

ОПРЕДЕЛЯЮЩАЯ РОЛЬ ТИМУСА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ, ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Козлов В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Материал, представленный в статье, базируется, прежде всего, на том, что тимус, является, вместе с костным мозгом, центральным органом иммунной системы, в котором образуются все популяции Т-клеток, которые после миграции из тимуса на периферию принимают участие в процессах формирования иммунного ответа ко всем антигенам вирусного, бактериального, тканевого происхождения, ко всем аллергенам. Это и есть принципиальное отличие тимуса от другого центрального органа костного мозга, в котором образуются другие участники иммунного ответа: дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты. Кстати, в костном мозге образуются клетки, которые мигрируют в тимус, где и дифференцируются в Т-клеточные элементы. За последние 50 лет в литературе накопился громадный материал о ведущей роли иммунной системы в патогенезе практически всех социально значимых заболеваний современного человека, включая инфекционные и онкологические заболевания, атеросклероз, аутоиммунные и аллергические болезни. В то же время в представленных исследованиях показано, что ведущее положение в патогенезе этих заболеваний занимают нарушения в функциях различных популяций Т-клеток. Оказалось, что эти нарушения функций Т-клеток на периферии в различных органах в основном формируются на территории тимуса. Т. е. по существу, тимус является органом производителем Т-лимфоцитов с нарушенными функциональными активностями, которые при миграции на периферии и формируют иммунопатогенез указанных заболеваний. В настоящее время весь многокомпонентный арсенал методов иммунотерапии направлен на коррекцию нарушений тех же Т-клеток, различной популяционной принадлежности, на периферии, при этом не учитывая механизмы в тимусе, которые и индуцировали эти нарушения, еще до миграции клеток из тимуса. Очевидно, следует разрабатывать методы и способы коррекции этих нарушений на территории тимуса.

Ключевые слова: тимус, клетки-супрессоры, миграция Т-клеток, негативная селекция

Адрес для переписки:

Козлов Владимир Александрович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-26-74.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Address for correspondence:

Vladimir A. Kozlov
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (383) 222-26-74.
Fax: +7 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Образец цитирования:

В.А. Козлов «Определяющая роль тимуса в
иммунопатогенезе аутоиммунных, онкологических
и инфекционных заболеваний» // Медицинская
иммунология, 2023. Т. 25, № 1. С. 39-58.
doi: 10.15789/1563-0625-DRO-2591

© Козлов В.А., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.A. Kozlov "Determining role of thymus in immune
pathogenesis of autoimmune, oncological and infectious
diseases", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 39-58.
doi: 10.15789/1563-0625-DRO-2591

© Kozlov V.A., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-DRO-2591

DETERMINING ROLE OF THYMUS IN IMMUNE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE, ONCOLOGICAL AND INFECTIOUS DISEASES

Kozlov V.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Research data presented in the article are based, mainly, on the concept that thymus, together with bone marrow represent the central organ of immune system being the source of all T cell populations that, following their migration from thymus to periphery, participate in development of immune response to any antigens of viral, bacterial and tissue origin, and to any allergens. This difference is principal, as opposed to the bone marrow which produces other members of immune response, i.e., dendritic cells, macrophages, B cells. E.g., the bone marrow also generates the cells which migrate to thymus where they undergo differentiation to the T cells. Over last 50 years, a plethora of data was accumulated on the leading role of immune system in pathogenesis of virtually all socially significant human diseases affecting the modern mankind, including infectious and malignant disorders, atherosclerosis, autoimmune and allergic diseases. Moreover, current studies show that the aberrant functions of different T cell populations play the leading role in pathogenesis of these diseases. These T cell disturbances in peripheral areas of different organs are proven to develop, mainly in the thymic area. Hence, thymus is a producing organ of T cells with altered functional activities which promote pathogenetic changes in these disorders. Currently, the entire set of immunotherapeutic approaches is aimed for correction of disturbances among the same T cells subpopulations at periphery, without taking into account thymic mechanisms which have induced these disturbances before their emigration from thymus. One should, therefore, develop novel methods and approaches to correct these alterations within thymic area.

Keywords: thymus, suppressor cells, T cell migration, negative selection

Современная клиническая иммунология касается проблем патогенеза всех наиболее значимых заболеваний современного человека, включая аллергические и аутоиммунные заболевания, атеросклероз и онкологические болезни. Однако все исследования по изучению механизмов иммунопатогенеза заболеваний проводятся по оценке изменений показателей иммунной системы на периферии. Это в основном и на первом месте в периферической крови и очень редко в периферических лимфоидных органах.

В то же время считается, что и тимус, и костный мозг являются центральными органами иммунной системы в организме, где роль периферийных органов принадлежит селезенке, лимфатическим узлам и различным лимфообразованиям, располагающимся в отдельных органах и тканях организма. К сожалению, в настоящее время клиническая иммунология не располагает четкой методологией решения проблем изучения функций этих центральных органов иммунной системы, так же как и методами их оценки.

Принципиальными различиями между двумя центральными органами иммунной системы яв-

ляется то, что костный мозг является местом и возникновения и обитания функционально различных клеточных популяций и субпопуляций, включая два вида основных стволовых клеток (полипотентные стволовые кроветворные клетки и стволовые мезенхимальные клетки), различного рода клеток коммитированных предшественников эритроидного, гранулоидного, макрофагального, тромбоцитарного, лимфоидного и предшественников других рядов направления дифференцировки этих стволовых клеток. В этом отношении костный мозг как единый орган, но со множеством его составляющих, еще ждет глубоких исследований, решающих проблему выяснения механизмов пролиферации и дифференцировки клеток разных популяций и субпопуляций, механизмов взаимодействий между этими клеточными составляющими. Относительно иммунной системы, то костный мозг является источником таких клеток иммунной системы, как макрофаг, дендритная клетка, В-лимфоцит и NK (клетка естественный киллер).

Другой центральный орган иммунной системы — тимус, является источником клеток только

одного ряда дифференцировки — Т-лимфоцитов. Можно задать много вопросов, почему такое «неравноправие», но ответ, по-видимому, пока один: кому-то так было надо. Древние греки очень почитательно относились к тимусу, обозначая место, только место, где, как потом выяснялось, располагается орган тимус, *thymos*, со многими возможными уточнениями перевода, как то: добрая душа, страсть, сердце, жизненный принцип, просты жизнь. Если вдуматься, то все эти определения в той или иной мере соответствуют (по человеческим понятиям) действительной роли тимуса в организме на протяжении всей его жизни.

И здесь все-таки следует отметить главенствующую роль костного мозга, ибо происходят все тимоциты, а потом и все Т-лимфоциты на периферии, из клеток предшественников, мигрировавших в тимус из костного мозга.

После появления в тимусе костномозговых клеток предшественников происходит ряд дифференцировочных событий, которые заканчиваются накоплением в тимусе Т-клеток с потенциальными способностями стать на периферии клетками помощниками различной направленности, (Th) клетками, цитотоксическими лимфоцитами (CTL) и регуляторными Т-клетками (Treg). Предшественники из костного мозга сначала дифференцируются в CD4⁺CD8⁺ “doublenegative” (DN) предшественники (составляют 5% от общего числа клеток в тимусе), которые в коре тимуса претерпевают процессы спецификации и дифференцировки. После продуктивной реаранжировки сегмента гена Т-клеточного рецептора β (ТКР β) DN-timoциты коэкспрессируют рецепторы CD4 и CD8 и обозначаются как “doublepositive” (DP) (составляют 80% от общего числа клеток в тимусе), которые претерпевают реаранжировку ТКР α и процесс заканчивается экспрессией функционального ТКР $\alpha\beta$ гетеродимера со способностью последнего сканировать аутопептид / ГКГС комплексы, презентируемые кортикальными тимическими эпителиальными клетками (кТЭК). В дальнейшем только те тимоциты выживают и дифференцируются в CD4⁺ и CD8⁺ “singlepositive” (SP) (составляют 15% от общего числа клеток в тимусе) в результате позитивной селекции, которые экспрессируют достаточной аффинности ТКР для комплексования с пептидами ГКГС I и II. В принципе, степень аффинности ТКР Т-клеток, прошедших позитивную селекцию, будет определять лимиты активации Т-клеток на периферии [55, 59]. После позитивной селекции тимоциты мигрируют в мозговое вещество тимуса, место формирования центральной толе-

рантности. В пределах мозгового вещества ТЭК и АПК мониторируют разнообразный набор аутопептидов, представляющих собой набор тканево-рестриктированных антигенов. При этом тимоциты с ТКР достаточно высокой аффинности апоптозируются через негативную селекцию, а с аффинностью менее выраженной дифференцируются в регуляторные Treg с установлением центральной толерантности [57]. Все эти комплексные процессы в тимусе позитивной и негативной селекции, обуславливающие создание центральной толерантности, направлены на сохранение специфического разнообразия аутореактивного репертуара ТКР, а в организме накапливается до более чем 10^{15} разнообразных ТКР в популяциях Т-клеток на периферии. На периферии популяция Т-клеток singlepositive CD4⁺ и CD8⁺ с этим набором ТКР составляет основу «рабочей команды» адаптивного иммунитета. Однако здесь перед ними встает, возможно, главнейшая задача — не прореагировать при миграции на периферию против собственных антигенов. Доказано, что при взаимодействии с антигенпрезентирующими клетками, Т-клетки реагируют с помощью ТКР на комплекс из антигенов ГКГС и эпитопа любого антигена, будь то чужеродный антиген, или аутоантиген. Вот здесь и сформирована целая система из разных клеточных элементов для ограничения реагирования Т-клеток на собственные, аутоантигены, на создание состояния иммунной толерантности. Следует подчеркнуть, что даже те Т-клетки, которые мигрировали из тимуса с экспрессией низко-аффинных рецепторов, которые должны будут реагировать на чужеродные антигены, в определенных условиях, на фоне возросшей экспрессии аутоантигенов, могут реагировать на них с последующей индукцией аутоиммунной реакции.

В тимусе, как в центральном органе иммунной системы, происходят главные клеточные процессы, обуславливающие создание в организме состояния иммунной толерантности к аутоантигенам, которая и обозначается как центральная толерантность. Сущность центральной толерантности заключается в клеточном отборе на основе двух физико-химических процессах: аффинности и авидности ТКР. В литературе порой эти процессы приравниваются друг к другу, хотя они характеризуют разную степень взаимодействия ТКР с молекулярной мишенью из антигенов ГКГС и эпитопа антигена. И все же это разные степени процесса: аффинность — термодинамическая характеристика, количественно описывающая силу взаимодействия антигена с антителом (ТКР с комплексом из белков ГКГС и антигена), это

степень специфического сродства между активным центром антитела и антигенного эпитопа; авидность — это прочность связи между антителом и антигеном. Величина авидности зависит от аффинности. Формально различают три степени аффинности. При низкой степени аффинности ТКР Т-клетки мигрируют на периферию, где формируют популяцию наивных Т-лимфоцитов. При высокой степени аффинности ТКР к аутоантигенам эти тимоциты погибают в тимусе в результате после контакта с эпителиальными клетками тимуса (ТЭК) и/или с дендритными клетками (ДК). При какой-то средней степени, по мнению одних авторов, тимоциты дифференцируются в регуляторные клетки Treg, которые потом мигрируют на периферию.

