

НЕДАВНИЕ ТИМИЧЕСКИЕ ЭМИГРАНТЫ
RECENT THYMIC EMIGRANTS

НЕДАВНИЕ ТИМИЧЕСКИЕ ЭМИГРАНТЫ КАК КЛЕТОЧНАЯ ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА

Козлов В. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ).

НЕДАВНИЕ ТИМИЧЕСКИЕ ЭМИГРАНТЫ
RECENT THYMIC EMIGRANTS

**RECENT THYMIC EMIGRANTS AS A CELLULAR BASIS FOR THE
FORMATION OF IMMUNE HOMEOSTASIS**

Kozlov V. A. ^a

^a Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" (RIFCI), Novosibirsk, Russia.

Резюме

Морфологическую основу гомеостатической иммунной системы составляют лимфоидные и кроветворные органы (костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы), а также многочисленные скопления лимфоидных клеток, разбросанных по различным органам и тканям организма. По морфофункциональной значимости их разделяют на центральные (тимуса и костный мозг) и периферические (селезенка и лимфатические узлы с тканевыми скоплениями). Костный мозг является источником таких иммунокомпетентных клеток, как: предшественники тимоцитов, макрофаги, дендритные клетки, В лимфоциты. Единственным местом производства Т лимфоцитов, и только их, является тимус, и только он, один из двух центральных органов иммунной системы. В тимусе, в процессе дифференцировки и пролиферации тимоцитов, в конце концов формируется две популяции Т-клеток, включая Т регуляторные клетки (Treg) и Т-клетки предшественники будущих пТ-клеток на периферии. Главное, что в тимусе не происходит дифференцировки Т-клеток в Т-клетки эффекторных субпопуляций (Th1, Th2, Th3..., в цитотоксические лимфоциты). Это прерогатива периферии.

Однако, прежде чем стать эффекторными клетками на периферии, Т-клетки мигрируют из тимуса и находятся в циркуляции в течение определенного времени, не оседая во вторичных лимфоидных органах. Они как бы уже не тимоциты, но еще не наивные Т-клетки на периферии, они недавние тимические эмигранты (НТЭ). Таким образом, они представляют собой отдельную популяцию Т-клеток, одну из трех макропопуляций Т-клеток, две из которых представляют Т-клетки в тимусе (timoциты) и наивные Т-клетки на периферии. Причем, клетки всех этих трех макропопуляций отличаются друг от друга по целому ряду морфофункциональных характеристик. Клетки НТЭ становятся объектом оценки их количественных и качественных характеристик. Оказалось, что при многих заболеваниях с иммунопатогенезом, а возможно и при всех, количество НТЭ уменьшается в зависимости от вида заболевания и стадии ее развития. При этом, в отдельных случаях имеются данные об изменении процентного содержания среди НТЭ Treg клеток и других Т-клеток, так же, как и содержания CD4+ и CD8+ Т-клеток. При этом, данные изменения процентного содержания среди НТЭ различных субпопуляций связаны с патогенезом основного заболевания.

Таким образом, кажется несомненной необходимостью разрабатывать комплексные методы количественной и качественной оценки популяции клеток НТЭ в качестве мишеней как диагностики, так и терапии иммунокомпрометированных заболеваний. Можно предположить, что такая оценка ляжет в основу до клинического выявления заболевания и утяжеления его течения.

Ключевые слова: тимус; старение; миграция Т-клеток; Т-регуляторные клетки; тимические эмигранты; иммунный гомеостаз; иммунопатология.

Abstract

The morphological basis of the homeostatic immune system is made up of lymphoid and hematopoietic organs, as well as numerous clusters of lymphoid cells scattered throughout various organs and tissues of the body. According to their morpho-functional significance, they are divided into central and peripheral. The thymus is the only place where T lymphocytes are produced. In the thymus, thymocytes undergo differentiation and proliferation, eventually leading to the formation of two populations of T cells. The main thing is that there is no differentiation of T cells in the thymus into T cells of effector subpopulations. This is the prerogative of the periphery.

However, before becoming effector cells on the periphery, T cells migrate from the thymus and remain in circulation for a certain time without settling in secondary lymphoid organs. They are no longer thymocytes, but they are not yet naive T cells on the periphery, they are recent thymic emigrants (NTE). Thus, they represent a separate population of T cells, one of three macropopulations of T cells. Moreover, the cells of all these three macropopulations differ from each other in a number of morphofunctional characteristics. NTE cells become the object of evaluation of their quantitative and qualitative characteristics. It turned out that in many diseases with immunopathogenesis, and possibly in all of them, the number of NETs decreases depending on the type of disease and its stage of development. In some cases, there is evidence of changes in the percentage of Treg cells and other T cells among NETs, as well as changes in the percentage of CD4⁺ and CD8⁺ T cells. These changes in the percentage of different subpopulations among NETs are associated with the pathogenesis of the underlying disease. Thus, it seems to be an undoubted necessity to develop comprehensive methods of quantitative and qualitative assessment of the population of NTE cells as targets for both diagnosis and therapy of immunocompromised diseases. It can be assumed that such an assessment will form the basis before the clinical detection of the disease and the aggravation of its course.

Keywords: thymus; aging; T-cell migration; T-regulatory cells; thymic emigrants, immune homeostasis; immunopathology.

1 Введение

Вводная о трех макропопуляциях Т-клеток

Имеется два центральных органа иммунной системы, это костный мозг и тимус. Если говорить о первостепенной важности среди них, то конечно пальма первенства принадлежит костному мозгу, ибо он и только он является источником клеток, потомков полипотентных стволовых кроветворных клеток, являющихся предшественниками тимоцитов и мигрирующих из костного мозга в тимус, начиная с эмбрионального периода и продолжая в течение всего онтогенеза. В тимусе мигрировавшие в него костномозговые предшественники претерпевают ряд дифференцировочно-пролиферативных процессов [93], которые заканчиваются накоплением в мозговом веществе тимусе трех популяций: одно-позитивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, а также регуляторных Foxp3⁺ Treg клеток. Следует обратить внимание, что процесс миграции предшественников из костного мозга является регулируемым процессом с уменьшением как количества мигрантов из костного мозга в тимус (earlyT lineage progenitor), так и их пролиферативной активности в процессе инволюции тимуса и при ряде патологий [57]. Безусловно, следует изучать факторы, влияющие на их выход из костного мозга с последующей возможностью их терапевтического применения. Следующая стадия их развития заключается в миграции их из тимуса на периферию с приобретением таких маркёров, как CD45RA+CD31⁺. Одним из главных маркеров Т-клеток мигрантов из тимуса является маркер TREC (T-cell receptor excision circles), побочный продукт рекомбинации генов, после перестройки которых из цепи ДНК вырезается участок, образующий эксцизионное кольцо. Именно эта субпопуляция клеток с маркером TREC является основной частью популяции клеток недавних мигрантов из тимуса (НТЭ), часть из которых не экспрессируют его после деления. В процессе созревания на периферии НТЭ клеток они экспрессируют новый маркер CD45RO и теряют маркер CD31. Считается, что маркерами НТЭ (недавние тимические эмигранты) являются CD31+PTK7+CR1+CR2⁺ (CR-рецепторы комплемента) [16], из которых потеря маркера PTK7, при сохранности маркера CD31, указывает на созревание НТЭ до nТ-клеток [3].

В принципе, популяции Т-клеток можно разделить на три большие макропопуляционные группы: клетки “домочадцы” тимуса (Т-клетки с TCR различной аффинности, Treg клетки), недавние тимические эмигранты (НТЭ) (Т-клетки с TCR низкой аффинности и Treg) и, наконец, наивные Т-клетки дифференцировочные потомки тимических эмигрантов, также как и созревающие Treg. Эти три макропопуляции можно и нужно разделять по клеточным маркерам, по ряду функциональных и метаболических характеристик [73, 80, 81]. Предполагается, что при ряде патологий к макропопуляции НТЭ присоединятся Т-клетки с TCR высокой аффинности, которые должны были погибнуть в тимусе, но в результате нарушения процесса негативной селекции мигрируют из него, становясь индукторами аутоиммунной патологии [11]. К сожалению, в литературе нет данных о

процентном содержании внутри НТЭ интактных Т-клеток и Treg ни в норме, ни в патологии. Кроме того, отсутствуют данные о числе Т-клеток с высокоаффинным рецептором, мигрирующих из тимуса при патологических состояниях. Оба этих показателей, очевидно, имеют большое значение для оценки состояния иммунной системы в данном конкретном случае при данной конкретной патологии, и выступать в роли предиктора начала и развития какого-либо заболевания.

Следовательно, необходимо четкое представление на наличии в организме трех макропопуляций Т-клеток, состоящих из клеток тимуса, из клеток НТЭ и, наконец, из Т-клеток различной зрелости и разной функциональной значимости, располагающихся на периферии в селезенке, лимфатических узлах и в лимфоидных скоплениях в разных органах и тканях. Именно последняя макропопуляция Т-клеток является, главным образом, объектом фундаментальных и клинических исследований с точки зрения изучения их участия в патогенезе основных заболеваний современного человека. Однако, накапливаются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о регистрации целого ряда изменений в популяции Т-клеток НТЭ, что по новому ставит вопрос о необходимости исследований по данной проблеме, учитывая что клетки НТЭ являются предшественниками всех Т-клеток на периферии и что уже эти изменения могут лежать в основе развития иммунопатологических заболеваний. В принципе, следует думать, что отдельные, а может и не отдельные, изменения в активности клеток в периферийной макропопуляции являются результатом полома пролиферативно-дифференцировочных процессов в Т-клетках тимусной макропопуляции, что должно стать целевой задачей последующих исследований.

Функционирование макропопуляции недавних тимических эмигрантов (НТЭ)

В организме человека существует приблизительно 2×10^{11} наивных Т-клеток, экспрессирующих примерно 10^{10} различных ТКР (рецепторы Т-клеток), способных узнавать различные пептиды антигенов, включая патогены и антигены трансформированных клеток, презентируемые АПК (антиген-презентирующие клетки) в составе комплекса МНС-II для активации CD4+ Т-клеток и в составе комплекса МНС-I для активации CD8+ Т-клеток [13]. Следует принимать во внимание, что источником всего этого множества Т-клеток являются их предшественники, зародившиеся в тимусе и мигрирующие из него по мере созревания. Необходимо помнить все время, что все те изменения в активности Т-клеток на периферии, которые регистрируются при самых различных заболеваниях, являются, по-видимому, главным образом результатом их изменений во время пребывания в одном из центральных органов иммунной системы, в тимусе. Следовательно, все наивные Т-клетки на периферии являются отдифференцированными потомками недавних тимических эмигрантов-НТЭ [13].

