

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 3(39)

2026 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской
и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 22.09.26
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,5. Уч.-изд. л. 9,65.
Зак. 332.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздалкин (к.т.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веялкина (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент, научный редактор), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макавич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., профессор, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), И.В. Назаренко (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), Р.М. Тахауов (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (д.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), Ю.Л. Горбич (к.м.н., доцент, Минск), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., академик РАН, Москва), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), А.М. Пристром (д.м.н., профессор, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., д.п.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор, Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 33-77-77
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2026

№ 3(39)

2026

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

Ч.А. Гельдимамедов, А.Н. Коваль, А.В. Литвинчук, В.К. Шпудейко, К.А. Пуртова

SLC7A11/GPX4-зависимая резистентность к индукции ферроптоза в клетках острого миелоидного лейкоза: молекулярные маркёры и терапевтические перспективы

5

С.В. Зыблева, Я.Л. Навменова, А.Е. Силин, Е.С. Тихонова, О.А. Зайцева, С.Л. Зыблев, Т.Е. Гавриленко

Возрастная инволюция тимуса: механизмы ремоделирования Т-клеточного иммунитета

13

Медико-биологические проблемы

Е.Л. Артюшков, А.И. Козлова, А.Г. Скуратов, А.А. Призенцов, Н.А. Михайлова, А.А. Лызиков

Антибактериальные свойства сетчатого грыжевого протеза с полимерным покрытием в эксперименте *in vitro*

20

А.М. Шестюк, С.Н. Рябцева, И.А. Семеник

Морфологические изменения мышечно-эластического слоя лёгочной артерии при хранении в условиях умеренной гипотермии в растворе «Кустодиол»

26

Клиническая медицина

Л.А. Анисько

Изменение микробного пейзажа и антибактериальной резистентности у пациентов инфекционного стационара в период пандемии COVID-19

34

А.В. Величко, Ю.И. Ярец, З.А. Дундаров

Вторичный гиперпаратиреоз: дооперационная и интраоперационная топическая диагностика, хирургическое лечение

42

Д.И. Гавриленко, Е.В. Родина, А.В. Жарикова

Взаимосвязь расстройств взаимодействия «кишечник — мозг» и заболеваний печени

51

Reviews and problem articles

C.A. Geldimammedov, A.N. Koval, A.V. Litvinchuk, V.K. Shpudeiko, K.A. Purtova

SLC7A11/GPX4-dependent resistance to ferroptosis induction in acute myeloid leukemia cells: molecular markers and therapeutic prospects

S.V. Zybleva, Y.L. Navmenova, A.E. Silin, E.S. Tikhonova, O.A. Zaitseva, S.L. Zyblev, T.E. Gavrilenko

Age-related thymic involution: mechanisms of T-cell immunity remodeling

Medical-biological problems

E.L. Artyushkov, A.I. Kozlova, A.G. Skuratov, A.A. Prizentsov, N.A. Mikhailova, A.A. Lyzikov

Antibacterial properties of a polymer-coated mesh hernial prosthesis *in vitro*

A.M. Shestiuk, S.N. Ryabtseva, I.A. Siamionik

Morphological changes in the musculo-elastic layer of the pulmonary artery during storage under moderate hypothermia in a «Custodiol» solution

Clinical medicine

L.A. Anisko

Changes in the microbial landscape and antimicrobial resistance in patients of an infectious disease hospital during the COVID-19 pandemic

A.V. Velichko, Yu.I. Yarets, Z.A. Dundarov

Secondary hyperparathyroidism: preoperative and intraoperative topical diagnosis, surgical treatment

D.I. Haurylenka, E.V. Rodina, A.V. Zharikova

The Interplay Between Gut–Brain Interaction Disorders and Liver Diseases

И.Е. Гурьянова, Ю.С. Жаранкова, И.В. Овсяник, В.И. Лебедь, А.В. Солнцева

Беременность, роды и послеродовой период у женщин с наследственным ангиоотеком с дефицитом C1-ингибитора: обзор современных подходов к ведению и анализ данных опроса белорусских пациентов

64

А.В. Доманцевич, И.В. Назаренко

Экономическая эффективность низкодозовой рентгеновской компьютерной томографии всего тела в диагностике поражения скелета при множественной миеломе

