wise T. In vitro and in vivo effects of thymulin on rat testicular steroid synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 66(3):129-35.
50. Zaidi SA, Kendall MD, Gillham B, Jones MT. The release of luteinizing hormone from pituitaries perfused with thymic extracts. *Thymus* 1988-1989; 12(4):253-64.
51. Hadley AJ, Rantle CM, Buckingham JC. Thymulin stimulates corticotrophin release and cyclic nucleotide formation in the rat anterior pituitary gland. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4(2):62-9.
52. Hinojosa L, Garcia L, Dominguez R, et al. Effects of thymulin and GnRH on the release of gonadotropins by in vitro pituitary cells obtained from rats in each day of estrous cycle. *Life Sci* 2004; 76(7): 795-804.
53. García L, Hinojosa L, Domínguez R, Chavira R, Rosas P. Effects of injecting thymulin into the anterior or medial hypothalamus or the pituitary on induced ovulation in prepubertal mice *Neuroimmunomodulation* 2005; 12(5):314-20.
54. Safieh-Garabedian B, Jabbur SJ, Dardenne M, Saadé NE. Thymulin related peptide attenuates inflammation in the brain induced by intracerebroventricular endotoxin injection. *Neuropharmacology.* 2011; 60(2-3):496-504.
55. Safieh-Garabedian B, Mayasi Y, Saadé NE Targeting neuroinflammation for therapeutic intervention in neurodegenerative pathologies: a role for the peptide analogue of thymulin (PAT). *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16(11):1065-73.
56. Yamanouchi T, Moromizato H, Kojima S, et al. Prevention of diabetes by thymic hormone in alloxan-treated rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 257(1-2):39-46.
57. Mizutani M, El-Fotoh M, Mori M, et al. In vivo administration of serum thymic factor (FTS) prevents EMC-D virus-induced diabetes and myocarditis in BALB/cAJcl mice. *Arch Virol* 1996; 141(1):73-83.
58. Kohda Y, Matsunaga Y, Yonogi K, Kawai Y, Awaya A, Gemba M. Protective effect of serum thymic factor, FTS, on cephaloridine-induced nephrotoxicity in rats. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(11): 2087-91.
59. Sun X, Yamada H, Yoshihara K, Awaya A, Yoshikai Y. In vivo treatment with a nonapeptide thymic hormone, facteur thymique serique (FTS), ameliorates chronic colitis induced by dextran sulphate sodium in mice. *Int Immunopharmacol* 2007; 7(7): 928-36.
60. Santos M, Henriques-Coelho T, Leite-Moreira A. Immunomodulatory role of thymulin in lung diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14(2):131-41.
61. Lunin SM, Khrenov MO, Novoselova TV, Parfenyuk SB, Novoselova EG. Thymulin, a thymic peptide, prevents the overproduction of pro-inflammatory cytokines and heat shock protein Hsp70 in inflammation-bearing mice. *Immunol Invest* 2008; 37(8):858-70.
62. Lunin SM, Glushkova OV, Khrenov MO, et al. Thymic peptides restrain the inflammatory response in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunobiology* 2013; 218(3):402-7.
63. Safieh-Garabedian B, Kanaan SA, Jalakhian RH, Poole S, Jabbur SJ, Saade NE. Hyperalgesia induced by low doses of thymulin injections: possible involvement of prostaglandin E2. *J Neuroimmunol* 1997; 73(1-2): 162-8.
64. Safieh-Garabedian B, Dardenne M, Kanaan SA, Atweh SF, Jabbur SJ, Saade NE. The role of cytokines and prostaglandin-E2 in thymulin induced hyperalgesia. *Neuropharmacology* 2000; 39(9):1653-61.
65. Safieh-Garabedian B, Jalakhian RH, Saade NE, Haddad JJ, Jabbur SJ, Kanaan SA. Thymulin reduces hyperalgesia induced by peripheral endotoxin injection in rats and mice. *Brain Res* 1996; 717(1-2):179-83.
66. Dardenne M, Saade N, Safieh-Garabedian B. Role of thymulin or its analogue as a new analgesic molecule. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088:153-63.
67. Safieh-Garabedian B, Kendall MD, Khamashta MA, Hughes GRV. Thymulin and its role in immunomodulation. *J Autoimmun* 1992; 5(5):547-55.