На основе экспрессии различных маркеров тимоциты у мышей можно разделить на 4 различные субпопуляции, определяющие поочередность онтогенетического развития. Разделение базируется на различиях в экспрессии CD69, 6C10, Qa2 молекул, что позволило разделить TCR $\alpha\beta$ +CD4+CD8- тимоциты на 4 субпопуляции: SP1 (single positive)(6C10+CD69+), SP2(6C10-CD69+), SP3(CD69-Qa2-) и SP4(CD69-Qa2+), где наиболее зрелыми были клетки субпопуляции SP4 и когда по мере стадийного развития возрастает пролиферативная активность и способность синтезировать [51]. Интересно, что блокада созревания тимоцитов на стадии SP3-в-SP4 обнаружена у мышей с дефектом функции Aire гена [91, 92]. Оказалось, что именно на стадии SP4 (single positive) тимоциты фенотипа CD69-HSAloQa2 приобретают активность у взрослых мышей для миграции из тимуса, при этом они экспрессируют на более высоком уровне S1P (sphingosine-1-phosphate receptor), S1P1 и CD62L, по сравнению с другими незрелыми single positive T-клетками.

Миграция тимоцитов зависит от сигнала sphingosine-1-phosphate (S1P), необходимого для выхода тимоцитов из тимуса [56, 66, 79]. После негативной селекции в мозговом веществе тимуса зрелые T-клетки экспрессируют sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1) с ответственностью к S1P для последующей миграции из тимуса. Интересно, что преждевременная экспрессия S1PR1 на тимоцитах связано с развитием аутоиммунитета, возможно, вследствие неполноценной негативной селекции. Источниками S1P являются эритроциты, в тимусе перициты, а участие эндотелиальных клеток заключается в экспрессии S1P транспортера Spns2, связанного с обеспечением миграции тимоцитов. Локальная секреция S1P эндотелиальными клетками является ключевым моментом для процесса миграции клеток из тимуса

По крайней мере 5 видов рецептор-лиганда взаимодействий включены в процесс миграции клеток из тимуса на периферию, включая: между sphingosine-1-phosphate (S1P) и его рецептором S1PR, хемокином stromal-derived factor (SDF)-1 и врожденным рецептором CXCR4, CCL19 и его рецептором CCR7, CCL25 и CCR9, CCL22 и CCR4. Причем, каждое из этих взаимодействий существенно влияет на процесс миграции тимоцитов из тимуса, которая подвержена циркадному ритму в течение суток [58]. Так, например, S1P1 дефицитные тимоциты не мигрируют из тимуса и обуславливают развитие гиперплазии мозгового вещества тимуса и снижению числа НТЭ на периферии, со всеми вытекающими последствиями [45].

Эндотелий тимуса вносит свой вклад в регуляцию S1P-зависимой миграции тимоцитов экспрессией S1P transporter spinster homolog 2 (Spns2). Делеция Spns2 обуславливает накопление зрелых тимоцитов внутри тимуса [30]. Регулятор актина Coronin-1A (Coro1a) также играет существенную роль в процессе миграции тимоцитов из тимуса. Точечная мутация в гене, кодирующим Coro1a, найденная у Cataract Shionogi (CTS) линии мышей, обуславливает накопление в тимусе сингел-позитивных тимоцитов и уменьшение величины НТЭ на периферии, играя ключевую роль в регуляции

процесса миграции тимоцитов из тимуса [70]. Описаны и другие факторы, которые так или иначе оказывают влияние на процесс миграции клеток из тимуса с последующим формированием популяции НТЭ. К последним можно отнести такие факторы транскрипции как Foxi1, KLF2, а также ряд других факторов, таких как Egr1, Ag, LT β R (lymphotoxin receptor), AHR (aryl hydrocarbon receptor) [45], а также хемокины и рецепторы к ним CXCR4, CCR7, CCL19 [77].

Следует подчеркнуть, что процесс миграции тимоцитов из тимуса на периферию, когда после выхода они сначала становятся клетками недавними тимусными эмигрантами (НТЭ) с характеристиками, отличными от клеток “домочадцев” в тимусе, является довольно сложным, со многими регуляторными воздействиями, что несомненно влияет на возможность возникновения иммунопатологических реакций в случае их нарушений. Несомненно, что необходимо знание этих факторов, влияющих на миграцию тимоцитов из органа с поиском возможных факторов их корригирующих, ибо все эти нарушения, начавшись в тимусе, будут оказывать влияние на формирование макропопуляции НТЭ, с последующим вкладом в патогенез иммунокомпрометированных заболеваний.

Подсчитано, что НТЭ с маркерами CD31+CD45RO+RA- составляют около 5% Т-клеток в периферической крови. От рождения до старости число TREC клеток с маркером CD31+ уменьшалось в 10 раз [46]. По всей вероятности, имеются индивидуальные различия в количестве НТЭ независимо от возраста, что имеет прямое отношение к увеличенному риску заболеваемости COVID-10 при низких значениях количества НТЭ. Более того, эти же данные могут иметь отношение чувствительности вообще к любой инфекции [67].

Показано, что клетки НТЭ имеют ряд функциональных отличий от зрелых пТ-клеток. Так, например, клетки НТЭ имеют модифицированный репертуар TCR (рецептор Т-клеток) с большим по длине CDR3. В принципе это позволяет клеткам с CDR3 с большей аффинностью реагировать с комплексом из ГКГС+пептид, в то время как клетки с более коротким CDR3 могут не контактировать с пептидом, а только с ГКГС. По такому принципу, очевидно, клетки взаимодействуют в процессе негативной селекции. По-видимому, потенциально ауто-реактивные клетки НТЭ, экспрессирующие длинные CDR3, удаляются при встрече с лигандами в лимфоидной ткани на периферии [40]. Само по себе, разнообразие TCR клеток НТЭ превосходят значения у пТ-клеток на периферии и у НТЭ оно (разнообразие) изменяется от времени выхода клеток из тимуса. Данные свидетельствуют о том, что у НТЭ с маркерами CD31+CD45RA+RO- длина теломер превышает значения у пТ-клеток с маркерами CD31-CD45RA+RO-, что свидетельствует о большей репликативной истории последних [46].

Интересно, что НТЭ Т-клетки мышей с отсутствием экспрессии PD-1^{-/-} при переносе лимфопеническим реципиентам индуцировали развитие аутоиммунной патологии, в то время как у НТЭ нормальных мышей этот

эффект НТЭ не регистрировался, то есть у первых отсутствовала способность к иммуносупрессии [75]. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют о способности клеток НТЭ становиться толерантными к тем аутоантигенам на периферии, клетки с TCR, к которым не подверглись процессу негативной селекции в тимусе. Складывается впечатление, что клетки НТЭ становятся первым этапом формирования периферической толерантности к тем антигенам, к которым Т-клетки в тимусе не прошли негативную селекцию, до того, как периферическая толерантность классическим путем формируется с помощью участия супрессорных клеток Treg. Возможно, в дополнение к сказанному выше, оказалось, что клетки НТЭ значительно легче трансформируются в iTreg под влиянием TGF- β в толерогенных условиях, где одним из механизмов данного процесса является повышенная чувствительность НТЭ к retinoic кислоте при наличии большей, по сравнению с пТ-клетками, экспрессии у них α и β рецепторов к кислоте, с чем связано повышение экспрессии Foxp3 клетках на фоне снижения продукции ими провоспалительного IFN- γ [7].

CD4⁺ НТЭ характеризуются пониженной способностью обуславливать экспрессию IL-2R (CD25) высокой аффинности после активации, а также пониженной пролиферативной активностью [9]. По сравнению со зрелыми CD4⁺ Т-клетками НТЭ продуцируют меньше IL-2, IFN- γ , TNF- α , и IL-4 при стимуляции в не поляризующих Th0 условиях [36, 65]. Дополнительно, НТЭ продуцируют меньше IFN- γ и IL-17 при стимуляции, соответственно, в условиях поляризующих Th1 и Th17 [36]. В то же время, НТЭ продуцируют больше IL-4, IL-5 и IL-13 по сравнению со зрелыми Т-клетками при стимуляции в Th2 поляризующих условиях. Подобного рода изменения описаны и для клеток CD8⁺ НТЭ.

Было обнаружено, что НТЭ реагируют более эффективно, чем пТ-клетки в ответ на действие IL-7, хотя число рецепторов к этому цитокину было меньше у первых, чем у вторых. IL-7 индуцировал в НТЭ более высокий уровень фосфорилиции STAT5, чем у пТ-клетках, высокий уровень экспрессии Bcl-2, а в пТ-клетках – низкий уровень. В целом, IL-7 в клетках НТЭ программирует способность выживать в неизменном состоянии, но он стимулирует пролиферативную активность пТ-клеток. Получается, что эти механизмы действия IL-7 обуславливают возможность сосуществования и тех, и других клеток в условиях пониженного уровня цитокина с поддержанием двух аспектов Т-клеточного гомеостаза, где НТЭ отвечают за сохранность разнообразия клеточного репертуара, а пТ-клетки имеют отношение к контролю деления [49].