75

Е.С. Зиновкина, Н.В. Чуешова, М.Н. Михасёв, А.С. Пилотович, А.С. Калашникова, О.В. Осипкина, А.С. Шафорост, А.А. Зятков, О.П. Шляхто, Д.А. Зиновкин

Изменение экспрессии BMP2 и BMP7 при TGF- β 1-индуцированном эндотелиально-мезенхимальном переходе клеток HUVEC

81

Ж.М. Козич, Н.Н. Климович, Т.В. Руденкова, С.А. Костюк, О.В. Красько, Ж.Н. Пугачева

Профиль изменений в генах MAPK-сигнального пути, репарации ДНК/РНК, контроля и регуляции клеточного цикла при плазмоклеточных новообразованиях

87

Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, С.В. Зыблева, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Е.С. Тихонова

Сцинтиграфическая оценка гипоксии миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких на разборе клинического случая

94

Т.Х. Нгуен, Д.С. Нгуен, М.Т. Нгуен

Распространённость артериальной гипертензии и связанных с ней профессиональных факторов среди работников металлургической и керамической промышленности во Вьетнаме

101

Обмен опытом

Я.В. Мордовкина, А.О. Жарикова, Т.В. Бобр, Е.Б. Мордовкин, Г.В. Вашкевич

Клинический случай сохранности зрительных функций при гемодинамически значимом стенозе внутренней сонной артерии

109

I.E. Guryanova, Yu.S. Zharankova, I.V. Ausianik, V.I. Lebedz, A.V. Solntsava

Pregnancy, delivery, and the postpartum period in women with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a review of current management approaches and analysis of survey data from Belarusian patients

A.V. Domantsevich, I.V. Nazarenko

Economic efficiency of low-dose whole-body X-ray computed tomography in the diagnosis of skeletal lesions in multiple myeloma

E.S. Zinovkina, N.V. Chueshova, M.N. Mikhashev, A.S. Pilotovich, A.S. Kalashnikova, O.V. Osipkina, A.S. Shaforost, A.A. Zyatkov, O.P. Shlyakhto, D.A. Zinovkin

The alterations in BMP2 and BMP7 expression during TGF- β 1-induced endothelial-to-mesenchymal transition in HUVEC

Zh.M. Kozich, N.N. Klimkovich, T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk, O.V. Kras'ko, J.N. Pugacheva

Profile of Gene Alterations in the MAPK Signaling Pathway, DNA/RNA Repair, and Cell Cycle Control and Regulation in Plasma Cell Neoplasms

A.V. Rodzina, D.I. Haurilenka, N.I. Karzhaneuskaya, S.V. Zybleva, A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, K.S. Tsikhonova

Scintigraphic assessment of myocardial hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a clinical case study

T.H. Nguyen, D.S. Nguyen, M.T. Nguyen

Prevalence of hypertension and associated occupational factors among steel and ceramic tile workers in Vietnam

Experience exchange

Ya.V. Mordovkina, A.O. Zharikova, T.V. Bobr, E.B. Mordovkin, G.V. Vashkevich

A clinical case of visual function preservation in hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery

УДК 612.438:612.017:612.67

DOI: 10.58708/2074-2088.2026-3(39)-13-19

С.В. Зыблева¹, Я.Л. Навменова¹,
А.Е. Силин¹, Е.С. Тихонова¹,
О.А. Зайцева², С.Л. Зыблев¹,
Т.Е. Гавриленко¹

ВОЗРАСТНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА: МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

В обзоре систематизированы современные представления о молекулярных, клеточных и нейроэндокринных механизмах возрастной инволюции тимуса и её роли в формировании иммуностарения (immunosenescence) и онкопатологии. Проанализированы ключевые транскрипционные факторы (Foxn1, E2F3, Myc), сигнальные каскады (Notch/DLL4, PPAR γ) и эпигенетические регуляторы (miR-181a), координирующие деградацию тимусных эпителиальных клеток и замещение паренхимы жировой тканью. Особое внимание уделено роли половых стероидов в индукции атрофии органа, физиологическим особенностям гестационной инволюции (ось RANK/прогестерон), а также протективным эффектам калорической рестрикции и соматотропной оси (GH/IGF-1). С клинической точки зрения охарактеризовано влияние деградации медуллярного компартмента на искажение негативной селекции и накопление супрессорных пулов Т-регуляторных клеток (tTreg), блокирующих противоопухолевый надзор в пожилом возрасте. Обоснована перспективность использования кольцевых ДНК-эксцизий Т-клеточного рецептора (TREC) в качестве прецизионного биомаркера истинного функционального сенесценса тимуса.