68. Safieh-Garabedian B, Ochoa-Chaar CI, Poole S, et al. Thymulin reverses inflammatory hyperalgesia and modulates the increased concentration of proinflammatory cytokines induced by ICV endotoxin injection. *Neuroscience* 2003;121(4): 865-73.
69. Safieh-Garabedian B., Dardenne M, Pleau JM, Saade NE Potent analgesic and anti-inflammatory actions of a novel thymulin-related peptide in the rat. *Br J Pharmacol* 2002; 136(6):947-55.
70. Saadé NE, Atweh SF, Jabbur SJ, Dardenne M, Bach JF, Safieh-Garabedian B. A thymulin analogue peptide with powerful inhibitory effects on pain of neurogenic origin. *Neuroscience.* 2003;119(1):155-65.
71. Goya RG, Console GM, Herenu CB, Brown OA, Rimoldi OJ. Thymus and aging: potential of gene therapy for restoration of endocrine thymic function in thymus-deficient animal models. *Gerontology* 2002; 48(5):325-8.
72. Reggiani PC, Herenu CB, Rimoldi OJ, et al. Gene therapy for long-term restoration of circulating thymulin in thymectomized mice and rats. *Gene Ther* 2006; 13(16):1214-21.
73. Morel GR, Brown OA, Reggiani PC, et al. Peripheral and mesencephalic transfer of a synthetic gene for the thymic peptide thymulin. *Brain Res Bull* 2006; 69(6): 647-51.
74. Reggiani PC, Barbeito CG, Zuccolilli GO, et al. Neonatal thymulin gene therapy prevents ovarian dysgenesis and attenuates reproductive derangements in nude female mice. *Endocrinology* 2012; 153(8):3922-8.
75. Martines E, Reggiani PC, Schwerdt JI, Goya RG, Cónsole G. Neonatal thymulin gene therapy in nude mice: Effects on the morphology of the pituitary corticotrope population. *Histol Histopathol.* 2011;26(4), 471-9.
76. Reggiani PC, Martines E, Ferese C, Goya R, Console GM. Morphological restoration of gonadotrope population by thymulin gene therapy in nude mice. *Histol Histopathol* 2009; 24(6): 729-35.
77. Reggiani PC, Martines EV, Camihort GA, Poch B, Goya RG, Console GM. Role of thymulin on the somatotropic axis in vivo. *Life Sci* 2012; 91(5-6):166-71.
78. Reggiani PC, Poch B, Cónsole GM, et al. Thymulin-based gene therapy and pituitary function in animal models of aging. *Neuroimmunomodulation.* 2011;18(5):350-356.
79. Hannappel E, Huff T. The thymosins. Prothymosin alpha, parathymosin, and beta-thymosins: structure and function. *Vitam Horm.* 2003;66:257-96.
80. Goldstein AL, Badamchian M. Thymosins: chemistry and biological properties in health and disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2004; 4(4):559-73.
81. Sun W, Kim H. Neurotrophic roles of the beta-thymosins in the development and regeneration of the nervous system. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1112:210-8.

82. Low T, Hu S, Goldstein A. Complete amino acid sequence of bovine thymosin beta 4: a thymic hormone that induces terminal deoxynucleotidyl transferase activity in thymocyte populations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78(2):1162-6.
83. Crockford D, Turjman N, Allan C, Angel J. Thymosin β 4: structure, function, and biological properties supporting current and future clinical applications. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1194:179-89.
84. Huff T, Muller CS, Otto AM, Netzker R, Hannappel E. beta-Thymosins, small acidic peptides with multiple functions. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001;33(3):205-20.
85. Choi SY, Noh MR, Kim DK, Sun W, Kim H. Neuroprotective function of thymosin-beta and its derivative peptides on the programmed cell death of chick and rat neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 362(3):587-93.
86. Wang L, Chopp M, Szalad A et al. Thymosin β 4 promotes the recovery of peripheral neuropathy in type II diabetic mice. *Neurobiol Dis*. 2012;48(3):546-55.