Было показано, что пропорция клеток CD4:CD8 среди НТЭ выше, чем среди пТ-клеток (наивные Т-клетки) на периферии. С возрастом значения пропорции этих клеток среди НТЭ уменьшается, возможно, за счет снижения пролиферации CD4 клеток и увеличения пролиферации вторых [9, 35]. В старости, возможно, усиливается рециркуляция Т-клеток в тимус с периферии. Предполагается, что ремигрирующие в тимус с периферии Treg оказывают

негативное влияние на образование в тимусе новых тимоцитов с функцией Treg [76]. Нет данных о возможной ремиграции в тимус с периферии пТ-клеток (не Treg) и об их возможном влиянии на воспроизводство в тимусе будущих НТЭ. Оказалось, что CD4 клетки НТЭ более чувствительны к супрессорному действию Treg, чем зрелые пТ-клетки как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. С другой стороны, клетки НТЭ являются основным источником новых Treg на периферии, трансформируясь в рTreg (периферические или индуцированные) клетки под влиянием того же TGF- β . Более того, клетки НТЭ Treg в основном обеспечивают формирование толерантности к неродственному трансплантату [16, 62]. Очевидно, существуют те самые внутриклеточные механизмы, которые отвечают за повышенную чувствительность клеток НТЭ и которые могли бы стать мишенью для факторов либо усиливающих действие TGF- β при необходимости увеличивать количество рTreg для подавления аутоагрессивности Т-клеток эффекторов, либо подавляющих для снижения активности Treg при опухолевом росте. Представляется важной возможная информация о процентном отношении количества НТЭ, дифференцирующихся в рTreg, а также и в наивные Т-клетки. Если окажется, что этот процент меняется в зависимости от патологии, то тогда он может стать симптомом развития той или иной иммунопатологии. При контактах с аутоантигенами CD4 и CD8 клетки НТЭ становятся толерантными к аутоантигенам, слабее пролиферируют и секретируют меньше IL-2 и IFN- γ , экспрессируют меньше генов, связанных с клеточной энергией. Кроме того, клетки НТЭ менее способны индуцировать развитие диабета в организме реципиентов. Однако, при наличии воспалительного процесса клетки НТЭ CD4⁺ и CD8⁺ становятся клетками эффекторами и пролиферируют с одинаковой интенсивностью, как и пТ-клетки, продуцируя равное количество IL-2 и приобретают способность индуцировать аутоиммунные реакции [29]. Понятно, что не все НТЭ соприкасаются с воспалительным окружением, становясь клетками эффекторами, но зная механизмы данной функциональной трансформации и число клеток НТЭ, которые будут подвергаться данному процессу, можно было бы найти способы регулировать его и снижать возможность негативного его влияния.

Представляются весьма важными данные о временных характеристиках миграции из тимуса Treg и других Т-клетках. Было показано, что тимэктомия мышей на 3-е сутки после рождения обуславливала развитие у них в дальнейшем аутоиммунной патологии, которая полностью курировалась введением Treg от взрослых мышей. Авторы делают вывод о том, на 3-е сутки Treg еще не мигрируют из тимуса на периферию, и они не входят в состав НТЭ в эти сроки. Недостаточным количеством Treg авторы объясняют полом толерантности, наблюдаемый у мышей в неонатальный период [28]. Можно предполагать, что в данном случае при запаздывании миграции Treg из тимуса у интактных животных, по каким-либо причинам, в организме развивается аутоиммунная патология. Но ведь возможны и другие условия, когда миграции Treg из тимуса будет опережать или совпадать с

миграцией из тимуса не Treg клеток, тогда можно, по-видимому, думать о возможном развитии онкопатологии или хронизации воспалительных процессов, когда Treg клетки получают некое временное преимущество в подавлении развивающегося патологического процесса.

Отмечается снижение количества клеток мигрантов из тимуса в процессе старения, но важно, что миграция тимоцитов сохраняется до конца жизни. Подсчитано, что в среднем число НТЭ равняется у человека $1,7 \times 10^7$ CD4⁺ клеток в день. При этом, число клеток, покидающих тимус прогрессивно снижается с возрастом от ~16 млн клеток в день в молодом зрелом возрасте до ~1 млн клеток в возрасте после 65 лет [88], т.е. почти в 20 раз уменьшается количество НТЭ к 60-летнему возрасту [72]. Если учесть, что все эти цифры характеризуют изменения с возрастом числа клеток НТЭ, то представляет значительный интерес пропорциональное содержание среди них CD4⁺, CD8⁺ и Treg, либо пропорция не меняется всех этих клеток, либо она меняется и может стать предиктором развития того или иного иммунокомпрометированного заболевания. Делались попытки использовать параметры НТЭ по числу sjTREC для определения хронологического возраста. Однако оказалось, что иммунный статус пациентов с различными заболеваниями вносит существенные девиации в оценку истинного возраста с помощью этого подхода [12].

И все же, полученные данные при оценке содержания tTreg тимусного происхождения могут говорить о возможных пропорциональных изменениях количества tTreg среди НТЭ. Показано, что в процессе возрастной инволюции в тимусе число последних увеличивается с возрастом на фоне уменьшения количества клеток не Treg. При этом, было обнаружено увеличение количества tTreg НТЭ у старых мышей в селезенке. Именно эти процессы увеличения числа tTreg в тимусе и среди НТЭ в норме обеспечивает баланс регуляторных клеток Treg, необходимый для подавления развития аутоиммунной патологии в норме, которая будет развиваться при нарушении этого баланса [59].

Принимая во внимание, что клетки НТЭ в конце концов дозревают на периферии до зрелых nT-клеток и Treg, при оценке состояния в организме T-клеточного звена иммунной системы следует учитывать, что механизмы этого дозревания могут меняться при различных заболеваниях с их влиянием на иммунопатогенез. Например, показано, что в норме механизмы дозревания клеток НТЭ не зависят от IL-7 и от взаимодействия с комплексом из аутоантигена и ГКГС [26] и, очевидно, связаны с активностью транскрипционного репрессора NKAR [41]. Существенный вклад в процесс формирования толерантности к аутоантигенам на ранних этапах постэмбрионального развития вносят молекулы CD5 (67 kDa типа I трансмембранный гликопротеин) и BTLA (CD 272 -негативный регулятор антигенных рецепторов на разных клетках), которые экспрессируются на клетках НТЭ. Экспрессия на последних BTLA вместе с PD-1 подавляют возможную аутоагрессивность клеток НТЭ, потенциально реализуемую

экспрессией на НТЭ CD5 молекулы, отвечая за индукцию периферийной иммунотолерантности. Показано, что экспрессия BTLA (негативный регулятор антигенных рецепторов на Т и В лимфоцитах, дендритных клетках, включая CD5) снижена на НТЭ в селезенке у мышей по сравнению со зрелыми Т-клетками, а экспрессия CD5 (трансмембранный гликопротеин, принадлежащий к высоко консервированному семейству протеиновых рецепторов с функцией мусорщиков рецепторов богатых цистеином) наоборот повышена. Предполагается, что именно повышенная экспрессия CD5 на НТЭ обуславливает их большую чувствительность к комплексу аутопептид-ГКГС, что согласуется с большей аутореактивностью и аутоиммунным потенциалом НТЭ при дефицитной экспрессией на НТЭ PD-1. Показано, что потеря экспрессии на НТЭ либо BTLA, либо PD-1 может быть причиной развития аутоиммунной патологии, что свидетельствует об их активном участии в установлении толерантности на периферии, особенно в новорожденный период, когда практически все Т-клетки на периферии являются НТЭ [1]. По всей вероятности, толерантность здесь формируется к тем аутоантигенам, к которым в тимусе не сформировалась центральная толерантность и Т-клетки со специфическим рецептором не погибли в тимусе, а мигрировали на периферию, находясь среди НТЭ. Нельзя исключить, что здесь мы имеем дело с одним из механизмов формирования периферийных Treg.

Описано не только влияние возраста на количество НТЭ, но и влияние пола. Оказалось, что у женщин количество НТЭ (определяли по числу sjTRESC) превышает значения у мужчин вплоть до 61-летнего возраста. При этом, в обеих группах пациентов регистрировалось снижение числа НТЭ с возрастом. Возможно, по мнению авторов, это связано с большей продолжительностью жизни НТЭ на периферии у женщин, чем у мужчин. При этом не отмечалось различия по числу наивных Т-клеток (CD3+CD45RA+CD62L+) на периферии. Учитывая более высокую смертность среди мужчин, чем среди женщин от пневмонии и вируса гриппа, по мнению автора, это можно объяснить большим разнообразием специфичностей TCR у женщин со способностью отвечать к большому разнообразию антигенов [64]. Однако, следует думать, что именно этот показатель лежит в основе большей встречаемости аутоиммунной патологии у женщин, чем у мужчин. Данные свидетельствуют о том, что мужские половые гормоны стабилизируют активность AIRE в клетках тимуса с подавлением миграции тимоцитов из тимуса с помощью негативной селекции. В то же время, женские половые гормоны дестабилизируют активность этого фактора, в результате чего на периферию мигрирует большее число клеток с аутоагрессивностью, не прошедших негативной селекции [22, 60].

НТЭ и беременность

Результаты исследований свидетельствует о том, что во время нормальной беременности отмечается снижение общего числа НТЭ, также, как и числа НТЭ-Treg. Данные говорят об участии клеток НТЭ-Treg в процессе супрессии при беременности, когда последние активно дифференцируются

352 вплоть до родов в CD45RA-CD31- Treg клетки памяти на фоне уменьшения
353 пропорции НТЭ/зрелые nTreg и увеличения супрессорной активности
354 наивных CD45RA+ Treg [95]. В то же время, при преэклампсии
355 регистрировалась увеличенная дифференцировка НТЭ-Treg в клетки Treg
356 памяти CD45RA-CD31+ и супрессорная активность НТЭ-Treg и nTreg была
357 значительно снижена по сравнению с таковой при нормальной беременности
358 и здоровых пациенток. При этом, распределение тимусных НТЭ-Treg не
359 изменялось, но отсутствовала дифференцировка в CD31-Treg клетки памяти у
360 клеток НТЭ- и CD31+ - Treg клеток памяти на фоне отсутствия усиления
361 пролиферации CD31+Treg, необходимой для проявления активности у CD31-
362 Treg клеток памяти. Фактически, данные свидетельствуют о дефекте
363 супрессорной активности у CD45RA+Treg, но не у CD45RA-Treg клеток.
364 Супрессорная активность во время нормальной беременности формируется, в
365 первую очередь, за счет усиленной пролиферации НТЭ-Treg, но не за счет
366 пролиферации зрелых nTreg. Интересно, что у здоровых небеременных
367 женщин общий пул CD4+CD127low+/-FoxP3+-Treg содержал 17% НТЭ-Treg
368 также как и зрелых nTreg и пропорция НТЭ:зрелые Treg равнялась 1.0. Так
369 как процент зрелых nTreg не менялся во время беременности, число НТЭ-Treg
370 снижалось, возможно, в силу их прямой дифференцировки в CD31-Treg клетки
371 памяти, то пропорция НТЭ:nTreg равнялась уже 0,7.

372 Показано, что выделенные от здоровых небеременных женщин НТЭ-
373 Treg и зрелые nTreg обладают высокой супрессорной активностью, в то время
374 как общий пул наивных CD45RA+Treg, состоящий из НТЭ-Treg и зрелых
375 nTreg в пропорции 1:1 показывал уменьшенную супрессорную активность.
376 Напротив, супрессорная активность общего пула наивных CD45RA+Treg от
377 нормальных беременных женщин была выше и содержала в 1,5 больше зрелых
378 nTreg, чем НТЭ-Treg. Очевидно, что пропорция НТЭ:зрелые nTreg в пределах
379 общего пула наивных CD45RA+Treg может оказывать существенное влияние
380 на его супрессорную активность. Несомненно, что эти данные следует
381 учитывать при оценке супрессорной активности Treg при различных
382 заболеваниях с иммунопатогенезом.