Ключевые слова: тимус, возрастная инволюция, тимопоз, иммуностарение, Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, половые гормоны, противоопухолевый иммунитет, биомаркер TREC

Введение

Тимус является центральным органом лимфопоза, обеспечивающим антигеннезависимую дифференцировку, созревание и селекцию Т-лимфоцитов, а также формирование центральной иммунологической толерантности [1–4]. Развитие Т-клеток представляет собой жёстко регулируемый процесс. Дифференцировка и селекция тимоцитов протекают в корковом и мозговом веществе органа, что необходимо для элиминации аутореактивных клонов, предотвращения аутоиммунных процессов и последующего экспорта на периферию пула наивных Т-клеток с широким антигенраспознающим репертуаром [3–5].

Стромальный компартмент тимуса представлен тимусными эпителиальными

клетками (ТЭК). Выделяют две основные популяции: кортикальные (сТЕС) и медуллярные (mТЕС), координирующие процессы положительной и отрицательной селекции соответственно. Пространственная локализация и межклеточные взаимодействия созревающих тимоцитов с субпопуляциями ТЭК определяют параметры созревания и миграции функционально компетентных Т-лимфоцитов.

Тимопоэтическая функция тимуса детерминирована этапом онтогенеза. Максимальная интенсивность лимфопоза регистрируется в пренатальном периоде и раннем детстве. После завершения пубертатного периода инициируется процесс возрастной инволюции органа, сопровождающийся прогрессирующей

атрофией функциональной паренхимы и снижением противоопухолевого иммунного надзора [3].

Клеточные механизмы тимопоза и дифференцировки

Мигрирующие из костного мозга лимфоидные предшественники поступают в тимус, где запускается программа их Т-линейной дифференцировки. На начальных этапах клетки экспрессируют фенотип двойных негативных (DN) тимоцитов, характеризующихся исключительным отсутствием ко-рецепторов CD4 и CD8. Созревание DN-пула включает последовательные стадии DN1–DN4, верифицируемые по мембранной экспрессии маркеров CD44 и CD25. Экспрессия бета-цепи Т-клеточного рецептора (TCR) на стадии DN3 индуцирует пролиферацию и переход клеток на стадию двойных позитивных (DP) тимоцитов, одновременно экспрессирующих ко-рецепторы CD4 и CD8.

Положительная селекция детерминирует направление дифференцировки DP-timoцитов в линию Т-хелперов (CD4+) или цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) с формированием одиночных позитивных (SP) Т-клеток. SP-лимфоциты мигрируют в медуллярное вещество тимуса для прохождения негативной селекции, опосредованной mTEC. Аутореактивные клоны SP Т-клеток элиминируются путем апоптоза, а прошедшие селекцию пулы экспортируются в системный кровоток, формируя периферический репертуар наивных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и тимусных регуляторных Т-клеток (tTreg, CD4+) [3, 6–8].

Помимо конвенциональных лимфоцитов, строма тимуса обеспечивает развитие естественных киллерных Т-клеток (NKT-клеток), проходящих общую DP-стадию онтогенеза [7, 8]. Дифференцировка в NKT-ряд после положительной селекции регулируется специфическим комплексом транскрипционных факторов. Критическим регулятором созревания инвариантных iNKT-клеток на этапе DP-timoцитов является транскрипционный репрессор

НКАР, контролирующий диагностические и биологические характеристики данной популяции в норме и при патологии [6, 7].