87. Wirsching HG, Kretz O, Morosan-Puopolo G, Chernogorova P, Theiss C, Brand-Saberi B. Thymosin β 4 induces folding of the developing optic tectum in the chicken (*Gallus domesticus*). *J Comp Neurol*. 2012; 520(8):1650-62.
88. Zhang J, Zhang ZG, Morris D, et al. Neurological functional recovery after thymosin beta4 treatment in mice with experimental auto encephalomyelitis. *Neuroscience*. 2009; 29;164(4):1887-93.
89. Yang H, Cui GB, Jiao XY, Wang J, Ju G, You SW. Thymosin-beta4 attenuates ethanol-induced neurotoxicity in cultured cerebral cortical astrocytes by inhibiting apoptosis. *Cell Mol Neurobiol*. 2010; 30(1):149-60.
90. Yang H, Cheng X, Yao Q, Li J, Ju G. The promotive effects of thymosin beta4 on neuronal survival and neurite outgrowth by upregulating L1 expression. *Neurochem Res*. 2008; 33(11):2269-80.
91. Popoli P, Pepponi R, Martire A, et al. Neuroprotective effects of thymosin beta4 in experimental models of excitotoxicity. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1112: 219-24.
92. Xiong Y, Mahmood A, Meng Y, et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of thymosin β 4 treatment following experimental traumatic brain injury. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1270:51-58.
93. Santra M, Chopp M, Zhang ZG, et al. Thymosin β 4 mediates oligodendrocyte differentiation by upregulating p38 MAPK. *Glia* 2012; 60(12):1826-38.
94. Mora CA, Baumann CA, Paino JE, Goldstein AL, Badamchian M. Biodistribution of synthetic thymosin beta 4 in the serum, urine, and major organs of mice. *Int J Immunopharmacol*. 1997; 19(1):1-8.
95. Ye Xiong, Asim Mahmood, Yuling Meng, et al. Treatment of traumatic brain injury with thymosin β 4 in rats. *J Neurosurg* 2011; 114(1):102-15.
96. Ye Xiong, Yanlu Zhang, Asim Mahmood, et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of thymosin beta4 treatment initiated 6 hours post injury following traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg* 2012; 116(5):1081-92.
97. Morris DC, Chopp M, Zhang L, Lu M, Zhang ZG. Thymosin beta4 improves functional neurological outcome in a rat model of embolic stroke. *Neuroscience* 2010; 169(2):674-82.
98. Morris DC, Chopp M, Zhang L, Zhang ZG. Thymosin beta4: a candidate for treatment of stroke? *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1194:112-17.
99. Sarandeses CS, Covelo G, Diaz-Jullien C, Freire M. Prothymosin alpha is processed to thymosin alpha 1 and thymosin alpha 11 by a lysosomal asparaginyl endopeptidase. *J Biol Chem* 2003; 278(5):13286-93.
100. Oates KK, Erdos M. Biochemical identification of thymosin alpha-1: its phylogenetic distribution and evolutionary implications. *Comp Biochem Physiol B*. 1989; 94(4):759-63.
101. Romani L, Moretti S, Fallarino F et al. Jack of all trades: thymosin α 1 and its pleiotropy. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1269:1-6.
102. Milenkovic L, Lyson K, Aguila MC, McCann SM. Effect of thymosin alpha 1 on hypothalamic hormone release. *Neuroendocrinology*. 1992;56(5):674-9.
103. Su YL, Ho KL, Dalakas MC, Mutchnick MG. Localization of immunoreactive thymosin alpha 1 in astrocytes of normal human brain. *Ann Neurol*. 1989; 26(2):277-80.
104. Turrini P, Aloe L. Evidence that endogenous thymosin alpha-1 is present in the rat central nervous system. *Neurochem Int*. 1999; 35(6):463-70.
105. Turrini P, Tirassa P, Vigneti E, Aloe L. A role of the thymus and thymosin-alpha1 in brain NGF levels and NGF receptor expression. *J Neuroimmunol*. 1998; 82(1):64-72.
106. Yang S, Liu ZW, Zhou WX, Zhang YX. Thymosin alpha-1 modulates excitatory synaptic transmission in cultured hippocampal neurons in rats. *Neurosci Lett*. 2003; 3350(2):81-4.
107. Sungarian A, Cielo D, Sampath P et al. Potential role of thymosin- α 1 adjuvant therapy for glioblastoma. *J Oncol*. 2009; 2009:302084.