383 Предполагается, что временное уменьшение эмиграции Treg из тимуса
384 гарантирует сниженную пропорцию НТЭ:зрелые nTreg с увеличенной
385 дифференцировкой НТЭ-Treg в клетки памяти Treg для поддержания
386 супрессорной активности общего пула CD4+ CD127low+/-FoxP3+-Treg при
387 наличии постоянно стимуляции иммунной системы в течение беременности
388 [84].

389 Снижение миграции из тимуса НТЭ с функцией Treg обнаружено у
390 беременных женщин при преэклампсии по сравнению с условиями при
391 нормальной беременности, что сопровождается уменьшением супрессорного
392 потенциала Treg на периферии при патологии со всеми вытекающими
393 клиническими характеристиками течения беременности [83].

394 **НТЭ в онтогенезе**

Принято считать, что у новорожденных практически все, или почти все, Т-клетки в периферической крови (Пкр) следует относить к популяции НТЭ. У взрослых мышей НТЭ относятся к более зрелой SP4 (single positive) популяции с фенотипом CD69-Qa2+ по сравнению SP3 клетками фенотипа CD69-Qa2-. При этом, пропорция НТЭ ко всему числу тимоцитов оставалась постоянной на протяжении жизни, несмотря на уменьшение общего числа клеток в тимусе в процессе старения [91]. Однако оказалось, что НТЭ у новорожденных и у взрослых мышей различаются между собой по ряду признаков. Подсчитано, что процент НТЭ среди CD4+ клеток был выше у новорожденных, чем у взрослых мышей, который уменьшался с возрастом с 20% в среднем возрасте до 3% в 6-месячном возрасте. Т-клеток, экспрессирующих CD3 и CD28, больше у новорожденных НТЭ, чем у взрослых, а клеток, экспрессирующих Qa2 и $\alpha\beta$ TCR у первых меньше, чем у вторых. Было обнаружено, что новорожденные НТЭ продуцируют больше IL-4, IL-2 и IFN- γ , чем взрослые НТЭ. Кроме того, было обнаружено, что клетки НТЭ только у новорожденных пролиферируют в ответ на IL-7 через TCR без участия стимулирующего фактора [61]. По сравнению с CD8+ пТ-клетками CD8+ НТЭ содержат меньше цитолитических предшественников, и они продуцируют меньше TNF в ответ на действие анти-CD3 и CD28 антител. В принципе, предполагается, что НТЭ новорожденных представляют собой незрелую стадию развития НТЭ взрослых [91]. Было найдено, что пропорция CD31+IL-8+ НТЭ у преждевременно родившихся детей (29 недель) была значительно ниже, чем у родившихся в срок. Причем у первых риск заболеть респираторными заболеваниями в первый год был в 3 раза, чем у вторых [69]. По всей вероятности, эти данные свидетельствуют о важнейшей роли клеток НТЭ в процессе формирования нормальной структуры иммунокомпетентных клеток на периферии. При этом оказалось, что НТЭ реагируют на способ питания. Показано, что пропорция Treg среди НТЭ у новорожденных 3-х недельного возраста, вскормленных грудным молоком, в разы превышает значения у новорожденных, где использовалась искусственная диета [54]. При этом пролиферативный ответ лимфоцитов НТЭ новорожденных и продукция ими провоспалительных цитокинов у первых были снижены по сравнению со значениями у новорожденных с искусственным вскармливанием, а супрессорная активность Treg из НТЭ была выше с более высокой экспрессией антигенов ГКГС [90]. Таким образом, перед НТЭ стоит важнейшая онтогенетическая задача: обеспечить активную борьбу с патогенами и сохранить целостность иммуно-структурного гомеостаза у новорожденных.

Оказалось, что темп снижения числа НТЭ различается с возрастом. Он более выражен в первые 5 лет жизни по сравнению со взрослой жизнью (23-58 лет.) В последнем случае регистрировалась также снижение НТЭ с возрастом среди CD4+ и CD8+ клеток [71].

Снижение количества НТЭ, по-видимому, может стать фактором прогнозирования развития заболевания. Показано, что у пациентов с наличием антинуклеарных аутоантител, у которых не диагностируется основное

заболевания, снижено количество НТЭ фенотипа CD4+CD3+CD45RA+CD45RO-CD31+CD25-, по сравнению с контролем без наличия аутоантител. При этом регистрировалось снижение числа наивных Т-клеток фенотипа CD45RA+CCR7+ в циркуляции у пациентов с наличием аутоантител и увеличение процентного содержания Т-клеток центральной памяти (CD45RA-CCR7+), клеток эффекторов памяти (CD45RA-CCR7-) и терминально дифференцированных клеток эффекторов памяти (CD45RA+CCR7-) [18]. Интересно, что несмотря на отсутствие у пациентов с наличием аутоантител клинических признаков основного заболевания, у них регистрировалось увеличение содержания Th17, и повышение уровней TGF- β и IFN- γ . К сожалению, в статье нет данных об аффинности TCR Т-клеток среди НТЭ, также как нет данных о процентном содержании Treg среди НТЭ. Создается впечатление, что появление аутоантител в данном случае не является нарушением в тимусе процесса негативной селекции с миграцией на периферию Т-клеток с высокоаффинным рецептором для аутоантигена, что, по-видимому, неминуемо привело бы к развитию аутоиммунной патологии. Так как увеличение процентного содержания в циркуляции клеток памяти может свидетельствовать о прошедшей гомеостатической пролиферации у пациентов в результате чем-либо вызванной лимфопении, то тогда можно думать, что появление аутоантител у пациентов данной группы является результатом накопления Т-клеток с TCR против аутоантигенов, но с меньшей клеточной аутоагрессивностью против тех клеточных элементов, которые напрямую не имеют отношения к патогенезу аутоиммунных заболеваний.

Изменения в популяции клеток НТЭ при гемобластозах

Число НТЭ фенотипа CD4+CD45+CD31+ было снижено у больных лимфопролиферативными заболеваниями, по сравнению с донорами, что несомненно свидетельствует о вовлечении тимуса в патогенез заболеваний. Было обнаружено, что после проведения химиотерапии с последующей трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток число НТЭ восстанавливалось до уровня у доноров через 1 год после трансплантации клеток [5]. Так как костный мозг является источником клеток предшественников тимоцитов, можно думать, что именно они ответственны за восстановления числа НТЭ у больных. С другой стороны, сниженное количество НТЭ у больных до лечения может свидетельствовать о торможении миграции предшественников тимоцитов из костного мозга в тимус, а последующее уменьшение числа НТЭ может говорить о нарушениях в нормальном функционировании иммунной системы с формированием иммунодефицитного состояния.

Было обнаружено, что у пациентов с острой миелоидной лейкемией (ОМЛ) количество НТЭ клеток значительно снижено, по сравнению с контролем. Количество НТЭ оценивали по числу δ Rec- ψ Ja sjTRECs среди CD3+, CD4+ и CD8+ Т-клеток. Было снижено значительно также и количество TRBV субпопуляций sjTRECs клеток и TRBV-BD1 sjTRECs клеток у с ОМЛ [52]. Интересно, что в периферической крови у здоровых женщин уровень

sjTRECs в отношении CD3+ Т-клеток, клеток периферической крови и CD8+Т-клеток у пациенток был, соответственно, выше, чем у мужчин. Также и в детском возрасте, уровень sjTRECs был выше у здоровых девочек, чем у мальчиков [63].

Показано, что при трансплантации клеток аллогенного костного мозга реципиентам при различных гемобластозах развивается реакция трансплантат против хозяина, часто заканчивающаяся летальным исходом пациента, на фоне снижения количества НТЭ и числа Treg. Оказалось, что проведенная терапия методом экстракорпорального фотофереза обуславливало значительное увеличение количества и НТЭ (CD4+CD31+CD45RA+), и Treg. Данные авторов свидетельствует о том, что проведенная терапевтическая процедура положительно влияла, прежде всего, на восстановление функции тимуса и может стать ведущим лабораторным показателем контролирования эффективности проводимой терапии [6]. Восстановление числа CD4+CD31+CD45RA+ НТЭ через год после трансплантации аллогенного костного мозга при гемобластозах может свидетельствовать о восстановлении функции тимуса как органа. При этом, полученные данные свидетельствуют о прямой зависимости от сниженного числа НТЭ до трансплантации сниженная выживаемость пациентов после трансплантации клеток костного мозга, выраженность острой РТПХ и чувствительность к бактериальной инфекции [78]. У пациентов с миеломой также отмечалась связь между сниженным уровнем НТЭ до трансплантации клеток аутологичного костного мозга и чувствительностью к инфекции после трансплантации клеток [74].

Было зарегистрировано значительное снижение числа клеток НТЭ (оценивали по числу TREC клеток) в периферической крови пациентов с хронической миелоидной лейкемии. Подчас, ни одной TREC клетки не определялась среди 40.000 Т-клеток. Это снижение числа НТЭ было даже более выраженным, чем при острой лимфоидной лейкемии. Результаты свидетельствуют о несомненном снижении числа клеток, мигрирующих из тимуса на периферию. При этом, снижение числа НТЭ равномерно отмечалось как среди CD4+, так и среди CD8+ Т-клеток. Показано, что число НТЭ CD8+ клеток у женщин превышало значения у мужчин, что в принципе соответствует данным по содержанию в норме НТЭ клеток у здоровых женщин и мужчин [52]. Эти данные, несомненно, свидетельствуют об измененной функции миграции клеток из тимуса, следствием чего является нарушение поддержания Т-клеточного гомеостаза и сформированного иммунодефицита у пациентов с ХМЛ. Эффективность проводимой чек-поинт анти-PD-1 связана с уровнем НТЭ до начала лечения [27]. Высокий уровень НТЭ после трансплантации костного мозга пациентам с лейкемией был связан с уменьшением признаков обострения заболевания, снижением заболеваемости от инфекций, уменьшением случаев смертности [14].

Изменения в популяции клеток НТЭ при аутоиммунной патологии

Данные литературы свидетельствуют об уменьшении количества НТЭ при различных заболеваниях с аутоиммунным патогенезом, таких как

ревматоидный полиартрит, СКВ, рассеянный склероз, идиопатическая воспалительная миопатия, синдром Sjogren и другие. При этом, отмечалась тенденция уменьшения числа НТЭ (оценивали методом TREC) с возрастом пациентов и по мере проведения иммуносупрессивной терапии пациентам. Было обнаружено, что число НТЭ у пациентов снижалось при осложнении основного заболевания различными инфекциями, когда количество НТЭ при инфекциях было ниже значений у пациентов без инфекций. Предполагается, что показатели НТЭ могут выступить в роли предикторов инфекционного осложнения при аутоиммунных патологиях [44].