Следует отметить, что общая клеточность, состав ТЭК, антигенпрезентирующих дендритных клеток гемопоэтического происхождения (ДК) и В-клеток в тимусе изменяются с возрастом. Так, как и ТЭК и ДК играют определяющую роль в процессе формирования центральной толерантности, связанные с возрастом изменения в тимическом микроокружении, несомненно, будут воздействовать на процессы селекции тимоцитов, установления центральной толерантности и, следовательно, на характеристику Т-клеток мигрантов из тимуса на периферии. Так оно и происходит, скорее всего, ибо в результате изменений в процессе негативной селекции в тимусе, например, отмечается увеличение накопления в тимусе Treg [48, 81]. Предполагается, в условиях измененного с возрастом микроокружения в мозговом веществе тимуса Treg выживают в большем количестве, чем Tconv. Возможно, это связано со снижениями уровня сигнала от комплекса ГКГС II / эпитоп для ТКР и Т-клетки с ТКР низкой аффинности становятся анергичными и подвергаются апоптозу. Но этого сигнала хватает для индукции Treg из тимоцитов с ТКР средней аффинности. Но этой силы сигнала не хватает для индукции гибели в тимусе Т-клеток с ТКР высокой аффинности и часть из них, возможно, мигрирует на периферию, обуславливая увеличение аутоиммунных патологических процессов при старении организма.

При изучении роли тимуса в развитии различных иммунопатологических состояний следует учитывать процесс внутри тимуса, несомненно, вносящие свой вклад в иммунопатогенез заболеваний. Например, стоит обратить внимание на время начала миграции Treg из тимуса, которое у мышей ограничивается 3-мя сутками и удаление тимуса до этого срока приводит к развитию аутоиммунной патологии, а если позднее, то подоб-

ный эффект тимэктомии не прослеживается [76, 78]. Можно предполагать, что миграция Treg в более поздние сроки будет одной из возможных причин развития аутоиммунной патологии. И наоборот, более ранняя миграция из тимуса Treg будет способствовать, возможно, росту опухоли. Во всяком случае, на эту проблему стоит обратить внимание и попытаться разработать методу оценки миграции Treg из тимуса у людей. Крайне интересной представляется проблема ре-миграции в тимус с периферии зрелых Treg.

Сам процесс ремиграции описан и подробно обсужден в обзоре [95]. Однако остается неясной физиологическая его значимость и возможный вклад нарушения процесса в иммунопатогенез заболеваний. Предполагается, что ре-миграция в тимус зрелых Treg периферии тормозит развитие в тимусе собственных Treg, что может способствовать формированию аутоиммунной патологии [85, 116].

Тимус в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний

В настоящее время описаны два гена, функционирующие в клетках тимуса, AIRE (autoimmune regulator) и FEZF2 (forebrain expressed zinc finger 2), продукты которых несут ответственность за формирование иммунной толерантности к аутоантигенам. Это они отвечают за презентацию ТЭК, ДК и В-клетками в тимусе эпитопов ауто-тканево-специфических антигенов (ТСА), беспорядочно экспрессированных соответствующих продуктов генов, при взаимодействии с которыми тимоциты с высокой аффинностью ТКР гибнут в тимусе, а интактные тимоциты с ТКР низкой аффинности и Treg мигрируют на периферию [95]. По-видимому, с активностью AIRE гена связана экспрессия более чем 3000 ТСА, представляющих собой только около 40% всех ТСА, экспрессированных в тимусе [22, 105]. С активностью AIRE гена связан также процесс формирования в тимусе популяции Treg [58]. Остается не выясненным вопрос о механизмах, когда в одном случае индуцируются Treg ТСА, связанными с AIRE, а в другом — индуцируется делеция Т-клеток [62, 112]. AIRE тем самым способствует формированию активной толерантности (при пассивной толерантности регистрируется делеция Т-клеток), обуславливая накопление в тимусе иммуносупрессорных Treg, особенно это касается раннего периода жизни [63, 129]. Обнаружено, что у AIRE-дефицитных мышей в первые 10-35 дней после рождения определяется уменьшенное количество Treg. При этом и у мышей, и у человека при дефиците AIRE значительно снижена иммуносупрессорная функция Treg [108]. Данные

подчеркивают значимое влияние гена AIRE в тимусе как на количество образованных Treg, так и на их качество. Можно только предполагать, что при функциональном дефиците AIRE, помимо увеличения миграции из тимуса Т-клеток, не прошедших негативную селекцию, а может быть и за счет этого, снижается число клеток с промежуточной аффинностью ТКР, которые под влиянием AIRE должны были дифференцироваться в Treg. При этом, по-видимому, снижается сила сигнала от взаимодействия Т-клеток с ТЭК, что и обуславливает понижение супрессорной активности образованных Treg.

Считается, что в тимусе только 1-3% ТЭК мозгового вещества экспрессируют AIRE-зависимые ТСА, и для контакта с ними Т-клетки должны обладать высокой степенью подвижности для формирования толерантности. Показано, снижение подвижности проявляется в виде индукции аутоиммунной патологии [25]. Складывается впечатление, что любые, с виду незначительные нарушения в процессах функционирования всех клеточных элементов в тимусе, могут приводить к развитию аутоиммунной патологии. Например, блокада расщепления в аутофаговых пузырьках у мышей приводит к развитию аутоиммунного колита и поли-органному воспалению. При этом блокируется доставка пептидов к молекулам ГКГС II [3].

При нарушениях экспрессии гена AIRE (описано более 140 мутаций этого гена) у животных и у человека развивается аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 (APS1/APECED), который проявляется аутоиммунными нарушениями многих органов и гиперчувствительностью к муккозальным грибкам с подобием аутоиммунного ответа к IL-17, IFN α и другим цитокинам [27, 75]. Данный синдром обозначают как autoimmune polyendocrine disease andidiagnosis-epidermal dystrophy (APECED) со сниженной активностью Treg [45]. Заболевание характеризуется мультиорганным аутоиммунитетом, чувствительностью к «фирменным» инфекциям и хроническим кожно-слизистыми кандидозами [11].

Показано, что в человеческой популяции определяется одна мутация AIRE гена на 1000 [80], что предполагает широкое участие дисфункции гена AIRE в патогенезе аутоиммунных заболеваний у человека и в экспериментах на мышах. Нередко, нарушения механизмов центральной толерантности в тимусе сочетаются с нарушениями механизмов периферической толерантности, что в более яркой форме проявляется в развитии аутоиммунной патологии [8, 87]. У больных с APS-1 синдромом регистрируется более чем 30

различных манифестаций, из которых более 25 связаны с мишенями не эндокринных тканей. Участие в патогенезе сочетанных нарушений механизмов центральной и периферической толерантности соответствует мультиударной гипотезе развития аутоиммунных заболеваний [35].

Описано, что полиморфизм AIRE гена связан с такими заболеваниями, как спорадическая витилиго [113], ревматоидный полиартрит. Дефицит экспрессии AIRE гена определяется при тимоме у человека [69].

В условиях нарушенной экспрессии Fezf2 гена, так же как и в случае AIRE, развиваются аутоиммунные нарушения [56]. С нарушением экспрессии таких зависимых от Fezf2 белков, как Ttr Amy2a, связывают развитие ревматоидного полиартрита и аутоиммунного панкреатита [99]. Однако органы мишени в обоих случаях различаются между собой, практически не перекрещиваясь друг с другом. При этом FEZF2 ген контролирует экспрессию около 400 ТСА. Экспрессия примерно 1000 ТСА совместно контролируется AIRE и FEZF2. Недавно был описан еще один протеин Chd4 (chromodomain helicase DNA-binding protein 4), принимающий участие в экспрессии ТСА в тимусе совместно с FEZF2 в 25% и совместно с AIRE – в 30% [117].

Данные свидетельствуют об участии TNF-рецепторов RANK, CD40 и LT β R в механизмах центральной толерантности и экспрессии ТСА. Первые два регулируют экспрессию AIRE гена и развитие мТЭК. Активность LT β R в большей степени реализуется через Fezf2. По-видимому, RANK/CD40 и LT β R регулируют индукцию различных ТСА через AIRE и Fezf2 соответственно. Интересно, что активность гена AIRE в основном касается ТСА секретируемых белков, а Fezf2 – внутриклеточных и мембранных белков [110].

Следует подчеркнуть, что различные иммунопатологические состояния могут развиваться при нарушениях функционирования телец Hassall, тимических нянь-клеток, тимических миелоидных клеток, ДК- и В-клеток [69]. Что касается Treg в тимусе, то показано, что нарушение связывания фактора транскрипции SATB1 в CD4⁺CD8⁺ клетках с ДНК приводит к дефициту Treg и развитию аутоиммунитета [54]. К развитию иммунопатологии могут приводить такие изменения в тимусе, как экспансия коркового вещества в мозговое, что типично для развития тимомы, ремиграция в тимус активированных Т-клеток с периферии с атрофией тимуса, и первичным нарушением функций клеток коркового вещества тимуса [131]. Наконец, следует упомянуть, что с инволюцией тимуса в процессе старения повышается

риск развития аутоиммунной патологии [134]. В некоторых случаях, в результате мутационных процессов в тимусе ослабляются процессы адгезии между тимоцитами и АПК, нарушаются процессы позитивной и негативной селекции и возрастает миграционный поток Т-клеток из тимуса на периферию, где развивается олиго- или моноклональная лимфопролиферация, инфильтрация органов с развитием аутоантитело-опосредованной цитопении [41, 75, 97, 102]. Описан еще один механизм, способствующий негативному участию тимуса в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Это касается обнаруженной обратной миграции зрелых Treg в тимуса (recirculating Treg), где они препятствуют *de novo* образованию Treg, снижая возможность IL-2 оказывать позитивный эффект на количество и активность вновь образующихся регуляторных клеток, что будет обуславливать уменьшение количества зрелых Treg на периферии. Последнее и будет способствовать развитию аутоиммунной патологии [114]. Показано, что рециркулирующей активностью обладают Treg, экспрессирующие рецептор к IL-18, отвечающему за экспрессию на клетках хемокинового рецептора CCR6, необходимого для процесса обратной миграции Treg в тимус [85].

Что касается возможной терапии аутоиммунных заболеваний через влияние на функции тимуса, то это должно касаться таких процессов, как интенсификация процесса взаимодействия эпителиальных и ДК с презентруемыми антигенами с Т-клетками для усиления процесса негативной селекции, а также увеличения образования Treg и их миграции на периферию. Имеются данные о негативном влиянии TGF- β на развитие и функции ТЭК. Оказалось, что блокада экспрессии TGF- β RII или системное введение ингибитора TGF- β RI обуславливало увеличение генерации ТЭК мозгового вещества тимуса (мТЭК) на фоне возросшей презентации ауто-тканево-специфических антигенов. При этом не было обнаружено влияния на ТЭК коркового вещества позитивной селекции, в то время блокада TGF- β оказывала позитивный, протективный эффект на развитие аутоиммунной реакции у мышей с деплецированными Treg на периферии [10]. Говоря о роли тимуса в аутоиммунной патологии, нельзя не упомянуть и миастению гравис, как аутоиммунное заболевание с антителами против ацетилхолиновых рецепторов, с развитием фолликулярной гиперплазией в тимусе [69].

Подводя итог возможному участию тимуса в индукции аутоиммунной патологии, следует отметить следующие моменты: нарушается функция ТЭК с последующим снижением презентации

числа эпитопов ТСА тимоцитам, так что часть клеток с высокоаффинным ТКР мигрирует из тимуса на периферию, где и индуцирует развитие аутоиммунной патологии. Как было сказано выше, ремиграция в тимус Treg также может обуславливать уменьшение вновь образованных в тимусе клеток Treg. Если учесть данные о снижении на периферии у больных с аутоиммунной патологией числа nTreg, то можно думать о нарушении их продукции в тимусе за счет изменений функции ТЭК на фоне увеличения дифференцировки тимоцитов в клетки с низко- и высокоаффинными ТКР с последующей миграцией миграции из тимуса. По крайней мере существует предположение, что при определенных ситуациях, например в процессе старения организма, часть клеток в тимусе с ТКР высокой аффинности, которые должны были погибнуть в процессе негативной селекции, остались живыми и дифференцировались в nTreg на фоне действия сигнала промежуточной силы [81].