108. An TT, Liu XY, Fang J, Wu MN. Primary assessment of treatment effect of thymosin alpha1 on chemotherapy-induced neurotoxicity. *Ai Zheng*. 2004; 23(11 Suppl):1428-30.
109. Cordero OJ, Nogueira M. Thymic hormones and peptides. In: "Encyclopedia of immunology". Eds. Delves P, Roitt I.M., 2-nd ed., Acad. Press, London, 1998; 2300-04.
110. Haritos AA, Tsolas O, Horecker BL. Distribution of prothymosin alpha in rat tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81(5):1391-93.
111. Haritos AA, Goodall GJ, Horecker BL. Prothymosin alpha and alpha 1-like peptides. *Methods Enzymol*. 1985;116: 255-65.
112. Smith MR. Prothymosin alpha: in search of a function. *Leuk. Lymphoma* 1995; 18(3-4):209-14.
113. Vareli K, Tsolas O, Frangou-Lazaridis M. Regulation of prothymosin alpha during the cell cycle. *Eur J Biochem*. 1996; 238(3):799-806.
114. Márquez J. Function of prothymosin alpha in chromatin decondensation and expression of thymosin beta-4 linked to angiogenesis and synaptic plasticity. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1112:201-9.
115. Danho W, Gabriel TF, Makofske RC. Isolation and identification of thymosin alpha 1 from calf spleen using high performance liquid chromatography. *Int J Pept Protein Res*. 1984; 23(6):630-36.
116. Oates KK, Ginsburg GT, Naylor PH, Affronti LF, Goldstein AL. Identification and distribution of thymosin alpha 1-like immunoreactivity. *Dev Comp Immunol*. 1988; 12(2):397-402.
117. Papamarcaki T, Tsolas O. Prothymosin alpha binds to histone H1 in vitro. *FEBS Lett*. 1994; 345(1):71-5.
118. Sburlati AR, De La Rosa A, Batey DW et al. Phosphorylation of human and bovine prothymosin alpha in vivo. *Biochemistry* 1993; 32(17): 4587-96.
119. Ueda H, Matsunaga H, Uchida H, Ueda M. Prothymosin alpha as a robustness molecule against ischemic stress to brain and retina. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1194:20-6.
120. Fujita R, Ueda H. Prothymosin-alpha1 prevents necrosis and apoptosis following stroke. *Cell Death Differ*. 2007; 14(10):1839-42.
121. Ueda H. Prothymosin alpha plays a key role in cell death mode-switch, a new concept for neuroprotective mechanisms in stroke. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008; 377(4-6):315-23.
122. Ueda H, Fujita R, Yoshida A, Matsunaga H, Ueda M. Identification of prothymosin-alpha1, the necrosis-apoptosis

- switch molecule in cortical neuronal cultures. *J Cell Biol.* 2007; 176(6):853-62.
123. Ueda H. Prothymosin alpha and cell death mode switch, a novel target for the prevention of cerebral ischemia-induced damage. *Pharmacol Ther.* 2009; 123(3):323-33.
124. Halder SK, Ueda H. Regional distribution and cell type-specific subcellular localization of Prothymosin alpha in brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2012; 32(1):59-66.
125. Halder SK, Matsunaga H, Ueda H. Neuron-specific non-classical release of prothymosin alpha: a novel neuroprotective damage-associated molecular patterns. *J Neurochem.* 2012; 123(2):262-75.
126. Halder SK, Matsunaga H, Yamaguchi H, Ueda H. Novel neuroprotective action of prothymosin α -derived peptide against retinal and brain ischemic damages. *J Neurochem.* 2013; 125(5):713-23.
127. Halder SK, Sugimoto J, Matsunaga H, Ueda H. Therapeutic benefits of 9-amino acid peptide derived from prothymosin alpha against ischemic damages. *Peptides* 2013; 43:68-75.
128. Armstrong MD, Klein JR. Immune-endocrine interactions of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis: integration, communication and homeostasis. *Arch Immunol Ther Exp* 2001; 49(3):231-7.
129. Киселева Н.М., Арион В.Я., Зими́на И.В., Москвина С.Н., Иноземцев А.Н. Тимус и стресс лимитирующая система. *Аллергол. и иммунол.* 2009;10(3):365-67.