Представляет значительный интерес данные по больным с ревматоидным артритом (РА). У больных с РА отмечается снижение производства *de novo* Т-клеток в тимусе, снижение числа НТЭ [85]. У пациентов этой группы регистрируется наличие лимфопении [85]. Наконец, у пациентов с РА обнаружены данные, свидетельствующие об увеличении у них олигоклональности TCR [86]. Следовательно, здесь мы видим цепочку взаимосвязанных патогномоничных событий, каждое из которых несет на себе симптом патологического аутоиммунного процесса, когда снижение числа НТЭ приводит к развитию лимфопении, восстановление которой связано с процессом гомеостатической пролиферации с увеличением числа клеток памяти и снижением поликлональности TCR. В принципе, эти данные дают основание говорить о возможном увеличении у пациентов с РА проявлений онкологической патологии. Имеются данные об увеличении случаев гемобластозов у пациентов с РА, по сравнению с группой контроля. Предполагается, что снижение числа НТЭ у пациентов является результатом внутритимусных событий, а не результатом уменьшения миграции из костного мозга клеток предшественников тимоцитов. Возможно, это связано с TNF-а, т.к., проведение анти-TNF терапии обуславливало повышение уровня НТЭ почти до нормальных значений [85]. Принципиально важными следует считать данные о снижении содержания Treg среди НТЭ.

Вряд ли следует оспаривать положение о том, что аутоиммунный процесс на периферии является результатом миграции из тимуса Т-клеток с высоко аффинным рецептором для аутоантигенов. Другое дело, какова причина данного процесса? С одной стороны, это может быть результатом нарушений у данных клеток готовности к более интенсивной миграции из тимуса, на фоне сниженной миграционной активности у Treg. С другой стороны, при дифференцировке Т-клеток в тимусе в органе создаются условия для увеличенной дифференцировки клеток с увеличенной аффинностью TCR в ущерб клеткам с более низкой аффинностью, т.е. в ущерб дифференцировке в Treg, что и выражается сниженным содержанием последних среди НТЭ. По крайней мере показано на модели у мышей, что у них не формируется толерантность к определенным эритроцитарным антигенам и в их крови определяются лимфоциты с аутоагрессивностью против эритроцитов. Оказалось, что эти клетки принадлежат к популяции НТЭ, и что при созревании на периферии в пТ-клетки они становятся толерантными к аутоантигенам

эритроцитов с экспрессией CD73^{hi}FR^{hi} маркеров. По всей вероятности, этими НТЭ клетками являются CD4⁺ мигранты и вполне вероятно, что гены AIRE и Fezf2, отвечающие за гибель тимоцитов в тимусе с высокоаффинными рецепторами для аутоантигенов, не охватывают достаточное количество аутоантигенов для презентации их тимоцитам и определенная их часть мигрирует на периферию в виде НТЭ с готовностью реагировать на аутоантигены. Предполагается, что антигены эритроцитов не презентуются в тимусе эпителиальными клетками и к ним не формируется центральная толерантность, которая формируется на периферии с помощью механизмов анергии и/или истощения в пТ-клетках, а также индукции Treg [89].

В отдельных исследованиях не было найдено различий в количествах НТЭ CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺ Т-клеток, определяемых по числу TRESC позитивных клеток (T cell receptor excision circle) у пациентов с juvenile idiopathic arthritis (JIA) и у здоровых доноров [53]. Однако, в других исследованиях было обнаружено значительное снижение количества НТЭ у пациентов JIA с негативными данными по уровню РФ во время обострения заболевания. При этом, авторы не нашли корреляции между уровнем TRESC и возрастом пациентов, активностью и продолжительностью заболевания, эффективностью терапии [39]. Если учитывать данные о снижении числа НТЭ при многих аутоиммунных заболеваниях, то следует думать, что негативные результаты в первом случае являются результатом различий в клинической картине заболевания у пациентов разных авторов.

Патогенез некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка и миастения гравис (MG), основан на дисфункциональных Treg [20]. Это дает основание предположить, что в индукции этих патологий принимают участие те НТЭ, среди которых либо снижен процент мигрантов Treg, не обеспечивающих формирование периферической толерантности к эпитопам антигенов, являющихся мишенью специфических Т-клеток эффекторов, либо среди НТЭ содержится значимый процент Т-клеток с высокоаффинным TCR, которые не прошли процесс негативной селекции под влиянием каких-либо нарушений, и активность которых на периферии не смогли подавить местные Treg. Так, при диабете 1-го типа было обнаружено снижение общего числа Treg на фоне уменьшения НТЭ среди Treg [17]. Авторы предполагают, что эти данные могут стать диагностическим признаком наличия у пациентов диабета I типа в отличие от здоровых. То есть, по существу, диабет данного типа развивается на фоне снижения супрессорных механизмов с неспособностью подавить формирование аутоиммунного процесса. С другой стороны было показано, что у мышей генотипа NOD с врожденным развитием диабета 1-го типа снижение содержания Treg среди НТЭ было не за счет их воспроизводства в тимусе, где оно было вполне нормальное, а в виду увеличения среди НТЭ процента Т-клеток, будущих клеток Т-эффекторов, индукторов аутоиммунного процесса [94]. Следовательно, в данном случае аутоиммунный диабет развивался за счет разбалансировки соотношения Treg с Т-клетками

эффекторами, индукторами развития аутоиммунного процесса. Авторы связывают этот процесс с микробиомом у мышей, возможно, влияющим на активность AIRE гена, отвечающего за процесс негативной селекции в тимусе, связанную с миграцией тимоцитов с высоко аффинным рецептором для аутоантигенов на периферию.

RRMS (рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз) patients характеризуется ранним началом инволюции тимуса с уменьшением миграции клеток из тимуса с компенсаторной гомеостатической пролиферацией на периферии [23]. Было показано, что у пациентов PPMS (первичный прогрессирующий рассеянный склероз) также регистрировалась ранняя инволюция тимуса с уменьшением числа мигрантов из тимуса, которая была более выражена, чем у пациентов RRMS [34]. У молодых пациентов с RRMS число CD4 и CD8 TREC клеток было снижено по сравнению с данными в контроле в 8 и 6 раз, соответственно. При этом, ни длина теломер, ни теломеразная активность в Т-клетках у пациентов не отличались от значений в контроле. Предполагается, что более выраженное снижение пропорции CD4+ HTЭ, по сравнению с CD8+ HTЭ клетками, может говорить об уменьшении среди HTЭ пропорции Treg [42]. Данные свидетельствуют о том, что снижение количества HTЭ у пациентов с рассеянным склерозом начинается еще до начала развития. Предполагается, что компенсаторная гомеостатическая пролиферация у данных пациентов может вносить весомый вклад в патогенез данного аутоиммунного заболевания в силу накопления Т-клеток памяти с настроенностью реагировать против аутоантигенов.

Было показано, что количество CD31⁺коэкспрессирующих CD4⁺CD25⁺CD45RA⁺CD45RO⁻FOXP3⁺ T_{reg} (HTЭ-T_{reg}) в периферической крови уменьшалось с возрастом пациентов и значительно снижалось у пациентов с MS (multiple sclerosis) [33], более заметно у молодых пациентов. Уменьшенная de novo генерация HTЭ-T_{reg} на периферии компенсировалась увеличением пропорции Treg клеток памяти, стабилизируя общее количество Treg клеток. Таким образом, в разительном контрасте с общим количеством Treg, которое не менялось в течение MS, уровень субпопуляции наивных Treg, коэкспрессирующих CD31, был заметно снижен в образцах периферической крови, полученных от пациентов. Снижение выработки HTЭ-Treg de novo при рассеянном склерозе происходило независимо от клинических параметров.

В принципе, данные о снижении числа Treg в составе HTЭ могут говорить об этом показателе как о предикторе формирования аутоиммунной патологии в организме, если учесть о его снижении при самых различных заболеваниях с аутоиммунных, практически тождественным, патогенезом.

Оказалось, что в периферической крови пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) определялось сниженное количество HTЭ (определяли по числу TREC позитивных клеток) как CD4⁺, так и CD8⁺ Т-клеток. Причем, снижение числа HTЭ определялось только в период обострения заболевания, но не в период ремиссии. Период обострения течения СКВ характеризуется также увеличением числа Т-клеток на периферии, экспрессирующих маркеры

активации и дифференцировки, значительной потерей теломерной ДНК и увеличенной активности теломераз в клетках периферической крови [82]. К сожалению, авторы не определяли число Treg среди клеток НТЭ. Если предположить, что их число также снижалось, как и количество CD4⁺ CD8⁺ Т-клеток, то, возможно, это будет иметь отношение к снижению супрессорной активности Treg при СКВ, одного из определяющих признаков иммунопатогенеза данного заболевания.

Представляют интерес данные, что при аутоиммунной патологии отмечается увеличение олигоклональности Т-клеточных рецепторов [32, 55]. Если учитывать, что увеличение олигоклональности Т-клеточного рецептора, как правило, является результатом процесса гомеостатической пролиферации, сопровождающего лимфопению на периферии, тогда следует думать, что и в данных случаях олигоклональность является результатом ранее прошедшей лимфопении. С другой стороны, следует думать и о снижении среди НТЭ содержания клеток с супрессорной активностью. Нельзя забывать и о том, что развитие аутоиммунной патологии базируется на миграции из тимуса клеток с рецепторами против аутоантигенов, не прошедших негативную селекцию с последующей индукцией на периферии аутоиммунного процесса. Возможно, олигоклональность Т-клеточных рецепторов является результатом нарушений в тимусе процессов пролиферации и дифференцировки клеток во время их стадийного пребывания в корковом и мозговом отделах тимуса, когда, например, торможение дифференцировки S3 клеток в S4 обуславливает формирование аутоиммунной патологии на периферии. Выше уже говорилось о целом ряде механизмов внутри тимуса, обеспечивающих миграцию клеток из органа на периферию. Считается, что S1P receptor 1 (S1PR1), а G протеин-связанный с клеточным поверхностным рецептором, играет основную роль в руководстве S1PR1 + тимоцитов по направлению градиента липидной сигнальной молекулы sphingosine-1-phosphate (S1P) в пределах тимуса. Это связующая ось зависит от экспрессии S1PR1 зрелыми тимоцитами и продукции лиганды S1P [100–102]. Нарушения данной оси обуславливает пертурбацию процесса миграции клеток из тимуса с уменьшением числом Т-клеток на периферии и накоплением зрелых тимоцитов в тимусе. Описано, что главным источником S1P в крови являются эритроциты и вторичным – эндотелиальные клетки [2, 77].