Принимая во внимание данные о снижении супрессорной активности самих nTreg на периферии, то можно думать, что либо эти изменения произошли уже в тимусе, либо они были индуцированы на периферии факторами микроокружения в тех же лимфатических узлах, которые они заселяют после миграции из тимуса. Здесь следует думать о таких возможных механизмах, как снижение экспрессии уже в тимусе на Treg CD25 с уменьшением употребления этими клетками IL-2, который необходим для функционирования наивных Т-клеток. Нельзя исключить снижение на Treg экспрессии CTLA-4, одного из главных супрессорных факторов регуляторных клеток, действующих через механизм захвата с ДК молекул CD80 и CD86, в результате чего снижается стимулирующий эффект ДК на T_H17, участвующие в иммунном ответе [82, 122, 126]. Снижение супрессорной активности данной популяции Treg можно объяснить также снижением активности таких супрессорных молекул, как, TGF- β , IL-36, TIGIT, CD39, CD73, в норме принимающих активное участие в подавлении аутоиммунных реакции [127, 128].

Тимус в иммунопатогенезе онкологических заболеваний

Проблема противоопухолевого иммунитета и роли в нем тимуса как центрального органа иммунной системы непосредственно связана с другой проблемой, связанной с механизмами «убегания» опухоли от иммунной системы и роли тимуса в этом процессе.

Здесь следует четко обозначить следующее. Любая опухолевая клетка характеризуется нали-

нием на мембране и, возможно, внутри клетки двух видов антигенов: опухоль ассоциированные антигены (ОАА), которые следует относить к собственным (self) аутоантигенам, характеризующим не только опухолевые клетки, но и многие клетки здорового, нормального организма; опухоль специфические антигены (ОСА), не-оантигены, не собственные (non-self) антигены, которые определяют специфичность клеток данной конкретной опухоли [78]. Именно сочетание этих двух видов антигенов, по-видимому, и определяет всю сложность участия иммунной системы в противоопухолевом иммунитете, когда до 90% антигенных эпитопов на опухолевой клетки относятся к разряду «своих, родных» ОАА. Считается, что в клетках нормальных тканей ОАА экспрессируются на более низком уровне, по сравнению с опухолевыми клетками [9]. В принципе, уже этот факт может стать причиной реагирования на них Т-клеток даже с низкой аффинностью ТКР, не говоря уже о Т-клетках с высокоаффинным ТКР. Показано, что в принципе Т-клетки с низкой авидности ТКР могут узнавать опухолевые антигены и формировать цитотоксический ответ [16]. Почему иммунная система «молчит» про рост опухоли в организме? Следует учитывать, прежде всего, тот факт, что большая часть антигенов опухолевых клеток относится к разряду ОАА. Неучастие иммунной системы в формировании ответа к этим антигенам следует рассматривать с двух сторон: с точки зрения центральной, толерантности [88], которая формируется в тимусе, и периферической, формирование которой связано с активностью на периферии Treg [34]. Следует предположить, что либо ко всем ОАА была индуцирована толерантность в тимусе в результате гибели специфических Т-клеток в процессе негативной селекции, либо центральная толерантность была выработана к части ОАА, а к остальным ОАА толерантность была индуцирована на периферии с участием Treg. Можно указать nanесколько возможных механизмов, участвующих в процессе формирования периферической толерантности: периферическая клональная делеция [51], 1990), клональная анергия [90], подавление экспрессии TCR и CD8-молекул [90], а также активная супрессия или регуляция [93]. Последнее предположение кажется предпочтительней в силу наличия данных о возможности индукции иммунного противоопухолевого ответа с помощью введения Т-клеток с ТКР, специфическими против ОАА аутоантигенов [91]. Описана возможность реагирования Т-клеток с высокоаффинным ТКР на ОАА, экспрессируемыми опухолевыми клетка-

ми. Однако при этом регистрировались признаки деструкции клеток собственных тканей организма. То есть, по существу, развивалась аутоиммунная патология [50, 84].

Предполагается, что в случае меланомы у мышей отсутствие иммунного ответа против опухолевых антигенов, таких, например, как меланома-ассоциированные антигены (МАА), которые являются нормальными антигенами, экспрессируемыми в течение дифференцировки меланоцитов, связано с установлением к ним толерантности по центральному типу в тимусе с помощью гена AIRE. Показано, что экспрессия клетками mТЭК в тимусе у мышей TRP-меланоцит / меланома антигена сопровождается клональной делецией CD4⁺Т-клеток, специфических к TRP-1 антигену и ростом опухоли. У мышей с отсутствующим этим геном (AIRE-/-) отмечалось торможением роста опухоли на фоне продукции антител к МАА и появления CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток, специфичных для МАА [118]. По мнению авторов это можно объяснить с точки зрения возможности миграции их тимуса Т-клеток, специфических к данным антигенам, которые и отвечают за формирование специфического, противоопухолевого иммунного ответа у мышей с меланомой. Отмечается, что у пациентов с меланомой гораздо реже регистрируется определенный единичный полиморфизм AIRE, связанный с уменьшенной стабильностью AIRE, чем среди здоровых пациентов [15]. Возможно, что в условиях нестабильности гена AIRE значительно реже подвергаются делеции в тимусе Т-клетки с TCR специфичными для аутоантигенов. При этом допускается, в данном случае возможна передифференцировка Treg в Tconven клетки с потерей супрессорной активности. И наоборот, в пределах опухолевого окружения часть Tconven могут, по-видимому, превращаться в Treg, усиливая супрессорную обстановку в опухоли [109].

При определенных условиях тимус может резервуаром опухолевых клеток, мигрирующих по кровяному руслу. Это регистрируется в случаях после воздействия химиопрепаратов или в процессе старения, которые оказывают значительное негативное влияние на функции различных клеточных элементов тимуса, включая возможную иммунную реакцию на опухолевые клетки [4, 83, 124].

Предполагается, что в опухолях накапливаются в основном Treg недавние мигранты из тимуса, взаимодействующие в тимусе с ТЭК с участием продуктов гена AIRE, а не популяция индуцированных из наивных Т-клеток Treg. Это может свидетельствовать о нарушении механизмов цен-

тральной толерантности в тимусе [47, 67, 121]. Если это так, то из тимуса могут мигрировать клетки, узнающие аутоантигены на опухолевых клетках, т. е. ОАА, а не ОСА. И именно в иммунном ответе к ОАА индуцируется накопление антиген-специфических Treg в опухоли. Кстати, подсчитано, что до 80-90% pTreg на периферии происходят из тимусного происхождения nTreg, неся в себе отпечаток последних [57, 86]. Возможно, они также участвуют в подавлении противоопухолевого иммунитета.

По всей вероятности, AIRE ограничивает противоопухолевый иммунитет не только у мышей, но и у человека. Аутоантитела у AIRE-дефицитных пациентов с APS1 заболеванием специфичны для многих (~ 20) опухолевых антигенов яичка [28], включая MAGE-AиMAGE-B членов фамилии, экспрессируемые клетками меланомы и других опухолей, а также не опухолевыми клетками яичек. Это является солидным доказательством поломки центральной толерантности к опухолевым антигенам, которые экспрессируются в нормальными тканями. Это также согласуется с данными, что мТЭК в тимусе экспрессируют целый ряд ОАА, включая MAGE-A1, MAGE-A3, MAGE-A4, NY-ESO, MART1, tyrosinase, MUC1, и CEA [13, 37]. Было обнаружено, что AIRE полиморфизм (rs1800520 SNP) с дестабилизацией AIRE mRNA ассоциируется с протекцией развития меланомы [15]. Это еще раз подчеркивает критическую роль AIRE в ограничении иммунного отторжения опухоли у человека. Складывается убеждение, что увеличенная экспрессия AIRE защищает организм от аутоиммунного реагирования, но способствует подавлению иммунного ответа к опухоли, в то время как сниженная экспрессия гена предрасполагает к развитию аутоиммунного реагирования, но способствует повышению противоопухолевого иммунитета. Показано, что дефицит активности AIRE-гена у TRP-1 TCRtg мышей подавляет рост трансплантированных клеток меланомы B16. Делеция AIRE⁺ мТЭК после введения анти-RANKL антител ингибирует клональную делецию TRP-1-специфических Т-клеток и способствует выживанию мышей в условиях трансплантации им опухолевых клеток [53]. Все эти данные говорят о том, что ген AIRE обуславливает ограничение противоопухолевого иммунитета через клональную делецию Т-клеток с противоопухолевой активностью. Кроме того, сниженная активность AIRE может отвечать за подавление развития Treg с реактивностью против специфичностей собственных опухолей, способствуя их дифференцировке в наивные Т-клетки. Предполагается, что AIRE

ген отвечает за активность Treg, определяемых в районе рака простаты [68].

Имеются данные, свидетельствующие о позитивном влиянии на развитие и количество мТЭК факторов суперсемейства TNF, включая RANKL (receptor activator of NF-κB ligand). RANKL, продуцируемый тимоцитами, особенно важен для функционирования мТЭК, экспрессирующих AIRE ген [111]. Было сделано предположение, что *in vivo* блокада RANKL может селективно и временно ингибировать развитие мТЭК с последующим изменением центральной толерантности у Т-клеток. Оказалось, что блокада *in vivo* RANKL нейтрализующими антителами обуславливала значительное уменьшение числа мТЭК, особенно экспрессирующих AIRE [53]. На мышах было показано, что анти-RANKL-воздействия приводили к увеличению пула меланом-специфических Т-клеток и увеличению продолжительности жизни опухолевых животных с меланомой. При этом авторы отмечали отсутствие всплеска аутоиммунных реакций, а также факт полного восстановления популяции мТЭК после отмены препаратов [53]. Показано, что у трансгенных мышей по ТКРκ TRP-1 AIRE дефицит обуславливает торможение роста трансплантируемой опухоли B16 и меланомы и значительно удлиняет сроки выживания. Делеция AIRE⁺ мТЭК после введения анти-RANKL препаратов способствует сохранению TRP-1 специфических Т-клеток, которые не подвергаются негативной селекции в тимусе и мигрируют на периферию, оказывая противоопухолевый эффект [53]. Данные еще раз свидетельствуют о подавлении AIRE противоопухолевого иммунитета с помощью клональной делеции Т-клеток с противоопухолевой активностью.

Показано, что у взрослых мышей период полужизни клеток мТЭК равняется 2 неделям в течение которых в тимусе деплецируется более 80% мТЭК [31, 38, 53], что, по-видимому, достаточно для вмешательства в процесс обновления мТЭК в тимусе у мышей. Следовательно, по мнению авторов, селективная блокада RANKL временно подавляет выраженность центральной толерантности и индуцирует накопление Т-клеток на периферии со специфичностью для опухолевых антигенов, которые подвергались делеции в тимусе при нормальном функционировании RANKL. Ранее было показано, что ОАА многих опухолей экспрессируются мТЭК и высокоаффинные Т-клетки, узнающие эти ОАА, эффективно подвергаются делеции в тимусе [5, 118]. Выдвигается мнение, что краткосрочная, обратимая блокада мТЭК может быть использована в качестве мето-

да терапии опухолей за счет избегания делеции в тимусе антиген-специфических Т-клеток [53].

В последнее время накопились данные о противоопухолевом эффекте препарата denosumab, который эффективно используется для лечения остеопороза. Оказалось, что препарат действует на экспрессию AIRE в клетках тимуса, снижая выраженность последней через подавление активности RANKL. В поддержку анти-RANKL-повышения противоопухолевого эффекта имеются данные о том, что введение denosumab женщинам с остеопорозом каждые 6 мес. обуславливало повышение количества Т-клеток на периферии [92].