Кинетика возрастной инволюции и биомаркеры функциональной активности

Прямым лабораторным маркером интенсивности тимопоза является определение уровня кольцевых ДНК-эксцизов Т-клеточного рецептора (TREC) [1]. Молекулы TREC формируются как побочный продукт V(D)J-рекомбинации генов TCR, обладают стабильностью и не реплицируются при митозе, что позволяет верифицировать TREC-позитивные пулы как недавние тимусные эмигранты (RTE) [1]. Базовый репертуар циркулирующих Т-лимфоцитов формируется пренатально. Максимальные морфометрические параметры тимуса фиксируются в неонатальном периоде, а прогрессирующее замещение паренхимы жировой и соединительной тканью манифестирует после полового созревания [3, 9].

Активный тимопозз сохраняется до четвертого десятилетия жизни, что подтверждается наличием функциональной паренхимы с DP-timoцитами [3, 10]. Редукция пула DP-клеток и падение концентрации TREC в периферической крови регистрируются после 40 лет [3, 11, 12]. В зрелом возрасте поддержание гомеостаза наивных Т-лимфоцитов обеспечивается преимущественно за счёт механизмов периферической гомеостатической пролиферации (самообновления), а не путём импорта RTE de novo [10, 13].

Масса тимуса снижается со скоростью около 3% в год до среднего возраста, после чего темпы атрофии замедляются до уровня менее 1% ежегодно [4, 14–16]. Патогенетической основой возрастной инволюции является поступательная потеря функционально активных ТЭК под влиянием падения экспрессии сигнальных молекул и ростовых факторов [14]. Снижение интенсивности тимопоза ассоциировано с дефицитом фактора роста кератиноцитов (KGF) и интерлейкина-7

(IL-7) [17, 18, 19]. Нарушение селекции тимоцитов нарушает гомеостаз IL-7-экспрессирующих сТЕС *in vivo*, что лимитирует ёмкость функциональных ниш и снижает эффективность иммунной реконституции при старении [9–13].

Молекулярно-генетическая регуляция инволюции и Т-клеточного старения

Возрастная перестройка тимуса определяется транскрипционным дисбалансом. С возрастом снижается экспрессия положительных регуляторов тимопоэза (Foxn1, E2F3, Myc, Wnt4, FGF21, KGF, IL-7, IL-22, Lamin-B1, Leptin, GH, IGF-1, Ghrelin, рецептора GHSR) и регуляторной микроРНК miR-181a-5p [4, 20]. Параллельно нарастает активность негативных регуляторов (Axin, LIF, OSM, IL-6, SCF, IL-1beta, miR-125a-5p, miR-205-5p, фоллистатина) [4, 20].

Транскриптомный анализ ТЭК выявляет снижение экспрессии мишеней транскрипционного фактора E2F3 и ассоциированных с клеточным циклом белков в сТЕС и mТЕС на ранних этапах инволюции [4, 21, 22]. Падение активности E2F3 индуцирует блок клеточного цикла ТЭК при старении [22]. Данный дефект сочетается с дефицитом рибосомальных генов и молекулярных мишеней фактора Мус, контролирующего транскрипционную программу роста фетальных ТЭК и определяющего итоговую массу органа [23].

Эпигенетическая дисрегуляция при старении Т-клеточного звена опосредована изменением профиля микроРНК (miR-181a, miR-146a, miR-155, let-7f) [20]. Стареющие Т-лимфоциты характеризуются ослаблением сигнальной трансдукции через TCR-комплекс вследствие нарушения фосфорилирования киназы ERK после антигенпрезентации [20]. Молекулярным триггером дефекта является дефицит miR-181a, вызывающий гиперэкспрессию фосфатазы DUSP6, которая дефосфорилирует ERK и повышает порог активации TCR, блокируя ранние этапы иммунного ответа у лиц старших возрастных групп [20].

Метаболические факторы и нейро-эндокринный контроль

Инволюция тимуса патогенетически сопряжена с эктопическим накоплением адипоцитов в паренхиме органа [4]. Избыток интратимусной жировой ткани ингибирует лимфопоэз посредством секреции адипоцитокинов [24]. Ограничение калорийности рациона блокирует интратимусный адипогенез через супрессию транскрипционного фактора PPARgamma в стромальных клетках, пролонгируя сохранность функциональных ниш и разнообразие репертуара TCR [4, 25, 26]. Фармакологический миметик калорической рестрикции ресвератрол подавляет вызванную ожирением инволюцию тимуса и сенесцентные изменения стромы [27, 28]. Метаболический сигналинг через ось грелин-лептин и их рецепторы (Ghrl–GHSR) защищает тимус от атрофии, блокируя адипогенез и эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) ТЭК [25, 29, 30].