В оценке роли НТЭ в патогенезе того или иного заболевания, по-видимому, следует исследовать не только содержание НТЭ в периферической крови, но и в различных органах и тканях, куда НТЭ могут мигрировать и где они приобретают характеристики наивных Т-клеток. Так показано, что уровень НТЭ (оценивали по числу TRESC клеток) в периферической крови был практически одинаковый у больных воспалительными заболеваниями кишечника и у здоровых. Но в тоже время было обнаружено значительное увеличение числа НТЭ в слизистой оболочке кишечника у пациентов с язвенным колитом, но не у пациентов с болезнью Крона, по сравнению с пациентами без воспалительных процессов в кишечнике. Было найдено, что ни

возраст пациентов, ни стадия заболевания не влияли на данный показатель. Предполагается, что увеличение содержания НТЭ в слизистой оболочке кишечника пациентов является результатом миграции в орган НТЭ из периферической крови [24]. Следует предполагать, что за участие НТЭ в патогенезе аутоиммунных заболеваний говорят данные о том, что тимэктомия, ликвидируя миграцию из тимуса НТЭ с высоко аффинными рецепторами для аутоантигенов, улучшает прогноз основного заболевания с благоприятным его течением [48].

Интересно, что при псориазе регистрируется снижение процентного содержания НТЭ среди лимфоцитов, периферической крови. При этом отмечается, что число НТЭ всегда было выше у женщин, чем у мужчин, как в контроле, так и у пациентов. На фоне снижения общего количества НТЭ при псориазе число CD8⁺ клеток превышало значения CD4⁺ Т-клеток. В то время как, у пациенток с АД (атопический дерматит) изменения в содержании НТЭ практически не отличались от контрольных значений, число НТЭ CD8⁺ у мужчин пациентов заметно снижалось. Отмечалось снижение числа тимических мигрантов с возрастом пациентов с псориазом. CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток было ниже у АД пациентов с высоким уровнем IgE, чем с более низким уровнем глобулина, и изменение числа последних в большей степени коррелировало с тяжестью заболевания. Кстати, при экземе не отмечалась корреляция между числом TREC и тяжестью заболевания [47].

Было обнаружено что количество НТЭ (оценивали по числу TREC клеток) было значительно уменьшено или даже совсем не определялось при таких заболеваниях, как SCID (severe combined immunodeficiency), LOCID (late onset combined immunodeficiency), AT (1 ataxiatelangiectasia). По мнению авторов, эти данные могут стать основой разработки методов ранней диагностики указанных заболеваний задолго до первых клинических проявлений данных заболеваний [38].

Показано, что у пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХЗП) регистрируется снижение количества НТЭ на фоне увеличения на периферии пропорции CD28-CD4⁺ Т-клеток с их провоспалительными и цитотоксическими характеристиками и способностью индуцировать повреждение клеток [10, 43]. Оба эти показатели могут стать предикторами ухудшения течения заболевания и увеличения смертности. При трансплантации почек снижение количества НТЭ у реципиентов также коррелировало с увеличением смертности реципиентов [15]. Предполагается, что снижение числа НТЭ у пациентов с ХЗП, которые, как правило, связаны со старением организма, сопровождается уменьшением разнообразия TCR и снижением способности у Т-клеток удалять отдельные стареющие клетки организма клетками иммунной системы с поддержанием хронического воспалительного процесса, отягощающего течение основного заболевания [43, 87]. Оказалось, что через год после трансплантации почек показатели содержания клеток НТЭ (абсолютное количество и %) снижались при введении пациентам препарата антитимоцитарного глобулина (АТГ). Однако,

процентное содержание клеток НТЭ было напрямую связано с риском отторжения трансплантата, чем больше было первых, тем чаще отторгался трансплантат. Предполагается, что описанный эффект АТГ может быть связан с индуцированной им лимфопенией с последующей дифференцировкой клеток НТЭ в Th1 CD4⁺ Т-клеток и их реакцией против антигенов трансплантата [4]. Было обнаружено, что уровень клеток НТЭ служил в качестве предиктора отторжения аллотрансплантата сердца, обусловленного антителами с увеличением риска отторжения при высоком уровне клеток НТЭ [68].

Изменения в популяции клеток НТЭ при солидных опухолях

Было обнаружено, что у пациентов с солидными опухолями (рак головы и шеи) также регистрируется снижение количества НТЭ (оценивали по числу TREC клеток) наряду со снижением частоты в периферической крови наивных CD8⁺CD45RO⁻CD27⁺ и CD4⁺CD45RO⁻CD27⁺ Т-клеток [50]. При раке прямой кишки регистрировалось снижение количества клеток НТЭ и длины теломер в клетках крови, маркеры низкой активности тимуса и репликативного старения, соответственно, и высокого риска возникновения заболевания. Признаками негативного, прогрессирующего развития заболевания рака прямой кишки были маркеры микробной транслокации ЛПС и sCD14 в сыворотке крови, а также увеличенное содержание активированных CD8⁺ клеток [31]. Оказалось, что у пациентов с раком груди и раком прямой кишки старше 70-ти лет также было обнаружено, по сравнению с контролем, уменьшение количества НТЭ с параллельным снижением среди НТЭ количества CD8⁺ Т-клеток на фоне увеличения клеток памяти CD8⁺ на периферии. Последнее авторы трактуют с точки зрения повышенного расхода на периферии цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов, участвующих в процессе формирования противоопухолевого иммунитета. Следует отметить обнаруженное авторами снижение количества НТЭ клеток с возрастом у контрольных неопухолевых пациентов [25].

Популяция НТЭ при вирусной патологии

У больных ВИЧ инфекцией регистрируется как снижение общего числа CD4⁺Т-клеток, так и количество НТЭ. Но что интересно, после проведенной активной противовирусной терапии количество НТЭ возрастало. По мнению авторов, это свидетельствовало о регенеративных возможностях клеточного состава в тимусе [19, 21].

Через четыре недели после заражения SHIV89.6Pcy11 у синеглазых обезьян количество НТЭ значительно снизились как в CD3⁺CD4⁺, так и в CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитах инфицированных обезьян, тогда как у неинфицированных животных они оставались неизменными. За этим снижением числа НТЭ последовало постепенное восстановление количества НТЭ CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов, что положительно коррелировало с изменениями уровня циркулирующих CD3⁺CD4⁺ Т-клеток. В подгруппе CD3⁺CD8⁺ Т-клеток количество TREC оставалось значительно низким и обратно коррелировало с увеличением процентного содержания CD3⁺CD8⁺ Т-клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что внутриректальная инфекция

SHIV89.6Pcy11 у синеглазых обезьян по-разному влияет на содержание TRECs в популяциях CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-клеток [8]. Необычные данные получены при изучении иммунопатогенеза цитомегаловирусной инфекции. Оказалось, что клетки CD8+ среди клеток НТЭ при встрече с вирусом рекрутируются в клетки памяти эффекторы, в то время как эти же клетки зрелой популяции становятся клетками центральной памяти. Значимость этих данных еще следует оценить с точки зрения иммунопатогенеза обозначенной инфекции [37].

2 Заключение

Таким образом, многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что при многих и многих заболеваниях количество НТЭ снижается, по сравнению со здоровыми донорами. При этом, оценивали число НТЭ по количеству как TREC, так и CD31+ клеток. Эти данные говорят об уменьшении числа клеток, происходящих в тимусе и мигрирующих на периферию. Несомненно, снижение числа НТЭ будет причиной уменьшения числа наивных Т-клеток на периферии. Для необходимого количественного восстановления популяции Т-клеток на периферии будут подключаться механизмы гомеостатической пролиферации, конечная реализация которых обуславливает увеличение количество Т-клеток памяти с их потенциальной аутоагрессивностью и снижение поликлональности Т-клеточных рецепторов с потенциальным ростом опухолей. То есть, по существу, оценка числа НТЭ в динамике возрастного роста организма является лабораторным показателем оценки в организме потенциальной возможности появления аутоиммунного или онкологического заболевания. По идее, этот лабораторный показатель должен стать по клинической значимости с такими показателями наличия в организме воспалительного процесса как температура, как скорость оседания эритроцитов и др..

Следовательно, приведенные литературные данные говорят о необходимости обратить самое пристальное внимание на популяцию Т-клеток НТЭ с точки зрения ее количественной и качественной оценки при самых различных иммунопатологических состояниях. Учитывая тот факт, что среди НТЭ находятся, прежде всего, CD4+ и CD8+ Т-клетки предшественники пТ-клеток на периферии, а также Трег клетки, следует подумать о необходимости пропорциональной оценки содержания среди НТЭ названных выше клеточных субпопуляций. Можно предположить, что такая оценка субпопуляционной структуры НТЭ даст предварительную в онтогенезе информацию о возможном развитии той, или иной иммунопатологии в будущем, при измененной пропорции, скажем, Трег в сторону их увеличения с предполагаемым развитием онкопатологии, или в сторону их уменьшения, с предполагаемым развитием аутоиммунной патологии. По-видимому, пропорциональная оценка клеток среди НТЭ может лечь в основу контролирования тяжести конкретного заболевания. Имеются основания думать о том, что пропорциональная оценка содержания среди НТЭ CD4+ и CD8+ клеток может стать оценочным звеном содержания на периферии различных субпопуляций клеток Th и

835 цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов, что несомненно будет иметь большое
836 значение для постановки правильного диагноза заболевания с
837 иммунопатогенезом и выбора мишень-опосредованного комплексного метода
838 иммунотерапии.

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Козлов Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИФКИ;

адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская 14, НИИФКИ;

факс: (383) 222-70-28;

телефон: (383) 222-26-74;

e-mail: vakoz40@yandex.ru

Kozlov V.A., Academician of RAS., Prof., Scientific Director of the Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" (RIFCI), Novosibirsk, Russia;

fax: (383) 222-70-28;

telephone: (383) 222-26-74;

e-mail: vakoz40@yandex.ru

Блок 2. Метаданные статьи

НЕДАВНИЕ ТИМИЧЕСКИЕ ЭМИГРАНТЫ КАК КЛЕТОЧНАЯ ОСНОВА
ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА

RECENT THYMIC EMIGRANTS AS A CELLULAR BASIS FOR THE
FORMATION OF IMMUNE HOMEOSTASIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

НЕДАВНИЕ ТИМИЧЕСКИЕ ЭМИГРАНТЫ

RECENT THYMIC EMIGRANTS

Ключевые слова: тимус; старение; миграция Т-клеток; Т-регуляторные клетки; тимические эмигранты; иммунный гомеостаз; иммунопатология.