Очень важными представляются данные о совместном использовании анти-RANKL и anti-check-point препаратов. Описывается аддитивный противоопухолевый эффект анти-RANKL и анти-CTLA-4 при меланоме, CT26 карциноме прямой кишки, MCA1956 фибросаркоме, Tramp-C1 раке простаты и др. опухолях у мышей [103]. Имеются данные об аддитивном эффекте совместного использования анти-CTLA-4 и анти-RANKL препаратов у пациентов с метастазирующей меланомой с выраженным терапевтическим эффектом [1, 2, 7]. Кроме того, аддитивный противоопухолевый эффект был получен при совместном использовании анти-RANKL и анти-PD-1 или анти-PDL-1 препаратов, а также анти-RANKL и комплекса из анти-CTLA-4/PD-1 [1, 2].

Следовательно, в последних случаях речь о комплексном противоопухолевом эффекте полома как центральной толерантности, так и периферической. В первом случае в основе механизма действия лежит миграция из тимуса на периферию Т-клеток со специфичностью ТКР против эпитопов опухолевых ОАА. Во втором речь идет о подавлении супрессорной активности клеток, экспрессирующих CTLA-4, PD-1, PDL-1 молекулы. Кроме того, результаты этих исследований свидетельствуют в пользу мнения, что противоопухолевый иммунитет, в данных исследованиях, основан на реакции Т-клеток на ОАА, а не на ОСА. С одной стороны, в пользу этой точки зрения говорят данные о влиянии анти-RANKL, связанным с миграцией из тимуса тех Т-клеток с ТКР для аутоантигенов, которых не коснулась негативная селекция и тимус «выпустил» их на периферию. С другой стороны, показано, что довольно часто после действия антител против checkpoint молекул возникают аутоиммунные реакции. Это означает, что те же Treg в опухоли подавляли противоопухолевую активность Teff со специфичностью к ОАА, которые (ОАА) и уча-

ствовали в индукции аутоиммунитета, действуя на иммунный ответ к эпитопам антигенов, общих для клеток опухоли и нормальных тканей.

Остается открытым вопрос о неспособности иммунной системы подавить рост опухоли, несмотря на наличие у опухолевых клеток не только ОАА, но и ОСА, или неоантигенов, специфических для каждой опухоли, и которые не презентовались в тимусе mTЭК и значит к ним должен индуцироваться нормальный иммунный ответ по всем законам функционирования иммунной системы. Почему же такого ответа не формируется в организме и опухоль «прекрасно себя чувствует»? Здесь следует отметить несколько моментов с прямым и косвенным участием тимуса.

Прежде всего, следует думать об участии периферических рДК в этом процессе. Показано, что незрелые рДК с тканевым антигеном, экспрессирующие хемокиновый рецептор CCR9, могут мигрировать в тимус и там индуцировать деплецию Т-клеток по механизмам негативной селекции с последующей индукцией центральной толерантности к данному антигену [39]. Интересно, что эти же рДК с экспрессией CCR9 могут индуцировать образование Treg из наивных Т-клеток на периферии. Это может свидетельствовать об их участии и в индукции периферической толерантности [40]. Можно предположить, что в качестве антигенов, транспортируемых рДК в тимус, могут выступать ОСА, которые фагоцитируются рДК на периферии и в тимусе принимают участие в индукции центральной толерантности к этим неоантигенам за счет делеции антиген-специфических Т-клеток с участием в процессе mTЭК.

Не исключено, что подобно рДК в процесс ремиграции в тимус могут принимать участие Т-лимфоциты. Литературные данные указывают на возможность миграции в тимус Т-клеток, активированных антигеном на периферии [6, 42, 104]. Более того, мигрировать в тимус с периферии могут зрелые Т-клетки с антигенами на своей поверхности с последующей индукцией центральной толерантности к этим антигенам [36, 116, 125].

Следует подчеркнуть, что для реагирования с участием ТКР для Treg достаточно более низкая доза антигена, чем для Teff, что говорит о более высокой чувствительности Treg к антигену [94]. Возможно, это очень важный момент для объяснения отсутствия должной реакции Teff на ОСА, количество которых на клетках опухоли значительно уступает количеству ОАА. По-видимому, это является дополнением к объяснению механизмов снижения противоопухолевого иммунитета, особенно с учетом данных о возможной ве-

душей роли Treg к ОАА в подавлении иммунного ответа к антигенам опухоли. Возможное формирование этих механизмов подавления реакций иммунной системы на ОСА несомненно будут вносить свой вклад в создание благоприятных условий для роста опухоли в организме.

По-видимому, существуют другие механизмы подавления иммунной реакции на ОСА, только косвенно связанные с функцией тимуса, поскольку в них принимают участие Treg, либо мигрировавшие из тимуса на периферию, либо iTreg, возникшие на периферии под влиянием тех же nTreg. Достаточно много данных имеется в литературе о возможном подавлении иммунной реакции ко второму антигену, если последний вводился вместе с другим антигеном, к которому предварительно индуцировалось состояние иммунной толерантности после многократной его инъекции. Причем подобного рода результаты были описаны при использовании самых различных сочетаний антигенов: не аллергенные белок-белок, аллерген-аллерген, белок-аллерген и т. д. Феномен был обозначен как "bystander suppression" – свидетель подавления. Интересно, что при индукции *in vivo* толерантности к одному антигену регистрировалась подавление реагирования клеток иммунной системы на антигены, участвующих в воспалительном процессе, например, кишечника [25, 71]. При этом в презентации этих двух антигенов могли участвовать как различные АПК, так одни и те же АПК, презентующие оба антигена [115]. Более того, феномен «свидетель подавления» проявляется при презентации АПК двух различных эпитопов одного и того же антигена, которые распознаются различными Т-клетками и феномен обозначили как "linked-suppression" – сопряженное подавление, где в качестве супрессоров выступают анергичные, антиген-специфические CD4⁺Т-клетки [29, 65]. Можно себе представить, что подобного рода реагирования клеток иммунной системы может сопровождать и рост опухоли, когда на фоне имеющейся толерантности к ОАА формируется толерантность к ОСА по типу «свидетель подавления». Следует подчеркнуть, что в данных случаях в индукции толерантности к ОАА принимают участие, скорее всего, Treg местного расположения и толерантность не опосредуется делецией Т-клеток в тимусе, экспрессирующих ТКР, специфические для ОАА. Об этом могут свидетельствовать данные о появлении аутоиммунной реактивности у пациентов с опухолями после введения антител к checkpoint молекулам. Можно утверждать, что в опухолевом окружении находятся Teff со специфичностью к ОАА, ак-

тивность которых заблокирована клетками Treg. При подавлении активности Treg возрастает активность Teff в отношении как ОАА на клетках опухоли, что приводит к торможению развития опухоли, так и в отношении аутоантигенов на нормальных клетках, что обуславливает появление аутоиммунных реакций.

Уже более 50 лет тому назад [32] была сформулирована концепция "Infectious Tolerance". В принципе, данная концепция заключается в способности CD4⁺CD25⁺Treg индуцировать образование себе подобных клеток из наивных CD4⁺Т-клеток с экспрессией FoxP3-фактора, полноценной супрессорной активностью и специфичностью к различным антигенам. Это приводит к значительному усилению иммуносупрессорного статуса в организме. В механизмах данного превращения участвуют такие факторы, как TGF-β, внеклеточный аденозин, продукты катаболизма триптофан [14, 52, 100]. Интересно, что в зависимости от экспрессии интегринов Treg могут превращать наивные Т-клетки в разные субпопуляции Treg: при экспрессии α₄β₇ наивные CD4⁺Т-клетки превращаются в Tr1, продуцирующие IL-10, при экспрессии α₄β₁ – в Th3-подобные клетки, продуцирующие TGF-β [107].

Таким образом, можно предположить, что Treg, участвующие в подавлении специфического иммунного ответа к ОАА через механизмы "infectious tolerance" будут индуцировать накопление новых Treg, способных ингибировать иммунные ответы к различным антигенам, включая ОСА.

Что же касается непосредственного участия тимуса в онкогенезе, то следует подчеркнуть два механизма. Это, прежде всего, «убегание» от механизмов негативной селекции в тимусе клеток Teff, по-видимому, с высокоаффинными рецепторами к ОАА, активность которых в районах опухолевого роста подавляется Treg с иммуносупрессорными функциями на фоне расширенного подключения в супрессорный процесс большего числа клеток Treg различного происхождения. Не следует исключить возможность гибели в результате негативной селекции в тимусе клеток эффекторов с высокоаффинными рецепторами к отдельным ОАА, которые не будут потенциальными участниками противоопухолевой иммунной реакции. С другой стороны, возможная миграция в тимус ДК и Т-клеток с эпитопами ОСА будет способствовать гибели Т-клеток в тимусе в результате негативной селекции, со специфическими для них ТКР, что, несомненно, отрицательно скажется на ответе у ОСА данной опухоли на фоне формирования к отдельным эпитопам

этих антигенов состояния иммунной толерантности с последующим снижением выраженности иммунного ответа. Нельзя пока исключить увеличенной миграции из тимуса процента Treg в процессе опухолевого роста, по сравнению с контрольными показателями. Кроме того, на периферии, под влиянием различных факторов микроокружения, возрастает пролиферативная активность клеток Treg с последующим увеличением их числа и усилением супрессорной активности отдельно взятой клетки.

Наконец, тимус, по-видимому, может оказывать влияние на рост опухоли в организме за счет продуцированного им ряда гуморальных факторов. Показано, что увеличение уровня у опухолевых мышей факторов тимического происхождения PTM α (prothymosin α) и T β 15b1 (thymosin β) обуславливают увеличение метастазирования в первом случае, и роста самой опухоли во втором [102].

Учитывая данные о возможной ремиграции в тимус клеток Treg с последующим подавлением производства новых Treg, можно думать, что при росте опухоли этот процесс нарушен и Treg не ремигрируют в тимус и не подавляют образование в тимусе новых регуляторных клеток. Скажем, это может обусловлено снижением уровня IL-18 в процессе роста опухоли, который и участвует в индукции процесса ремиграции [85]. Имеются данные, что при росте ряда опухолей в организме резко возрастает уровень IL-18BP, рецептор-ловушки для IL-18 с последующим понижением уровня цитокина и, возможно, уменьшением ремиграционной активности Treg [135].

Тимус в иммунопатогенезе инфекционных болезней

Достаточно большое разнообразие данных имеется в литературе о теснейшей взаимосвязи между инфекциями и индуцированными ими аутоиммунными патологиями [33]. По-видимому, не приходится сомневаться, что последний постулат базируется на многих исследованиях о негативном, патогенетическом влиянии инфекций на иммунную систему.

Можно считать, что основным признаком участия тимуса в патогенезе инфекционных заболеваний является атрофия тимуса. Причем атрофия в основном происходит за счет коркового вещества тимуса при практически полной сохранности мозгового вещества органа и регистрируется при таких инфекциях у человека и животных, как *AIDS*, *Rabies*, *Measles*, *Hepatitis*, *Ebola infection*, *Tularemia*, *Syphilis*, *Plasmodium chaudi*, *Schistosoma mansoni*, *Trichinella spiralis*, *Francisella tularensis*, *T. cruzi* и многих других [96]. Следует подчеркнуть,

что атрофию тимуса вызывают самые различные патогены, проникающие в орган, включая вирусы, бактерии, паразиты, грибки. В свою очередь, отмечается разнообразие механизмов индукции атрофии тимуса различными патогенами, в основе которых могут лежать нарушения функций как double- и single-позитивных тимоцитов, так и ТЭК, ДК, В-лимфоцитов. Подчеркивается, что кора тимуса является основной частью органа атрофического эффекта патогенов [66].