Эндокринным триггером атрофии тимуса является пиковый уровень половых стероидов в пубертатном периоде [4]. Андрогены и эстрогены снижают выживаемость ранних Т-клеток-предшественников и сТЕС, блокируя пролиферацию beta-селектированных тимоцитов [31–33]. Половые стероиды ингибируют экспрессию Notch-лиганда Delta-like 4 (DLL4) на сТЕС, а хирургическая или медикаментозная SSA-терапия (sex steroid ablation) восстанавливает Notch-сигналинг и активизирует тимопоэз [34–36].

Физиологическим вариантом стероид-индуцированной деградации органа является гестационная инволюция тимуса, опосредованная прогестероном и необходимая для поддержания фертильности [38, 39]. Направленная экспрессия рецептора RANK в эпителиальных клетках тимуса координирует гормон-индуцированную атрофию и селекцию пула естественных регуляторных Т-клеток (Treg) в период гестации, что предотвращает спонтанные аборт и гестационный сахарный диабет [40].

Протективным действием в отношении возрастной атрофии обладает соматотропная ось (GH/IGF-1) [41]. Системное действие гормона роста увеличивает массу тимуса и повышает концентрацию TREC [41]. Сочетанное применение рекомбинантного человеческого ГР, дегидроэпиандростерона и метформина (протокол TRIM) индуцирует регенерацию функциональной ткани тимуса и реверсию эпигенетического возраста человека [42]. Дефицит тимусного экспорта наивных Т-лимфоцитов определяет неэффективность формирования иммунологической памяти при инфекциях и вакцинации у пожилых людей [43, 44].

Клиническое значение инволюции в онкоиммунологии

Инволюция тимуса, обусловленная первичными дефектами ТЭК, нарушает межклеточные взаимодействия между комплексами МНС-II/аутопептид на mTЭС и TCR на тимоцитах [5, 45, 46]. Изменение силы сигнала TCR ухудшает эффективность процессов негативной селекции и относительно усиливает генерацию пула дифференцированных в тимусе регуляторных Т-клеток (tTreg, CD4+) [46–47]. Данные сдвиги вызывают ослабление противоопухолевого иммунного надзора ввиду снижения способности к распознаванию неоантигенов и элиминированию опухолей [5]. Транзиторная блокада центральной толерантности и дефицит экспрессии гена Aire способны усилить противоопухолевый иммунитет за счёт преднамеренного высвобождения аутореактивных конвенциональных Т-лимфоцитов (Tcon), распознающих ассоциированные с опухолью аутоантигены [49–51].

В процессе старения инволюционировавший тимус генерирует относительно повышенное количество поликлональных tTreg-клеток [5, 47]. Данная популяция совместно с периферическими pTreg-клетками инфильтрирует опухолевую массу и формирует супрессивное микроокружение, блокирующее эффекторный потенциал CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов,

что напрямую способствует выживанию и прогрессии малигнизированных клеток [52–56]. Возрастная деградация тимуса ассоциирована с экспоненциальным ростом частоты рака у пожилых людей [57]. Атрофированный тимус функционирует как преметастатический резервуар; при этом специфическое воспалительное микроокружение органа индуцирует гетерогенное состояние dormancy (спячки) опухолевых клеток на клеточном и популяционном уровнях [5].

Заключение

Возрастная инволюция тимуса представляет собой мультифакторный процесс, занимающий центральное место в механизмах развития иммуностарения (immunosenescence) и системного возраст-ассоциированного воспаления (inflammaging) [3–5]. Системная деградация гистоархитектоники органа, манифестирующая после завершения пубертатного периода под влиянием пиковых концентраций гонадостероидов и прогрессирующая после четвёртого десятилетия жизни, инициируется первичными дефектами и поступательной потерей функционально активных популяций тимусных эпителиальных клеток (ТЕК) [4].

Выделяются три ключевых патогенетических вектора, координирующих угасание центрального Т-клеточного лимфопоза: эпигенетическая и транскрипционная дисрегуляция, нейроэндокринный и стероидный контроль, метаболическое и стромальное ремоделирование.