Keywords: thymus; aging; T-cell migration; T-regulatory cells; thymic emigrants, immune homeostasis; immunopathology.

Обзоры.

Количество страниц текста – 19,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

23.09.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядк овый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Adegoke A.O., Thangavelu G., Chou T-F., Petersen M.I., Kakugawa K., May J.F., Joannou K., Wang Q., Ellestad K.K., Boon L., Bretscher P.A., Cheroutre H., Kronenberg M., Baldwin T.A., Anderson C.C. Internal regulation between constitutively expressed T cell co-inhibitory receptors BTLA and CD5 and tolerance in recent thymic emigrants. Open Biol., 2024, 14(10), 240178.	-	doi: 10.1098/rsob.240178
2	Allende M.L., Dreier J.L., Mandala S., Proia R.L. Expression of the Sphingosine 1-Phosphate Receptor, S1P1, on T-cells Controls Thymic Emigration. J Biolog Chemistry, 2004; 279, 15, pp. 15396–15401.	-	doi: 10.1074/jbc.M314291200
3	Bains I., Yates A.J., Callard R.E. Heterogeneity in Thymic Emigrants: Implications for Thymectomy and Immunosenescence. PLoS One, 2013; 8(2), e49554	-	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049554
4	Bamoulid J., Courivaud C., Crepin T., Carron C., Gaiffe E., Roubiou C., Moulin L.C.B., Frimat L., Rieu P., Mousson C., Durrbach A., Heng A.-E., Rebibou J.-M., Saas P., Ducloux D. Pretransplant thymic function predicts acute rejection in	-	doi: 10.1016/j.kint.2015.12.044

	antithymocyte globulin–treated renal transplant recipients. <i>Kidney International</i> , 2016, 89, pp.1136–1143		
5	Batorov E.V., Tikhonova M.A., Kryuchkova I.V., Sergeevicheva V.V., Sizikova S.A., Ushakova G.Y., Batorova D.S., Gilevich A.V., Ostanin A.A., Shevela E.Y., Chernykh E.R. CD4+ memory T cells retain surface expression of CD31 independently of thymic function in patients with lymphoproliferative disorders following autologous hematopoietic stem-cell transplantation. <i>Int. J Hematol.</i> , 2017, Vol. 106, no. 1, pp. 108–115.	-	https://doi.org/10.1007/s12185-017-2214-4
6	Beattie B., Cole D., Nicholson L., Leech S., Taylor A., Robson H., Guest J., Wang X.N., Gennery A.R. Limited thymic recovery after extracorporeal photopheresis in a low-body-weight patient with acute graft-versus-host disease of the skin. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2016, Vol. 137(6), pp. 1890-1893.e1.	-	doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.025.
7	Bhaumik S., Giffon T., Bolinger D., Bolinger D., Kirkman R., Lewis D.B., Weaver C.T., Randolph D.A. Retinoic acid hypersensitivity promotes peripheral tolerance in recent thymic emigrants. <i>J Immunol.</i> , 2013, Vol. 190(6), pp. 2603-2613.	-	doi:10.4049/jimmunol.1200852
8	Bona R., Macchia I., Baroncelli S., Negri D.R.M., Leone P., Pavone-Cossut M.R., Catone S., Buffa V., Ciccozzi M., Heeney J., Fagrouch Z., Titti F., Cara A. T cell receptor excision circles (TRECs) analysis during acute intrarectal infection of cynomolgus monkeys with pathogenic chimeric simian human	-	doi:10.1016/j.virusres.2007.01.020

	immunodeficiency virus. <i>Virus Res.</i> , 2007, Vol. 126(1-2), pp. 86-95.		
9	Boursalian T.E., Golob J., Soper D.M., Cooper C.J., Fink P.J. Continued maturation of thymic emigrants in the periphery. <i>Nature Immunology</i> , 2004, Vol. 5, pp. 418–425.	-	DOI: 10.1038/ni1049
10	Carrasco E., Gomez de Las Heras M.M., Gabande-Rodriguez E., Desdin Mico G., Aranda J.F., Mittelbrunn M. The role of T cells in age-related diseases. <i>Nat Rev Immunol.</i> , 2022, Vol. 22, no. 2, pp. 97–111.	-	DOI: 10.1038/s41577-021-00557-4
11	Chan A.Y., Anderson M.S. Central tolerance to self revealed by the autoimmuneregulator. <i>Ann. N.Y. Acad. Sci.</i> , 2015, Vol. 1356, pp. 80–89.	-	DOI: 10.1111/nyas.12960
12	Cho S., Seo H.J., Lee J.H., Kim M.Y., Lee S.D. Influence of immunologic status on age prediction using signal joint Tcell receptor excision circles. <i>Int J Legal Med</i> , 2017; Vol. 131, pp. 1061–1067.	-	DOI: 10.1007/s00414-017-1540-7
13	Chopp L., Redmond C., O’Shea J.J., Schwartz D.M. From thymus to tissues and tumors: a review of T cell biology. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2023, Vol. 151, no. 1, pp. 81-97.	-	doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.011
14	Clave E., Lisini D., Douay C., Giorgiani G., Busson M., Zecca M., Charron D., Bernardo M. E., Toubert A., & Locatelli F. A low thymic function is associated with leukemia relapse in children	-	doi: 10.1038/leu.2012.59

	given T-cell-depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation. Leukemia, 2012, Vol. 26, no. 8, pp. 1886-1888.		
15	Courivaud C., Bamoulid J., Crepin T., Gaiffe E., Laheurte C., Saas P., & Ducloux D. Pretransplant thymic function predicts is associated with patient death after kidney transplantation. Front Immunol., 2020, Vol. 11, pp. 1653.	-	doi: 10.3389/fimmu.2020.01653
16	Cunningham C.A.; Helm E.Y.; Fink P.J. Reinterpreting recent thymic emigrant function: Defective or adaptive? Curr. Opin. Immunol., 2018, Vol. 51, pp.1–6.	-	doi: 10.1016/j.coi.2017.12.006
17	De Souza Nogueira J., Gomes T.R., Secco D.A., Silva de Almeida I. , da Costa A.S.M.F., Cobas R.A., dos Santos Jr.G.C., Gomes M.B., Porto L.C. Type 1 Diabetes Brazilian patients exhibit reduced frequency of recent thymic emigrants in regulator CD4+CD25+Foxp3+T cells. Immunology Letters, 2024, Vol. 267, 106857.	-	https://doi.org/10.1016/j.imlet.2024.106857
18	Dei Zotti F., Moriconi C., Qiu A., Miller A., Hudson K.E. Distinct CD4+ T cell signature in ANA-positive young adult patient. Front Immunol., 2022, Vol. 13, 972127.	-	doi: 10.3389/fimmu.2022.972127
19	Dion M.L., Poulin J.F., Bordi R., Sylvestre M., Corsini R., Kettaf N., Dalloul A., Boulassel M.R., Debré P., Routy J.P., Grossman Z., Sékaly R.P., Cheynier R. HIV infection rapidly induces and	-	doi: 10.1016/j.immuni.2004.10.013

	maintains a substantial suppression of thymocyte proliferation. Immunity, 2004, Vol. 21, no. 6, pp. 757-68.		
20	Dominguez-Villar M., Hafler D.A. Regulatory T cells in autoimmune disease. Nat Immunol., 2018, Vol. 19, pp. 665–673.	-	doi: 10.1038/s41590-018-0120-4
21	Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H., Gage E.A., Massey J.M., Haynes B.F., Polis M.A., Haase A.T., Feinberg M.B., Sullivan J.L., Jamieson B.D., Zack J.A., Picker L.J., Koup R.A. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV Infection. Nature, 1998, Vol. 396, no. 6712, pp. 690-695.	-	doi: 10.1038/25374
22	Dragin N., Bismuth J., Cizeron-Clairac G., Biferi M.G., Berthault C., Alain Serraf A., Nottin R., Klatzmann D., Cumano A., Barkats M., Le Panse R., Berrih-Aknin S. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. J Clin Invest, 2016, Vol. 126, no. 4, pp. 1525-1537.	-	doi: 10.1172/JCI81894
23	Duszczyszyn D.A., Williams J.L., Mason H., Lapierre Y., Antel J., Haegert D.G. Thymic involution and proliferative T-cell responses in multiple sclerosis. J Neuroimmunol., 2010, Vol. 221, no. 1-2, pp. 73-80.	-	doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.02.005

24	Elgbratt K., Kurlberg G., Hahn-Zohric M., Hörnquist E.H. Rapid migration of thymic emigrants to the colonic mucosa in ulcerative colitis patients. Clin Exp Immunol, 2010, Vol. 162, no. 2, pp. 325–336.	-	doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04230.x
25	Falci C., Giansin K., Sergic G., Giunco S., De Ronchi I., Valpione S., Soldà C., Fiduccia P., Lonardi S., Zanchetta M., Keppel S., Brunello A., Zafferri V., Manzat E., De Rossi A., Zagonele V. Immune senescence and cancer in elderly patients: Results from an exploratory study. Experimental Gerontology, 2013, Vol. 48, no. 12, pp. 1436–1442.	-	doi: 10.1016/j.exger.2013.09.011
26	Fink P.J., Hendricks D.W. Post-thymic maturation: young T cells assert their individuality. Nat Rev Immunol., 2011, Vol. 11, no. 8, pp. 544–549.	-	doi: 10.1038/nri3028
27	Flaherty K.R., Kucykowicz S., Schroth J., Traves W., Mincham K.T., Finney G.E. Efficacy of PD-1 checkpoint inhibitor therapy in melanoma and beyond: are peripheral T cell phenotypes the key? Immunother Adv., 2023, Vol. 3, no. 1, ltad026/	-	doi: 10.1093/immadv/ltad026
28	Fontenot J.D., Dooley J.L., Farr A.G., Rudensky A.Y. Developmental regulation of Foxp3 expression during ontogeny. J Exp Med, 2005, Vol. 202, no. 7, pp. 901-906.	-	doi: 10.1084/jem.20050784.