Данные свидетельствуют об участии нескольких механизмов в процессе атрофии. Это, прежде всего, глюкокортикоиды, вызывающих апоптоз тимоцитов через специфические рецепторы [46]. При ряде инфекций у мышей за процесс атрофии тимуса отвечают такие факторы, как TNF α , perforin, galectin-3, Fas / Fas-L взаимодействие [17, 20, 21, 120]. При атрофии тимуса у мышей регистрировалось снижение пролиферативного ответа тимоцитов в ответ на стимуляции Con-A и анти-CD3 антителами на фоне уменьшенной продукции IL-2 [61]. Помимо этого, в эпителиальных клетках тимуса отмечается целый ряд изменений в их активности, сопровождающие инфекционный процесс [96]. Было обнаружено, что атрофия тимуса при инфекционных процессах у животных и у человека, например, при HIV-инфекции характеризуется снижением числа недавних мигрантов из тимуса, оцениваемых по числу TREC позитивных клеток [23]. Следует подчеркнуть, что последнее событие регистрируется на фоне индуцированной этим вирусом атрофии тимуса [77]. Важными представляются данные об увеличении миграции из тимуса, по крайней мере при инфекциях у мышей, CD4⁺CD8⁺ тимоцитов [18], которые в норме должны дифференцироваться в CD4⁺ и CD8⁺ с дальнейшим прохождением негативной селекции, где часть тимоцитов с высокоаффинными ТКР должны погибнуть. Так как эти double-позитивные клетки не подвергаются негативной селекции, а они имеют ТКР разной аффинности и часть из них может обладать аутоагрессивной активностью и участвовать в индукции аутоиммунной патологии. Было найдено, что у больных с ВИЧ или вирусной инфекцией Эпштейн–Барра, у больных вирусным гепатитом В и С процент double-позитивных клеток может возрастать до 20% от общего числа циркулирующих в крови лимфоцитов [30, 49, 73] с характеристиками повышенной активности у мышей клеток памяти single-позитивных Т-клеток с увеличенной продукцией IFN γ [72].

Еще одни данные достойны пристального внимания. Речь идет о проникновении в тимус

целого ряда инфекционных агентов, включая вирусы HIV, SIV, лимфохориоменингита и др. [96]. Во-первых, факторы, выделяемые микробами, могут быть непосредственными индукторами гибели тимоцитов, как это показано в отношении бактериального ЛПС [77]. Тот же вирус HIV в тимусе вызывает гибель не только CD4⁺ клеток [108], но и ДК, и ТЭК [98, 106], что вносит вклад в выраженность атрофии данного органа. Интересно, что вирус лейкемии у мышей в тимусе размножается как в double-позитивных, так и в double-негативных, индуцируя апоптоз в инфицированных клетках тимуса задолго до наступления периода лейкемии на фоне большей гибели инфицированных клеток по сравнению с интактными клетками [132]. Приводя к структурным изменениям в тимусе инфекционные агенты меняют миграционную активность клеток тимуса, способствуя, например, увеличению миграции из тимуса на периферию CD4⁺CD8⁻ и CD4⁺CD8⁺ клеток [79]. В принципе, существует мнение, что повышенный процент этих клеток является показателем нарушенных функций тимуса.

Однако влияние проникновения в тимус инфекционных агентов не ограничивается этими механизмами. Одним из важнейших механизмов их эффекта заключается в индукции толерантности к антигенным эпитопам вирусов, бактерий и других микроорганизмов. Показано, что Т-клетки из тимуса животных, инфицированных *M. avian* или *M. tuberculosis*, отвечали субоптимально к соответствующим антигенам, по сравнению с клетками тимуса не инфицированных животных [77]. Т. е., по существу, здесь мы имеем дело с формированием ослабленного иммунного ответа к возбудителю за счет установления толерантности к отдельным эпитопам антигенов возбудителя.

К сожалению, сейчас нет четких методик определения у человека возбудителей в тимусе, что в значительной степени оказало бы содействие в установлении степени сформированного иммунодефицитного состояния при данной конкретной инфекции за счет оценки тех эпитопов, к которым не формируется иммунный ответ за счет гибели специфических к ним Т-клеток в результате действия негативной селекции.

Становится очевидным, что важнейшим моментом в проблеме участия тимуса в инфекционном процессе является провоцирование инфекционным агентом возникновения аутоиммунных реакций. Особенно четко это показано в отношении вируса Коксаки В, обладающего тропностью к клеткам поджелудочной железы, которому и приписывается его участие в индукции диабета

типа 1. Цепь событий разворачивается с попаданием вируса в железу, где он индуцирует гибель β , характеризующейся ядерным пикнозом. В результате из погибших клеток появляются антигены, к которым не вырабатывалось состояние иммунной толерантности. На эти антигены начинают реагировать Т-лимфоциты, обладающие цитотоксичностью в отношении клеток железы. Началу аутоиммунной реакции положено. Далее, вирус проникает в тимус либо непосредственно, минуя барьер, либо при транспортировке в тимус дендритных клеток, инфицированных вирусом. Затем следует два возможных события. К отдельным эпитопам антигенов вируса вырабатывается толерантность за счет гибели Т-клеток, специфичных для этих эпитопов, по законам негативной селекции, что определяет степень подавления иммунного ответа к вирусу с формированием частичного, специфического иммунодефицита. Кроме того, пребывание вируса в тимусе, как и многих других вирусов, обуславливает нарушение функционирования генов AIRE и FEZF2с результатом миграции на периферию того или иного количества Т-клеток с высокоаффинными рецепторами, с их потенциальной агрессивностью против аутоантигенов той же поджелудочной железы и индукцией аутоиммунной патологии. Здесь следует упомянуть данные о том, что органы мишени развития аутоиммунной патологии различны в зависимости от дефицита функционирования этих двух генов в тимусе [110]. Это показано в отношении вируса Коксаки в экспериментах, когда в тимусе не была обнаружена презентация отдельных инсулин-подобных антигенов, т. е. не была выработана толерантность. Не понятно также, какой из двух генов (AIRE или FEZF2) отвечает за индукцию толерантности к антигенам поджелудочной железы. Предполагается, что на периферии эти мигрировавшие Т-клетки, избежавшие процесса негативной селекции, будут реагировать на эти антигены в поджелудочной железе, поддерживая развитие диабета 1-го типа [43, 70]. Просматривается двойное участие тимуса в патогенезе диабета 1-го типа. С одной стороны, он отвечает за создание толерантности к эпитопам антигенов вируса, с другой стороны он «выпускает» на периферию клетки, агрессивные против антигенов поджелудочной железы.

Многочисленные данные свидетельствуют об активном участии тимуса в патогенезе заболевания, индуцированного вирусом COVID-19. В настоящее время остаются не ясными механизмы проникновения вируса в тимус. Один из основных рецепторов ACE2 (angiotensin-converting

enzyme 2), способствующий проникновению вируса в клетки, не определяется в тимусе [44]. Не исключается возможность проникновения вируса в тимус с помощью «троянского коня» в виде дендритных клеток с фагоцитированными частицами вируса и Т-лимфоцитов, у которых на периферии определяется экспрессия ACE2. Предполагается также возможность проникновения вируса в клетки тимуса через другой специфический рецептор CD147 [64, 123]. Можно считать, что следствием проникновения вируса в тимус с последующим негативным влиянием на функции его клеток, является миграция из тимуса на периферии не зрелых CD4⁺CD8⁻ и CD4⁺CD8⁺Т-клеток, склонных к индукции аутоиммунных реакций [133].

Было обнаружено, что у значительной части больных (у 66% из 50 пациентов) в различное время после начала заболевания COVID-19 отмечается не атрофия тимуса, а увеличение его размеров. Смертность среди этих пациентов была где-то в 5 раз ниже, по сравнению с пациентами без увеличения тимуса. Уровень IL-7 у них был выше пропорционально лимфопении, а увеличение уровня IL-6 вообще не отмечалось. Предполагается, что у этих пациентов увеличение размеров тимуса является компенсаторным процессом на развитие лимфопении [19]. По всей вероятности, последнее предположение может говорить об участии тимуса в механизмах нормализации лимфопении за счет клеток мигрантов из тимуса.

По всей вероятности, тимус в значительной мере отвечает за течение в более легкой форме заболевания вирусной инфекции COVID-19 у детей, по сравнению со взрослыми. Оказалось, что в тимусе детей, начиная с 1-го года жизни, в периваскулярных пространствах накапливаются плазматические клетки, синтезирующие антитела IgG3- и IgG1-субклассов, участвующих в нейтрализации вируса [89]. Отмечается, что у детей со сниженным питанием инволюция тимуса в результате инфекции вирусом более выражена, возможно, в результате индуцированного вирусом липидного шторма с накоплением метаболитов арахидоновой кислоты, из которых TxA₂ индуцирует апоптоз CD4⁺CD8⁺ тимоцитов через тромбоксановые рецепторы на незрелых тимоцитах. В принципе, липидный шторм более выраженно протекает у взрослых, зараженных вирусом [12].

Не приходится сомневаться в выраженной зависимости от функционального состояния тимуса течения заболевания, вызванной вирусом COVID-19: чем слабее он функционирует, тем тяжелее протекает заболевание. От состояния тимуса зависит и профилактические мероприятия.

При недостаточной функциональной активности тимуса рекомендуется применять вакцины в более высоких дозах или совместно с адъювантов [60, 119].

Нельзя не упомянуть об одном из тяжелейших осложнений заболеваний COVID-19 в виде самой различной аутоиммунной патологии, включая антифосфолипидный синдром, болезнь Kawasaki, системная красная волчанка и др. [22, 95, 130]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что лимфопения у пациентов является одним из основных симптомов, указывающих на тяжесть заболевания и его неблагоприятный исход. Учитывая тимусное происхождение Т-лимфоцитов в периферической крови, не приходится сомневаться участие тимуса в патогенезе данного, постковидных заболеваний. При этом выдвигаются два основных предположения о механизмах. На первом месте стоит положение о роли вируса в гиперстимуляции иммунной системы, приводящей в конце концов к развитию аутоиммунной патологии. Далее следует предположение о сходстве структуры эпитопов антигенов вируса и аутоантигенов, на которые отвечает иммунная система [22]. В то же время следует предположить возможность проникновения вируса в тимус либо непосредственно через тканевой барьер, либо с помощью «троянских коней — дендритных клеток и лимфоцитов». Чем это может закончиться: либо формированием центральной толерантности к эпитопам антигенов вируса с последующим снижением величины иммунного ответа к вирусу, либо миграцией на периферию Т-клеток с выскоаффинными рецепторами к эпитопам аутоантигенов и индукцией аутоиммунной реакции. Скорее всего, работают оба эти механизмы.

Заключение

Таким образом, представленные в статье литературные данные довольно убедительно говорят о весьма значимой, если не определяющей, роли тимуса в процессах возникновения указанных в статье патологий. Следует подчеркнуть, что весомая роль тимуса, как центрального органа иммунной системы организма, проявляется не только в индукции заболевания, но в течение заболевания, от состояния которой зависит и исход последнего. Осталось осветить очень важный, принципиально важный момент, касающийся терапии всех тех заболеваний, где тимус занимает ведущее место в иммунопатогенезе. Если согласиться с этим утвердительным положением, то тогда и о терапии следует думать, как о терапии тимуса и разрабатывать методы комплексных, корректирующих воздействий на функциональ-

ную активность данного органа, который должен стать основной мишенью таргетной иммунотерапии при самых различных заболеваниях, терапия которых носит подчас принципиально иной характер. В настоящее время мы лечим «периферию» иммунной системы, а должны лечить ее «центр». Если научимся, то можно будет подумать об излечении многих заболеваний, а не только о лечении.

Греки разделяли душу человеческую на три составляющие: душа бессмертная, душа злая, душа добрая. Первую они поместили в мозг, вторую в печень, а добрую душу они расположили за грудиной и назвали ее тимусом (θυμος – thymos). Так давайте научимся лечить «добрую душу» человека, чтобы умирал он не от болезней, а со спокойной триединой душой уходил из этого мира...