В клиническом аспекте инволюция тимуса приводит к редукции экспорта наивных Т-лимфоцитов, сужению разнообразия антигенраспознающего репертуара TCR и вынужденному переходу иммунной системы на автономное гомеостатическое самообновление клеток на периферии [3, 10]. Важнейшим следствием деградации медуллярного стромального компартмента является искажение процессов негативной селекции, накопление супрессорных tTreg и pTreg в микроокружении опухолевых

локусов, обуславливая неэффективность противоопухолевого надзора и рост онкологической заболеваемости у лиц пожилого возраста [5, 54–56]. Внедрение в практику методов оценки тимопоэза, основанных на детекции молекул TREC, позволяет рассматривать данный биомаркер в качестве валидного клинико-лабораторного биомаркера для оценки истинной емкости тимопоэза и мониторинга темпов иммуностарения организма. [1, 4].

Библиографический список

1. T cell receptor excision circles as a tool for evaluating thymic function in young children / A. Levy [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2019. – Vol. 52, No. 7. – Article e8292.
2. Role of thymus in health and disease / S. Gulla [et al.] // *Int. Rev. Immunol.* – 2023. – Vol. 42, No. 5. – P. 347–363.
3. Thapa, P. The role of the thymus in the immune response / P. Thapa, D. L. Farber // *Thorac. Surg. Clin.* – 2019. – Vol. 29, No. 2. – P. 123–131.
4. Age-related thymic involution: mechanisms and functional impact / Z. Liang [et al.] // *Aging Cell.* – 2022. – Vol. 21, No. 8. – Article e13671.
5. Thymic function associated with cancer development, relapse, and antitumor immunity: a mini-review / W. Wang [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – Article 773.
6. Bosticardo, M. Human thymus in health and disease: recent advances in diagnosis and biology / M. Bosticardo, L. D. Notarangelo // *Semin. Immunol.* – 2023. – Vol. 66. – Article 101732.
7. The transcriptional repressor NKAP is required for the development of iNKT cells / P. Thapa [et al.] // *Nat. Commun.* – 2013. – Vol. 4. – Article 1582.
8. The transcriptional programs of iNKT cells / E. Y. Kim [et al.] // *Semin. Immunol.* – 2015. – Vol. 27, No. 1. – P. 26–32.
9. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection / B. F. Haynes [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 529–560.
10. Long-term maintenance of human naive T cells through in situ homeostasis in lymphoid tissue sites / J. J. Thome [et al.] // *Sci. Immunol.* – 2016. – Vol. 1, No. 6. – Article eaah6505.
11. Aurora, R. Does aging activate T-cells to reduce bone mass and quality? / R. Aurora, D. Veis // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2022. – Vol. 20, No. 5. – P. 326–333.
12. Thymic output and functionality of the IL-7/IL-7 receptor system in centenarians: implications for the neolymphogenesis at the limit of human life / M. Nasi [et al.] // *Aging Cell.* – 2006. – Vol. 5, No. 2. – P. 167–175.
13. Mitchell, W. A. Tracing thymic output in older individuals / W. A. Mitchell, P. O. Lang, R. Aspinall // *Clin. Exp. Immunol.* – 2010. – Vol. 161, No. 3. – P. 497–503.
14. Thymic involution and immune reconstitution / H. E. Lynch [et al.] // *Trends Immunol.* – 2009. – Vol. 30, No. 7. – P. 366–373.
15. Palmer, D. B. The effect of age on thymic function / D. B. Palmer // *Front. Immunol.* – 2013. – Vol. 4. – Article 316.
16. George, A. J. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? / A. J. George, M. A. Ritter // *Immunol. Today.* – 1996. – Vol. 17, No. 6. – P. 267–272.
17. Regulation of thymic epithelium by keratinocyte growth factor / M. Erickson [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, No. 9. – P. 3269–3278.
18. Ontogeny and regulation of IL-7-expressing thymic epithelial cells / M. Zamisch [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, No. 1. – P. 60–67.
19. Thymocyte selection regulates the homeostasis of IL-7-expressing thymic cortical epithelial cells in vivo / A. R. Ribeiro [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191, No. 3. – P. 1200–1209.
20. Metabolic signaling as a driver of T cell aging / M. Choi [et al.] // *Immune Netw.* – 2025. – Vol. 25, No. 1. – Article e14.
21. Global transcriptional profiling reveals distinct functions of thymic stromal subsets and age-related changes during thymic involution / S. Ki [et al.] // *Cell Rep.* – 2014. – Vol. 9, No. 1. – P. 402–415.
22. E2f3 is critical for normal cellular proliferation / P. O. Humbert [et al.] // *Genes Dev.* – 2000. – Vol. 14, No. 6. – P. 690–703.
23. Myc controls a distinct transcriptional program in fetal thymic epithelial cells that determines thymus growth / J. E. Cowan [et al.] // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10, No. 1. – Article 5498.
24. Dixit, V. D. Thymic fatness and approaches to enhance thymopoietic capacity in aging / V. D. Dixit // *Curr. Opin. Immunol.* – 2010. – Vol. 22, No. 4. – P. 541–548.
25. Axin expression in thymic stromal cells contributes to an age-related increase in thymic adiposity and is associated with reduced thymopoiesis independently of ghrelin signaling / H. Yang [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – Vol. 85, No. 6. – P. 928–938.
26. Delay of T cell senescence by caloric restriction in aged long-lived nonhuman primates / I. Mesaoudi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103, No. 51. – P. 19448–19453.
27. Gulvady, A. A. Resveratrol inhibits the deleterious effects of diet-induced obesity on thymic function / A. A. Gulvady, H. P. Ciolino, C. A. Jolly // *J. Nutr. Biochem.* – 2013. – Vol. 24, No. 9. – P. 1625–1633.
28. Resveratrol ameliorates thymus senescence changes in D-galactose induced mice / T. T. Wei [et al.] // *Microbiol. Immunol.* – 2020. – Vol. 64,