130. Киселева Н.М., Иноземцев А.Н. Возможная роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы. *Иммунопатология, аллергол, инфектол.* 2010; 3:13-20.
131. Новоселецкая А.В., Киселева Н.М., Зими́на И.В. и соавт. Стресс-протекторное действие тактивина. *Фундаментальные и прикладные проблемы стресса.* Витебск, УО «ВГУ им. П. М. Машерова»; 2011: 231-33.
132. Новоселецкая А.В., Евтихин Д.В., Белова О.В., Иноземцев А.Н., Арион В.Я. Стресс-протекторное действие гормона и пептидов тимуса. III Международная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные проблемы стресса». Витебск; 2013: 276-78.
133. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Inozemtsev AN, Arion VYa Timulina impedisce lo stress emotivo nei ratti. *Italian Science Review* 2014; 4(13):118-21.
134. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Зими́на И. В. и соавт. Влияние тактивина на анальгезию, вызванную острой и хронической иммобилизацией. *ДАН* 2014; 458(3): 366-69.
135. Киселева Н.М., Новоселецкая А.В., Зими́на И.В., Иноземцев А.Н., Арион В.Я. Влияние тактивина на функциональное нарушение реакции избегания у крыс. *БЭБиМ.* 2009; 147(1):75-77.
136. Киселева Н.М., Новоселецкая А.В., Зими́на И.В. и соавт. Влияние тактивина на поведение и обучение крыс. *Вестник РАМН* 2010;1: 23-26.
137. Новоселецкая А.В., Киселева Н.М., Иноземцев А.Н., Белова О.В., Зими́на И.В., Арион В.Я. Тактивин и тимулин ускоряют процесс обучения и памяти после тимэктомии. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»* 2013; 15(3-4): 51-52.
138. Новоселецкая А.В., Киселева Н.М., Белова О.В. и соавт. Влияние иммуноактивных препаратов на формирование условного рефлекса пассивного избегания. *Вестник РАМН* 2014; 7-8:14-18.
139. Новоселецкая А. В., Киселева Н.М., Иноземцев А.Н. и соавт. Влияние препарата полипептидов тимуса (тактивина) на содержание возбуждающих и тормозных аминокислот в структурах мозга крыс. *Российский иммунол. журнал* 2012; 6(4):395-98.

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин
 ЦНС – центральная нервная система
 ГР- гормон роста
 IGF-I - инсулин-подобный фактор роста 1
 ПЛ – пролактин
 Т4 – тироксин
 Т3 – трийодтиронин
 ТТГ – тиреотропный гормон
 ГТ – гонадотропные гормоны
 ЛГ – лютеинизирующий гормон

КТ – кортикотропин
 РФГ – рилизинг фактор гонадотропина
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 РАТ – синтетический пептидный аналог тимулина
 ФНО α – фактор некроза опухоли альфа
 ФРН – фактор роста нервов
 metFTS – метионин-FTS (аналог тимулина)
 Т β 4 – тимозин бета 4
 Та1 – тимозин альфа 1
 ПроТа – Протимозин альфа

Сведения об авторах

Зими́на Ирина Васильевна – к.б.н., с.н.с. лаб. молекулярной иммунологии и биохимии ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России. Адрес: 119435, г.Москва, ул.Малая Пироговская, д. 1а; Тел.: 8-499-246-42-96; E-mail: yangicher@yandex.ru
 Белова Ольга Владимировна – д.б.н., зав. лабораторией молекулярной иммунологии и биохимии ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России. Адрес: 119435, г.Москва, ул.Малая Пироговская, д. 1а; Тел.: 8-499-246-43-42; E-mail: olgabelova49@yandex.ru
 Торховская Татьяна Ивановна – д.б.н., вед.н.с. лаб. молекулярной иммунологии и биохимии ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России; ст.н.с. лаб. нанолекрств ГУ НИИ БМХ РАМН им. В.Н.Ореховича. Адрес: 119435, г.Москва, ул.Малая Пироговская, д. 1а; Тел.: 8-499-246-43-56; E-mail: torti@mail.ru

Поступила 30.01.2015 г.