Список литературы / References

1. Ahern E., Harjunpää H., O'Donnell J.S., Allen S., Dougall W.C., Teng M.W.L., Smyth M.J. RANKL blockade improves efficacy of PD1-PD-L1 blockade or dual PD1-PD-L1 and CTLA4 blockade in mouse models of cancer. *Oncoimmunology*, 2018, Vol. 7, no. 6, e1431088. doi: 10.1080/2162402X.2018.1431088.
2. Ahern E., Smyth M.J., Dougall W.C., Teng M.W.L. Roles of the RANKL-RANK axis in antitumour immunity – implications for therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2018, Vol. 15, pp. 676-693.
3. Aichinger M., Wu C., Nedjic J., Klein L. Macroautophagy substrates are loaded onto MHC class II of medullary thymic epithelial cells for central tolerance. *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, no. 2, pp. 287-300.
4. Alix-Panabiers C., Schwarzenbach H., Pantel K. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annu. Rev. Med.*, 2012, Vol. 63, pp. 199-215.
5. Bos R., van Duikeren S., van Hall T., Kaaijk P., Taubert R., Kyewski B., Klein L., Melief C.J., Offringa R. Expression of a natural tumor antigen by thymic epithelial cells impairs the tumor-protective CD4⁺ T-cell repertoire. *Cancer Res.*, 2005, Vol. 65, pp. 6443-6449.
6. Bosco N., Kirberg J., Ceredig R., Agenes F. Peripheral T cells in the thymus: have they just lost their way or do they do something? *Immunol. Cell Biol.*, 2009, Vol. 87, pp. 50-57.
7. Bostwick A.D., Salama A.K., Hanks B.A. Rapid complete response of metastatic melanoma in a patient undergoing ipilimumab immunotherapy in the setting of active ulcerative colitis. *J. Immunother. Cancer*, 2015, Vol. 3, 19. doi: 10.1186/s40425-015-0064-2.
8. Cetani F., Barbesino G., Borsari S., Pardi E., Cianferotti L., Pinchera A., Marcocci C. A novel mutation of the autoimmune regulator gene in an Italian kindred with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, acting in a dominant fashion and strongly cosegregating with hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, Vol. 86, pp. 4747-4752.
9. Cheever M.A., Allison J.P., Ferris A.S., Finn O.J., Hastings B.M., Hecht T.T., Mellman I., Prindiville S.A., Viner J.L., Weiner L.M., Matrisian L.M. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin. Cancer Res.*, 2009, Vol. 15, pp. 5323-5337.
10. Chen W., ten Dijke P. Immunoregulation by members of the TGF[β] superfamily. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, Vol. 16, pp. 723-740.
11. Cheng M.H., Anderson M.S. Monogenic autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 30, pp. 393-427.
12. Chiang K.C., Kalantar-Zadeh K., Gupta A. Thymic dysfunction and atrophy in COVID-19 disease complicated by inflammation, malnutrition and cachexia. *Nutr. Health*, 2022, Vol. 28, no. 2, pp. 199-206.
13. Cloosen S., Arnold J., Thio M., Bos G.M.J., Kyewski B., Germeraad W.T.V. Expression of tumor-associated differentiation antigens, MUC1 glycoforms and CEA, in human thymic epithelial cells: Implications for self-tolerance and tumor therapy. *Cancer Res.*, 2007, Vol. 67, pp. 3919-3926.
14. Cobbold S.P., Adams E., Farquhar C.A., Nolan K.F., Howie D., Lui K.O., Fairchild P.J., Mellor A.L., Ron D., Waldmann H. Infectious tolerance via the consumption of essential amino acids and mTOR signaling. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 29, pp. 12055-12060.
15. Conteduca G., Ferrera F., Pastorino L., Fenoglio D., Negrini S., Sormani M.P., Indiveri F., Scarrà G.B., Filaci G. The role of AIRE polymorphisms in melanoma. *Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 136, no. 1, pp. 96-104.
16. Cordaro T.A., de Visser K.E., Tirion F.H., Schumacher T.N.M., Kruisbeek A.M. Can the low-avidity self-specific T cell repertoire be exploited for tumor rejection? *J. Immunol.*, 2002, Vol. 168, no. 2, pp. 651-660.
17. Correa-de-Santana F., Paez-Pereda M., Theodoropoulou M., Gruebler Y., Nihei O.K., Bozza M., Arzt E., Villa-Verde D.M.S., Renner U., Stalla J., Stalla G.K., Savino W. Hypothalamus-pituitary-

adrenal axis during *Trypanosoma cruzi* acute infection in mice. *J. Neuroimmunol.*, 2006, Vol. 173, pp. 12-22.

18. Cotta-de-Almeida V., Mendes-da-Cruz D.A., Bonomo A., Savino W. Acute *Trypanosoma cruzi* infection modulates intrathymic contents of extracellular matrix ligands and receptors and alters thymocyte migration. *Eur. J. Immunol.*, 2003, Vol. 33, pp. 2439-2448.

19. Cuvelier P., Roux H., Couëdel-Courteille A., Dutrieux J., Naudin C., de Muylder B.C., Cheynier R., Squara P., Marullo S. Protective reactive thymus hyperplasia in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*, 2021, Vol. 25, no. 1, pp. 4-10.

20. de Meis J., Mendes-da-Cruz D.A., Farias-de-Oliveira D.A., Correa-de-Santana E., Pinto-Mariz F., Cotta-de-Almeida V., Bonomo A., Savino W. Atrophy of mesenteric lymph nodes in experimental Chagas' disease: Differential role of Fas/Fas-L and TNFR1/TNF pathways. *Microbes Infect.*, 2006, Vol. 8, pp. 221-231.

21. de Meis J., Farias-de-Oliveira D.A., Nunes Panzenhagen P.H., Maran N., Villa-Verde D.M.S., Morrot A., Savino W. Thymus Atrophy and Double-Positive Escape Are Common Features in Infectious Diseases. *J. Parasitol. Res.*, 2012, 2012, 574020. doi: 10.1155/2012/574020.

22. Derbinski J., Schulte A., Kyewski B., Klein L. Promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self. *Nat. Immunol.*, 2001, Vol. 2, no. 11, pp. 1032-1039.

23. Dotan A., Muller S., Kanduc D., David P., Halpert G., Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimm. Rev.*, 2021, Vol. 20, no. 4, 102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.

24. Douek D.C., Betts M.R., Hill B.J., Little S.J., Lempicki R., Metcalf J.A., Casazza J., Yoder C., Adelsberger J.W., Stevens R.A., Baseler M.W., Keiser P., Richman D.D., Davey R.T., Koup R.A. Evidence for increased T cell turnover and decreased thymic output in HIV infection. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, pp. 6663-6668.

25. Duke-Cohan J.S., Ishikawa Y., Yoshizawa A., Choi Y.I., Lee C.N., Acuto O., Kissler S., Reinherz E.L. Regulation of thymocyte trafficking by Tagap, a GAP domain protein linked to human autoimmunity. *Sci. Signal.*, 2018, Vol. 11, no. 534, eaan8799. doi: 10.1126/scisignal.aan8799.

26. Dunkin D., Berin C., Mondoulet L., Tobar S., Yeretssian G., Tordesillas L., Iuga A., Larcher T., Guillespie V., Benhamou P.-H., Colombel J.-F., Sampson H.A. Epicutaneous tolerance induction to a bystander antigen abrogates colitis and ileitis in mice. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2017, Vol. 23, no. 11, pp. 1972-1982.

27. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat. Genet.*, 1997, Vol. 17, no. 4, pp. 399-403.

28. Fishman D., Kisand K., Hertel C., Rothe M., Remm A., Pihlap M., Adler P., Vilo J., Peet A., Meloni A., Podkrajsek K.T., Battelino T., Bruserud Ø., Wolff A.S.B., Husebye E.S., Kluger N., Krohn K., Ranki A., Peterson H., Hayday A., Peterson P. Autoantibody repertoire in APECED patients targets two distinct subgroups of proteins. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 976. doi: 10.3389/fimmu.2017.00976.

29. Frasca L., Carmichael P., Lechler R., Lombardi G. Anergic T cells effect linked suppression. *Eur. J. Immunol.*, 1997, Vol. 27, no. 12, pp. 3191-3197.

30. Fritz E.A., Geisbert J.B., Geisbert T.W., Hensley L.E., Reed D.S. Cellular immune response to Marburg virus infection in cynomolgus macaques. *Viral Immunol.*, 2008, Vol. 21, no. 3, pp. 355-363.

31. Gäbler J., Arnold J., Kyewski B. Promiscuous gene expression and the developmental dynamics of medullary thymic epithelial cells. *Eur. J. Immunol.*, 2007, Vol. 37, pp. 3363-3372.

32. Gershon R.K., Kondo K. Infectious immunological tolerance. *Immunology*, 1971, Vol. 21, pp. 903-914.

33. Getts D.R., Chastain E.M., Terry R.L., Miller S.D. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol. Rev.*, 2013, Vol. 255, no. 1, pp. 197-209.

34. Giganti G., Atif M., Mohseni Y., Mastronicola D., Grageda N., Povolieri G.A.M., Miyara M., Scottà C. Treg cell therapy: How cell heterogeneity can make the difference. *Eur. J. Immunol.*, 2021, Vol. 51, no. 1, pp. 39-55.

35. Goodnow C.C. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell*, 2007, Vol. 130, pp. 25-35.

36. Gopinathan R., de Paz H.A., Oluwole O.O., Ali A.O., Garrovillo M., Engelstad K., Hardy M.A., Oluwole S.F. Role of reentry of *in vivo* alloMHC peptide-activated T cells into the adult thymus in acquired systemic tolerance. *Transplantation*, 2001, Vol. 72, pp. 1533-1541.

37. Gotter J., Brors B., Hergenhausen M., Kyewski B. Medullary epithelial cells of the human thymus express a highly diverse selection of tissue-specific genes colocalized in chromosomal clusters. *J. Exp. Med.*, 2004, Vol. 199, no. 2, pp. 155-166.

38. Gray D.J., Abramson J., Benoist C., Mathis D. Proliferative arrest and rapid turnover of thymic epithelial cells expressing Aire. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, no. 11, pp. 2521-2528.

39. Hadeiba H., Lahl K., Edalati A., Oderup C., Habtezion A., Pachynski R., Nguyen L., Ghodsi A., Adler S., Butcher E.C. Plasmacytoid dendritic cells transport peripheral antigens to the thymus to promote central tolerance. *Immunity*, 2012, Vol. 36, no. 3, pp. 438-450.

40. Hadeiba H., Butcher E.C. Thymus-homing dendritic cells in central tolerance. *Eur. J. Immunol.*, 2013, Vol. 43, no. 6, pp. 1425-1429.