No. 9. – P. 620–629.

29. Friedman, J. M. Leptin and the regulation of body weight in mammals / J. M. Friedman, J. L. Halaas // *Nature*. – 1998. – Vol. 395, No. 6704. – P. 763–770.

30. Age-associated remodeling of T cell immunity and metabolism / S. Han [et al.] // *Cell Met.* – 2023. – Vol. 35, No. 1. – P. 36–55.

31. Androgen receptors in thymic epithelium modulate thymus size and thymocyte development / N. J. Olsen [et al.] // *Endocrinology*. – 2001. – Vol. 142, No. 3. – P. 1278–1283.

32. MCL1 increases primitive thymocyte viability in female mice and promotes thymic expansion into adulthood / J. Gui [et al.] // *Int. Immunol.* – 2011. – Vol. 23, No. 10. – P. 647–659.

33. Zoller, A. L. Estrogen induces thymic atrophy by eliminating early thymic progenitors and inhibiting proliferation of beta-selected thymocytes / A. L. Zoller, G. J. Kersh // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, No. 12. – P. 7371–7378.

34. Activation of thymic regeneration in mice and humans following androgen blockade / J. S. Sutherland [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, No. 4. – P. 2741–2753.

35. Abramson, J. Thymic epithelial cells / J. Abramson, G. Anderson // *Annu. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 85–118.

36. Sex steroid blockade enhances thymopoiesis by modulating Notch signaling / E. Velardi [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211, No. 12. – P. 2341–2349.

37. Thomas, R. Contributions of age-related thymic involution to immunosenescence and inflammation / R. Thomas, W. Wang, D. M. Su // *Immun. Ageing*. – 2020. – Vol. 17. – Article 2.

38. Clarke, A. G. Histological changes in the thymus during mouse pregnancy / A. G. Clarke, M. D. Kendall // *Thymus*. – 1989. – Vol. 14, No. 1–3. – P. 65–78.

39. Progesterone receptors in the thymus are required for thymic involution during pregnancy and for normal fertility / T. A. Tibbetts [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – Vol. 96, No. 21. – P. 12021–12026.

40. RANK links thymic regulatory T cells to fetal loss and gestational diabetes in pregnancy / M. Paolino [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 589, No. 7842. – P. 442–447.

41. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults / L. A. Napolitano [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, No. 3. – P. 1085–1098.

42. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans / G. M. Fahy [et al.] // *Aging*

Cell. – 2019. – Vol. 18, No. 6. – Article e13028.

43. Premature thymic functional senescence is a hallmark of childhood acute lymphoblastic leukemia survivorship / T. Kientega [et al.] // *Blood Cancer J.* – 2024. – Vol. 14, No. 1. – Article 96.

44. T cell fate decisions during memory cell generation with aging / I. Sturmlechner [et al.] // *Semin. Immunol.* – 2023. – Vol. 69. – Article 101800.

45. Thymic output in aged mice / J. S. Hale [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103, No. 22. – P. 8447–8452.

46. Petrie, H. T. Role of thymic organ structure and stromal composition in steady-state postnatal T-cell production / H. T. Petrie // *Immunol. Rev.* – 2002. – Vol. 189. – P. 8–19.

47. Capacity of tTreg generation is not impaired in the atrophied thymus / J. Oh [et al.] // *PLoS Biol.* – 2017. – Vol. 15, No. 11. – Article e2003352.

48. Autonomous role of medullary thymic epithelial cells in central CD4⁺ T cell tolerance / M. Hinterberger [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, No. 6. – P. 512–519.

49. Enhancement of an anti-tumor immune response by transient blockade of central T cell tolerance / I. S. Khan [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211, No. 5. – P. 761–768.

50. Zhu, M. L. Aire deficiency promotes TRP-1-specific immune rejection of melanoma / M. L. Zhu, A. Nagavalli, M. A. Su // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73, No. 8. – P. 2104–2116.

51. Su, M. A. Breaking through the central tolerance ceiling to unleash anticancer immune responses / M. A. Su, M. S. Anderson // *Oncoimmunology*. – 2014. – Vol. 3. – Article e950169.

52. Takeuchi, Y. Roles of regulatory T cells in cancer immunity / Y. Takeuchi, H. Nishikawa // *Int. Immunol.* – 2016. – Vol. 28, No. 8. – P. 401–409.

53. Homeostasis and function of regulatory T cells in aging / J. Raynor [et al.] // *Curr. Opin. Immunol.* – 2012. – Vol. 24, No. 4. – P. 482–487.

54. A major role for Bim in regulatory T cell homeostasis / C. A. Chougnet [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186, No. 1. – P. 156–163.

55. CD8⁺ cytotoxic T cell and FOXP3⁺ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes / F. Liu [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 130, No. 3. – P. 645–655.

56. Curiel, T. J. Regulatory T cells and treatment of cancer / T. J. Curiel // *Curr. Opin. Immunol.* – 2008. – Vol. 20, No. 2. – P. 241–246.

57. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship / M. C. White [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* – 2014. – Vol. 46, No. 3, Suppl. 1. – P. S7–S15.

S.V. Zybleva, Y.L. Navmenova, A.E. Silin, E.S. Tikhonova,
O.A. Zaitseva, S.L. Zyblev, T.E. Gavrilenko

**AGE-RELATED THYMIC INVOLUTION:
MECHANISMS OF T-CELL IMMUNITY REMODELING**

The review systematizes current concepts of the molecular, cellular, and neuroendocrine mechanisms underlying age-related thymic involution and its role in the development of immunosenescence and oncopathology. Key transcription factors (Foxn1, E2F3, Myc), signaling pathways (Notch/DLL4, PPAR γ), and epigenetic regulators (miR-181a) coordinating the degradation of thymic epithelial cells and the replacement of parenchyma with adipose tissue are analyzed. Particular attention is paid to the role of sex steroids in inducing organ atrophy, the physiological characteristics of gestational involution (RANK/progesterone axis), and the protective effects of caloric restriction and the somatotrophic axis (GH/IGF-1). From a clinical perspective, the impact of medullary compartment degradation on the distortion of negative selection and the accumulation of suppressive pools of regulatory T-cells (tTreg) that block antitumor surveillance in old age is characterized. The prospects of using T-cell receptor excision circles (TRECs) as a precision biomarker of true functional thymic senescence are substantiated.

Key words: *thymus, age-related involution, thymopoiesis, immunosenescence, T-lymphocytes, regulatory T-cells, sex hormones, antitumor immunity, TREC biomarker*

Поступила 24.07.26