41. Halacli S.O., Ayvaz D.C., Sun-Tan C., Erman B., Uz E., Yilmaz D.Y., Ozgul K., Tezcan İ., Sanal O. STK4 (MST1) deficiency in two siblings with autoimmune cytopenias: a novel mutation. *Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 161, no. 2, pp. 316-323.
42. Hale J.S., Fink P.J. Back to the thymus: peripheral T cells come home. *Immunol. Cell Biol.*, 2009, Vol. 87, no. 1, pp. 58-64.
43. Halouani A., Michaux H., Jmii H., Trussart C., Chahbi A., Martens H., Renard C., Aouni M., Hober D., Geenen V., Jaïdane H. Cocksackievirus B4 Transplacental Infection Severely Disturbs Central Tolerogenic Mechanisms in the Fetal Thymus. *Microorganisms*, 2021, Vol. 9, no. 7, 1537. doi: 10.3390/microorganisms9071537.
44. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.*, 2004, Vol. 203, no. 2, pp. 631-637.
45. Hardtke-Wolenski M., Taubert R., Noyan F., Sievers M., Dywicky J., Schlue J., Falk C.S., Lundgren B.A., Scott H.S., Pich A., Anderson M.S., Manns M.P., Jaeckel E. Autoimmune hepatitis in a murine autoimmune polyendocrine syndrome type 1 model is directed against multiple autoantigens. *Hepatology*, 2015, Vol. 61, pp. 1295-1305.
46. Herold M.J., McPherson K.G., Reichardt H.M. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2006, Vol. 63, pp. 60-72.
47. Hindley J.P., Ferreira C., Jones E., Lauder S.N., Ladell K., Wynn K.K., Betts G.J., Singh Y., Price D.A., Godkin A.J., Dyson J., Gallimore A. Analysis of the T-cell receptor repertoires of tumor-infiltrating conventional and regulatory T cells reveals no evidence for conversion in carcinogen-induced tumors. *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, pp. 736-746.
48. Hinterberger M., Aichinger M., da Costa O.P., Voehringer D., Hoffmann R., Klein L. Autonomous role of medullary thymic epithelial cells in central CD4⁺ T cell tolerance. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, pp. 512-519.
49. Hughes G.J., Cochrane A., Leen C., Morris S., Bell J.E., Simmonds P. HIV-1-infected CD8⁺CD4⁺ T cells decay *in vivo* at a similar rate to infected CD4 T cells during HAART. *AIDS*, 2008, Vol. 22, no. 1, pp. 57-65.
50. Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.-C.R., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathan D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*, 2009, Vol. 114, pp. 535-546.
51. Jones L.A., Chin L.T., Longo D.L., Kruisbeek A.M. Peripheral clonal elimination of functional T cells. *Science*, 1990, Vol. 250, no. 4988, pp. 1726-1729.
52. Jonuleit H., Schmitt E., Kakirman H., Stassen M., Knop J., Enk A. Infectious tolerance human CD25⁺ regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4⁺ T helper cells. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 196, no. 2, pp. 255-260.
53. Khan I.S., Mouchess M.L., Zhu M.L., Conley B., Fasano K.J., Hou Y., Fong L., Su M.A., Anderson M.S. Enhancement of an anti-tumor immune response by transient blockade of central T cell tolerance. *J. Exp. Med.*, 2014, Vol. 211, no. 5, pp. 761-768.
54. Kitagawa Y., Ohkura N., Kidani Y., Vandenbon A., Hirota K., Kawakami R., Yasuda K., Motooka D., Nakamura S., Kondo M., Taniuchi I., Kohwi-Shigematsu T., Sakaguchi S. Guidance of regulatory T cell development by Satb1-dependent super enhancer establishment. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, no. 2, pp. 173-183.
55. Klein L., Kyewski B., Allen P.M., Hogquist K.A. Positive and negative selection of the T Cell repertoire: What thymocytes see (and Don't See). *Nat. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 14, no. 6, pp. 377-391.
56. Klein L. Aire gets company for immune tolerance. *Cell*, 2015, Vol. 163, no. 4, pp. 794-795.
57. Klein L., Robey E.A., Hsieh C.S. Central CD4(+) T Cell tolerance: Deletion versus regulatory T Cell differentiation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2019, Vol. 19, no. 1, pp. 7-18.
58. Laakso S.M., Laurinoli T.-T., Rossi L.H., Lehtoviita A., Sairanen H., Perheentupa J., Kekäläinen E., Arstila T.P. Regulatory T cell defect in APECED patients is associated with loss of naive FOXP3(+) precursors and impaired activated population. *J. Autoimmun.*, 2010, Vol. 35, no. 4, pp. 351-357.
59. Lancaster J.N., Li Y., Ehrlich L.I.R. Chemokine-mediated choreography of thymocyte development and selection. *Trends Immunol.*, 2018, Vol. 39, no. 2, pp. 86-98.
60. Lee J.K.H., Lam G.K.L., Shin T., Kim J., Krishnan A., Greenberg D.P., Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Vaccines*, 2018, Vol. 17, no. 5, pp. 435-443.
61. Leite de Moraes M.C., Minoprio P., Dy M., Dardenne M., Savino W., Hontebeyrie-Joskowicz M. Endogenous IL-10 and IFN- γ production controls thymic cell proliferation in mice acutely infected by *Trypanosoma cruzi*. *Scand. J. Immunol.*, 1994, Vol. 39, pp. 51-58.
62. Leonard J.D., Gilmore D.C., Dileepan T., Nawrocka W.I., Chao J.L., Schoenbach M.H., Jenkins M.K., Adams E.J., Savage P.A. Identification of natural regulatory T Cell epitopes reveals convergence on a dominant autoantigen. *Immunity*, 2017, Vol. 47, no. 1, pp. 107-117.e108.

63. Lei Y., Ripen A.M., Ishimaru N., Ohigashi I., Nagasawa T., Jeker L.T., Bösl M.R., Holländer G.A., Hayashi Y., de Waal Malefyt R., Nitta T., Takahama Y. Aire-dependent production of XCL1 mediates medullary accumulation of thymic dendritic cells and contributes to regulatory T cell development. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, no. 2, pp. 383-394.
64. Lins M.P., Smaniotto S. Potential impact of SARS-CoV-2 infection on the thymus. *Can. J. Microbiol.*, 2021, Vol. 67, no. 1, pp. 23-28.
65. Lombardi S., Sidhu S., Batchelor R., Lechler R. Anergic T cells as suppressor cells *in vitro*. *Science*, 1994, Vol. 264, no. 5165, pp. 1587-1599.
66. Luo M., Xu L., Qian Z., Sun X. Infection-associated thymic atrophy. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 652538. doi: 10.3389/fimmu.2021.652538.
67. Malchow S., Leventhal D.S., Nishi S., Fischer B.I., Shen L., Paner G.P., Amit A.S., Kang C., Geddes J.E., Allison J.P., Socci N.D., Savage P.A. Aire-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells. *Science*, 2013, Vol. 339, pp. 1219-1224.
68. Malchow S., Leventhal D.S., Lee V., Nishi S., Socci N.D., Savage P.A. Aire enforces immune tolerance by directing autoreactive T cells into the regulatory T cell lineage. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no. 5, pp. 1102-1113.
69. Marx A., Yamada Y., Simon-Keller K., Schalke B., Willcox N., Ströbel P., Weis C.-A. Thymus and autoimmunity. *Semin. Immunopathol.*, 2021, Vol. 43, pp. 45-64.
70. Michaux H., Martens H., Jaïdane H., Halouani A., Hober D., Geenen V. How does thymus infection by coxsackievirus contribute to the pathogenesis of type 1 diabetes? *Front. Immunol.*, 2015 Jun 30, Vol. 6, 338. doi: 10.3389/fimmu.2015.00338.
71. Moldaver D.M., Bharhani M.S., Rudulier C.D., Wattie J., Inman M.D., Larche M. Induction of bystander tolerance and immune deviation after Fel d 1 peptide Immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 143, no. 3, pp. 1087-1099.
72. Morrot A., Terra-Granado E., Perez A.R., Silva-Barbosa S.D., Milićević N.M., Farias-de-Oliveira D.A., Berbert L.R., de Meis J., Takiya C.M., Beloscar J., Wang X., Kont V., Peterson P., Bottasso O., Savino W. Chagasic thymic atrophy does not affect negative selection but results in the export of activated CD4⁺CD8⁺ T cells in severe forms of human disease. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2011, Vol. 5, no. 8, e1268. doi: 10.1371/journal.pntd.0001268.
73. Nascimbeni M., Pol S., Saunier B. Distinct CD4⁺CD8⁺ double-positive T cells in the blood and liver of patients during chronic hepatitis B and C. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 5, e20145. doi: 10.1371/journal.pone.0020145.
74. Nagamine K., Peterson P., Scott H.S., Kudoh J., Minoshima S., Heino M., Krohn K.J., Laloti M.D., Mullis P.E., Antonarakis S.E., Kawasaki K., Asakawa S., Ito F., Shimizu N. Positional cloning of the APECED gene. *Nat. Genet.*, 1997, Vol. 17, no. 4, pp. 393-398. doi: 10.1038/ng1297-393.
75. Nehme N.T., Schmid J.P., Debeurme F., André-Schmutz I., Lim A., Nitschke P., Rieux-Laucat F., Lutz P., Picard C., Mahlaoui N., Fischer A., de Saint Basile G. MST1 mutations in autosomal recessive primary immunodeficiency characterized by defective naive T-cell survival. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 15, pp. 3458-3468.
76. Nishizuka Y., Sakakura T. Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice. *Science*, 1969, Vol. 166, pp. 753-755.
77. Nobrega C., Nunes-Alves C., Cerqueira-Rodrigues B., Roque S., Barreira-Silva P., Behar S.M., Correia-Neves M. T cells home to the thymus and control infection. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 4, pp. 1646-1658.
78. Novellino L., Castelli C., Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells: March 2004 update. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2005, Vol. 54, pp. 187-207.
79. Nunes-Alves C., Nobrega C., Behar S.M., Correia-Neves M. Tolerance has its limits: how the thymus copes with infection. *Trends Immunol.*, 2013, Vol. 34, no. 10, pp. 502-510.
80. Oftedal B.E., Hellesén A., Erichsen M.M., Bratland E., Vardi A., Perheentupa J., Kemp E.H., Fiskerstrand T., Viken M.K., Weetman A.P., Fleishman S.J., Banka S., Newman W.G., Sewell W.A.C., Sozaeva L.S., Zayats T., Haugarvoll K., Orlova E.M., Haavik J., Johansson S., Knappskog P.M., Løvås K., Wolff A.S.B., Abramson J., Husebye E.S. Dominant mutations in the autoimmune regulator AIRE are associated with common organ-specific autoimmune diseases. *Immunity*, 2015, Vol. 42, pp. 1185-1196.
81. Oh J., Weikan W., Thomas R., Su D.-M. Capacity of tTreg generation is not impaired in the atrophied thymus. *PLoS Biol.*, 2017, Vol. 15, no. 11, pp. 1-22.
82. Onishi Y., Fehervari Z., Yamaguchi T., Sakaguchi S. Foxp3⁺ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells *in vitro* and actively inhibit their maturation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, pp. 10113-10118.
83. Pantel K., Alix-Panabieres C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. *Trends Mol. Med.*, 2010, Vol. 16, pp. 398-406.
84. Parkhurst M.R., Yang J.C., Langan R.C., Dudley M.E., Nathan D.-A.N., Feldman S.A., Davis J.L., Morgan R.A., Merino M.J., Sherry R.M., Hughes M.S., Kammula U.S., Phan G.Q., Lim R.M., Wank S.A., Restifo N.P., Robbins P.F., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. T Cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol. Ther.*, 2011, Vol. 19, pp. 620-626.

85. Peligero-Cruz C., Tal Givony T., Sebe-Pedros A., Dobes J., Kadouri N., Nevo S., Roncato F., Alon R., Goldfarb Y., Abramson J. IL-18 signaling promotes homing of mature Tregs into the thymus. *Life*, 2020, Vol. 9, e58213. doi: 10.7554/eLife.58213
86. Pohar J., Simon Q., Fillatreau S. Antigen-specificity in the thymic development and peripheral activity of CD4(+)FOXP3(+) T regulatory cells. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1701. doi: 10.3389/fimmu.2018.01701.
87. Proekt I., Miller C.N., Jeanne M., Fasano K.J., Moon J.J., Lowell C.A., Gould D.B., Anderson M.S., DeFranco A.L. LYN- and AIRE-mediated tolerance checkpoint defects synergize to trigger organ-specific autoimmunity. *J. Clin. Invest.*, 2016, Vol. 126, pp. 3758-3771.
88. Proekt I., Miller C.N., Lionakis M.S., Anderson M.S. Insights into immune tolerance from AIRE deficiency. *Curr. Opin. Immunol.* 2017, Vol. 49, pp. 71-78.
89. Rehman S., Majeed T., Ansari M.A., Ali U., Sabit H., Al-Suhaimi .EA. Current scenario of COVID-19 in pediatric age group and physiology of immune and thymus response. *Saudi J. Biol. Sci.*, 2020, Vol. 27, no. 10, pp. 2567-2573.
90. Rocha B., von Boehmer H. Peripheral selection of the T cell repertoire. *Science*, 1991, Vol. 251, no. 4998, pp. 1225-1228.
91. Rosenberg S.A., Restifo N.P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 2015, Vol. 348, no. 6230, pp. 62-68.
92. Rossini M., Viapiana O., Adami S., Idolazzi L., Ghellere F., Tripi G., Ortolani R., Zanotti R., Gatti D. Effects of denosumab on peripheral lymphocyte subpopulations. *Endocrine*, 2016, Vol. 53, pp. 857-869.
93. Santamaria J.C., Borelli A., Irla M. Regulatory T Cell heterogeneity in the thymus: impact on their functional activities. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 643153. doi: 10.3389/fimmu.2021.643153.
94. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J., Yamazaki S., Sakihama T., Itoh M., Kuniyasu Y., Nomura T., Toda M., Takahashi T. Immunologic tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol. Rev.* 2001, Vol. 182, no. 1, pp. 18-32.
95. Salle V. Coronavirus-induced autoimmunity. *Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 226, 108694. doi: 10.1016/j.clim.2021.108694.
96. Savino W. The thymus is a common target organ in infectious diseases. *PLoS Pathog.*, 2006, Vol. 2, no. 6, e62. doi: 10.1371/journal.ppat.0020062.
97. Schipp C., Schlütermann D., Hönscheid A., Nabhani S., Höll J., Oommen P.T., Ginzel S., Fleckenstein B., Stork B., Borkhardt A., Stepensky P., Fischer U. EBV negative lymphoma and autoimmune lymphoproliferative syndrome like phenotype extend the clinical spectrum of primary immunodeficiency caused by STK4 deficiency. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2400. doi: 10.3389/fimmu.2018.02400.
98. Schmitt N., Nugeyre M.T., Scott-Algara D., Cumont M.C., Barré-Sinoussi F., Pancino G., Israël N. Differential susceptibility of human thymic dendritic cell subsets to X4 and R5 HIV-1 infection. *AIDS*, 2006, Vol. 20, no. 4, pp. 533-542.
99. Sharma S., Ghosh S., Singh L.K., Sarkar A., Malhotra R., Garg O.P., Singh Y., Sharma R.S., Bhakuni D.S., Das T.K., Biswas S. Identification of autoantibodies against transthyretin for the screening and diagnosis of rheumatoid arthritis. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 4, e93905. doi: 10.1371/journal.pone.0093905.
100. Shevach E.M., Piccirillo C.A., Thornton A.M., McHugh R.S. Control of T cell activation by CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells. *Novartis Found. Symp.*, 2003, Vol. 252, pp. 106-114.
101. Shi H., Liu C., Tan H., Li Y., Nguyen T.M., Dhungana Y., Guy C., Vogel P., Neale G., Rankin S., Feng Y., Peng J., Tao W., Chi H. Hippo kinases Mst1 and Mst2 sense and amplify IL-2/STAT5 signaling in regulatory T cells to establish stable regulatory activity. *Immunity*, 2018, Vol. 49, no. 5, pp. 899-914.e896.
102. Shi D., Shui Y., Xub X., Hec K., Yang F., Gao J. Thymic function affects breast cancer development and metastasis by regulating expression of thymus secretions PTM α and T β 15b1. *Transl. Oncol.*, 2021, Vol. 14, no. 1, 100980. doi: 10.1016/j.tranon.2020.100980.
103. Smyth M.J., Yagita H., McArthur G.A. Combination Anti-CTLA-4 and Anti-RANKL in Metastatic Melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 34, pp. e104-e106.
104. Sprent J., Surh C.D. Re-entry of mature T cells to the thymus: an epiphenomenon? *Immunol. Cell Biol.*, 2009, Vol. 87, no. 1, pp. 46-49.
105. St-Pierre C., Trofimov A., Brochu S., Lemieux S., Perreault C. Differential features of AIRE-induced and AIRE-independent promiscuous gene expression in thymic epithelial cells. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, no. 2, pp. 498-506.
106. Stanley S.K., Fauci A.S. T cell homeostasis in HIV infection: part of the solution, or part of the problem? *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. (1988)*, 1993, Vol. 6, no. 2, pp. 142-143.
107. Stassen M., Schmitt E., Jonlett H. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and infectious tolerance. *Transplantation*, 2004, Vol. 77, no. 1, pp. S23-S25.

108. Su L., Kaneshima H., Bonyhadi M., Salimi S., Kraft D., Rabin L., McCune J.M. HIV-1-induced thymocyte depletion is associated with indirect cytopathogenicity and infection of progenitor cells *in vivo*. *Immunity*, 1995, Vol. 2, no. 1, pp. 25-36.
109. Su M.A., Anderson M.S. Pulling RANK on cancer: blocking Aire-mediated central tolerance to enhance immunotherapy. *Cancer Immunol. Res.*, 2019, Vol. 7, no. 6, pp. 854-859.
110. Takaba H., Morishita Y., Tomofuji Y., Danks L., Nitta T., Komatsu N., Kodama T., Takayanagi H. Fezf2 orchestrates a thymic program of self-antigen expression for immune tolerance. *Cell*, 2015, Vol. 163, pp. 975-987.
111. Takahama Y., Ohigashi I., Baik S., Anderson G. Generation of diversity in thymic epithelial cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 17, no. 5, pp. 295-305.
112. Taniguchi R.T., de Voss J.J., Moon J.J., Sidney J., Sette A., Jenkins M.K., Anderson M.S. Detection of an autoreactive T-cell population within the polyclonal repertoire that undergoes distinct autoimmune regulator (AIRE)-mediated selection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 20, pp. 7847-7852.
113. Tazi-Ahnini R., McDonagh A.J., Wengraf D.A., Lovewell T.R., Vasilopoulos Y., Messenger A.G., Cork M.J., Gawkrödger D.J. The autoimmune regulator gene (AIRE) is strongly associated with vitiligo. *Br. J. Dermatol.*, 2008, Vol. 159, no. 3, pp. 591-596.
114. Thiault N., Darrigues J., Adoue V., Gros M., Binet B., Peralis C., Leobon B., Fazilleau N., Joffre O.P., Robey E.A., van Meerwijk J.P.M., Romagnoli P. Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, no. 6, pp. 628-634.
115. Thornton A.M., Shevach E.M. Suppressor effector function of CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 164, pp. 183-190.
116. Tian C., Bagley J., Forman D., Iacomini J. Induction of central tolerance by mature T cells. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, pp. 7217-7222.
117. Tomofuji Y., Takaba H., Suzuki H.I., Benlaribi R., Martinez C.D.P., Abe Y., Morishita Y., Okamura T., Taguchi A., Kodama T., Takayanagi H. Chd4 choreographs self-antigen expression for central immune tolerance. *Nat. Immunol.*, 2020, Vol. 21, no. 8, pp. 892-901.
118. Träger U., Sierro S., Djordjevic G., Bouzo B., Khandwala S., Meloni A., Mortensen M., Simon A.K. The immune response to melanoma is limited by thymic selection of self-antigens. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 4, e35005. doi: 10.1371/journal.pone.0035005.
119. Tregoning J.S., Russe R.F., Kinnear E. Adjuvanted influenza vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2018, Vol. 14, no. 3, pp. 550-564.
120. Villa-Verde D.M.S., Silva-Monteiro E., Jasiulionis M., Farias-de-Oliveira D.A., Brentani R.R., Savino W., Chammas R. Galectin-3 modulates carbohydrate dependent thymocyte interactions with the thymic microenvironment. *Eur. J. Immunol.*, 2002, Vol. 32, pp. 1434-1444.
121. Wainwright D.A., Sengupta S., Han Y., Lesniak M.S. Thymus-derived rather than tumor-induced regulatory T cells predominate in brain tumors. *Neuro Oncol.*, 2011, Vol. 13, pp. 1308-1323.
122. Walker L.S.K., Sansom D.M. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, pp. 852-863.
123. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J.Q., Du P., Wei D., Zhang Y., Sun X.-X., Gong L., Yang X., He L., Zhang L., Yang Z., Geng J.-J., Chen R., Zhang H., Wang B., Zhu Y.-M., Nan G., Jiang J.-L., Li L., Wu J., Lin P., Huang W., Xie L., Zheng Z.-H., Zhang K., Miao J.-L., Cui H.-Y., Huang M., Zhang J., Fu L., Yang X.-M., Zhao Z., Sun S., Gu H., Wang Z., Wang C.-F., Lu Y., Liu Y.-Y., Wang Q.-Y., Bian H., Zhu P., Chen Z.-N. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2020, Vol. 5, no. 1, 283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x.
124. Wang W., Thomas R., Sizova O., Su D.-M. Thymic Function Associated With Cancer Development, Relapse, and Antitumor Immunity – A Mini-Review. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 773. doi: 10.3389/fimmu.2020.00773.
125. Webb S.R., Sprent J. Induction of neonatal tolerance to Mls antigens by CD8⁺ T cells. *Science*, 1990, Vol. 248, no. 4963, pp. 1643-1646.
126. Wing J.B., Sakaguchi S. Multiple treg suppressive modules and their adaptability. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 178. doi: 10.3389/fimmu.2012.00178.
127. Wing J.B., Tanaka A., Sakaguchi S. Human FOXP3⁺ regulatory T cells heterogeneity and function in autoimmunity and cancer. *Immunity*, 2019, Vol. 50, pp. 302-316.
128. Yamaguchi T., Wing J.B., Sakaguchi S. Two modes of immune suppression by Foxp3(+) regulatory T cells under inflammatory or non-inflammatory conditions. *Semin. Immunol.*, 2011, Vol. 23, pp. 424-430.
129. Yang S., Fujikado N., Kolodin D., Benoist C., Mathis D. Immune tolerance. Regulatory T cells generated early in life play a distinct role in maintaining self-tolerance. *Science*, 2015, Vol. 348, no. 6234, pp. 589-594.
130. Yazdanpanah N., Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, Vol. 94, pp. 54-62.
131. Yin C., Pei X.Y., Shen H., Gao Y.N., Sun X.Y., Wang W., Ge Q., Zhang Y. Thymic homing of activated CD4(+) T cells induces degeneration of the thymic epithelium through excessive RANK signaling. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 2421. doi: 10.1038/s41598-017-02653-9.

132. Yoshimura F.K., Luo X. Induction of endoplasmic reticulum stress in thymic lymphocytes by the envelope precursor polyprotein of a murine leukemia virus during the pre-leukemic period. *J. Virol.*, 2007, Vol. 81, no. 8, pp. 4374-4377.

133. Zahran A.M., Zahran Z.A.M., Mady Y.H., Mahran E.E.M.O., Rashad A., Makboul A., Nasif K.A., Abdelmaksoud A.A., El-Badawy O. Differential alterations in peripheral lymphocyte subsets in COVID-19 patients: upregulation of double-positive and double-negative T cells. *Multidiscip. Respir. Med.*, Vol. 16, no. 2, 758. doi: 10.4081/mrm.2021.758.

134. Zhang J., Wang Y., Aili A., Sun X., Pang X., Ge Q., Zhang Y., Jin R. Th1 biased progressive autoimmunity in aged AIRE deficient mice accelerated thymic epithelial cell senescence. *Aging Dis.*, 2019, Vol. 10, no. 3, pp. 497-509.

135. Zhou T., Damsky W., Weizman O.-E., McGeary M.K., Hartmann P., Rosen C.E., Fischer S., Jackson R., Flavell R.A., Wang J., Sanmamed M.F., Bosenberg M.W., Ring A.M. IL-18BP is a secreted immune checkpoint and barrier to IL-18 immunotherapy. *Nature*, 2020, Vol. 583, no. 7817, pp. 609-614.

Автор:

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Author:

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 12.10.2022
Принята к печати 15.10.2022

Received 12.10.2022
Accepted 15.10.2022