29	Friesen T.J., Ji Q., Fink P.J. Recent thymic emigrants are tolerized in the absence of inflammation. J. Exp. Med., 2016, Vol. 213, no. 6, pp. 913–920	-	doi: 10.1084/jem.20151990
30	Fukuhara S., Simmons S., Kawamura S., Inoue A., Orba Y., Tokudome T., Sunden Y., Arai Y., Moriwaki K., Ishida J., Uemura A., Kiyonari H., Abe T., Fukamizu A., Hirashima M., Sawa H., Aoki J., Ishii M., Mochizuki N. The sphingosine-1-phosphate transporter Spns2 expressed on endothelial cells regulates lymphocyte trafficking in mice. J. Clin. Investig., 2012, Vol. 122, no. 4, pp. 1416–1426.	-	doi: 10.1172/JCI60746. Epub 2012 Mar 12.
31	Giunco S., Petrara M.R., Bergamo F., Del Bianco P., Zanchetta M., Carmona F., Zagonel V., De Rossi A., Lonardi S. Immune senescence and immune activation in elderly colorectal cancer Patients. Aging, 2019, Vol. 11, no. 11, pp. 3864-3875.	-	Giunco S, Petrara MR, Bergamo F, Del Bianco P, Zanchetta M, Carmona F, Zagonel V, De Rossi A, doi: 10.18632/aging.102022
32	Grom A.A., Hirsch R. T-cell and T-cell receptor abnormalities in the immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol., 2000, Vol. 12, no. 5, pp. 420-424.	-	doi: 10.1097/00002281-200009000-00012
33	Haas J., Fritzsche B., Trübswetter P., Korpö M., Milkova L., Fritz B., Vobis D., Krammer P.H., Suri-Payer E., Wildemann B. Prevalence of Newly Generated Naive Regulatory T Cells (Treg) Is Critical for Treg Suppressive Function and Determines Treg	-	doi: 10.4049/jimmunol.179.2.1322

	Dysfunction in Multiple Sclerosis. J Immunol., 2007, Vol. 179, no. 2, pp. 1322–1330.		
34	Haegert D.G., Hackenbroch J.D., Duszczyszyn D., Fitz-Gerald L., Zastepa E., Mason H., Lapierre Y., Antel J., Bar-Or A. Reduced thymic output and peripheral naïve CD4 T-cell alterations in primary progressive multiple sclerosis (PPMS). J Neuroimmunol., 2011, Vol. 233, no. 1-2, pp. 233-239.	-	doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.12.007
35	Hale J.S., Boursalian T.E., Turk G.L., Fink P.J. Thymic output in aged mice. PNAS, 2006, Vol. 103, no. 22, pp. 8447-8452.	-	doi: 10.1073/pnas.0601040103.
36	Hendricks D.W., Fink P.J. Recent thymic emigrants are biased against the T-helper type 1 and toward T-helper type 2 effector lineage. Blood, 2011, Vol. 117, no. 4, pp. 1239–1249.	-	doi: 10.1182/blood-2010-07-299263
37	Hilt Z.T., Reynaldi A., Steinhilber M., Zhang S., Wesnak S.P., Smith N.L., Davenport M.P., Rudd B.D. Recent thymic emigrants are preferentially recruited into the memory pool during persistent infection. bioRxiv [Preprint], 2025, 2025.02.06.636722.	-	doi: 10.1101/2025.02.06.636722
38	Hiroki H., Moriya K., Uchiyama T., Hirose F., Endo A., Sato .I, Tomaru Y., Sawakami K., Shimizi N., Ohnishi H., Morio T., Imai K. A high-throughput TREC- and KREC-based newborn screening	-	doi: 10.1111/ped.15872

	for severe inborn errors of immunity. <i>Pediatr Int</i> , 2015, Vol. 67, no. 1, e15872		
39	Horvath D., Kayser C., Silva C.A.A., Terreri M.T., Hilário M.O., Andrade L.E. Decreased recent thymus emigrant number in rheumatoid factor-negative polyarticular juvenile idiopathic arthritis. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> , 2010, Vol. 28, no. 3, pp. 348-353.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20460033/
40	Houston E.G., Fink P.J. MHC drives TCR repertoire shaping, but not maturation, in recent thymic emigrants. <i>J Immunol.</i> , 2009, Vol. 183, no. 11, pp. 7244–7249.	-	doi: 10.4049/jimmunol.0902313
41	Hsu F.-C., Pajerowski A.G., Nelson-Holte M., Sundsbak R., Shapiro V.S. NKAP is required for T cell maturation and acquisition of functional competency. <i>J. Exp. Med.</i> , 2011, Vol. 208, no. 6, pp. 1291-1304.	-	doi: 10.1084/jem.20101874
42	Hug A., Korpora M., Schroder I., Haas J., Glatz K., Storch-Hagenlocher B., Wildemann B. Thymic Export Function and T Cell Homeostasis in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. <i>J Immunol.</i> , 2003, Vol. 171, no. 1, pp. 432–437.	-	doi: 10.4049/jimmunol.171.1.432

43	Iio K., Kabata D., Iio R., Shibamoto S., Watanabe Y., Morita M., Imai Y., Hatanaka M., Omori H., Isaka Y. Decreased thymic output predicts progression of chronic kidney disease. Immunity & Ageing, 2023, Vol. 20, no. 1, 8.	-	https://doi.org/10.1186/s12979-023-00333-z
44	Itakura T., Sasaki H., Hosoya T., Umezawa N., Saito T., Iwai H., Hasegawa H., Sato H., Hirakawa A., Imai K., Morio T., Kimura N., Yasuda S. The role of TRECs/KRECs as immune indicators that reflect immunophenotypes and predict the risk of infection in systemic autoimmune diseases. Immunological medicine, 2025, Vol. 48, no. 3, pp. 233-244.	-	doi: 10.1080/25785826.2025.2460275
45	Jin R., Zhang J., Chen W. Thymic Output: Influence Factors and Molecular Mechanism. Cell Mol Immunol., 2006, Vol. 3, no. 5, pp. 341-350.	-	https://www.cmi.ustc.edu.cn/3/5/341.pdf
46	Junge S., Kloeckener-Gruissem B., Zufferey R., Keisker A., Salgo B., Fauchere J. C., Scherer F., Shalaby T., Grotzer M., Siler U., Seger R., Güngör T. Correlation between recent thymic emigrants and CD31+ (PECAM-1) CD4+ T cells in normal individuals during aging and in lymphopenic children. European journal of immunology, 2007, Vol. 37, no. 11, pp. 3270–3280.	-	https://doi.org/10.1002/eji.200636976
47	Just H.L., Deleuran M., Vestergaard C., Deleuran B., Thestrup-Pedersen K. T-cell Receptor Excision Circles (TREC) in CD4+ and CD8+ T-cell Subpopulations in Atopic Dermatitis and Psoriasis	-	doi: 10.2340/00015555-0550

	Show Major Differences in the Emission of Recent Thymic emigrants. <i>Acta dermato-venereologica</i> , 2008, Vol. 88, no. 6, pp. 566–572.		
48	Kaminskj H.J., Kusner L.L., Cutter G.R., Le Panse R., Wright C.D., Perry Y., Wolfe G.I. Does surgical removal of the thymus have deleterious consequences? <i>Neurology</i> , 2024, Vol. 102, no. 12, e209482.	-	https://doi.org/10.1212/WNL.000000000209482
49	Kim H.K., Waickman A.T., Castro E., Flomerfelt F.A., Hawk N.V., Kapoor V., Telford W.G., Gress R.E. Distinct IL-7 signaling in recent thymic emigrants versus mature naïve T cells controls T-cell homeostasis. <i>Eur J Immunol.</i> , 2016, Vol. 46, no. 7, pp. 1669–1680.	-	https://doi.org/10.1002/eji.201546214
50	Kuss I., Schaefer C., Godfrey T.E., Ferris R.E., Harris J.M., Gooding W., Whiteside T.L. Recent thymic emigrants and subsets of naive and memory T cells in the circulation of patients with head and neck cancer. <i>Clinical Immunology</i> , 2005, Vol. 116, no. 1, pp. 27-36.	-	doi: 10.1016/j.clim.2004.12.011
51	Li J., Li Y., Yao J.-Y., Jin R., Zhu M. Z., Qian X. P., Zhang J., Fu Y. X., Wu L., Zhang Y., Chen W. F. Developmental pathway of CD4+CD8- medullary thymocytes during mouse ontogeny and its defect in Aire-/- mice. <i>Proc Natl Acad Sci.</i> , 2007, Vol. 104, no. 46, pp. 18175-18180.	-	doi: 10.1073/pnas.0708884104 https://doi.org/10.1073/pnas.0708884104

52	Li Y., Geng S., Yin Q., Chen S., Yang L., Wu X., Li B., Du X., Schmidt C.A., Przybylski G.K. Research Open Access Decreased level of recent thymic emigrants in CD4+ and CD8+Tcells from CML patient. J Transl Med., 2010, Vol. 8, Article number 47.	-	doi: 10.1186/1479-5876-8-47
53	Lorenzi A.R., Morgan T.A., Anderson A., Catterall J., Patterson A.M., Foster H.E., Isaacs J.D. Thymic function in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis., 2009, Vol. 68, no. 6, pp. 983–990.	-	doi: 10.1136/ard.2008.088112
54	Lorenzini M., Toldi G. The Proportion of Recent Thymic Emigrant Lymphocytes in Breastfed and Formula Fed Term Neonates. Nutrients, 2023, Vol. 15, no. 4, 1028.	-	doi: 10.3390/nu15041028.
55	Massengill S.F., Goodeneow M.M., Sleasman J.W. SLE nephritis is associated with an oligoclonal expansion of intrarenal T cells. Am J Kidney Dis., 1998, Vol. 31:, no. 3, pp. 418-426.	-	doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9506 678
56	Matloubian M., Lo C.G., Cinamon G., Lesneski M.J., Xu Y., Brinkmann V., Allende M. L., Proia R. L., Cyster, J. G. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. Nature, 2004, Vol. 427, pp. 355–360.	-	https://doi.org/10.1038/nature02284

57	Min H., Montecino-Rodriguez E., Dorshkind K. Reduction in the Developmental Potential of Intrathymic T Cell Progenitors with Age. J Immunol, 2004, Vol. 73, no. 1, pp. 245–250.	-	https://doi.org/10.4049/jimmuno1.173.1.245
58	Minaduola M., Aili A., Bao Y., Peng Z., Ge Q., Jin R. The circadian clock sets a spatial–temporal window for recent thymic Emigrants. Immunology & Cell Biology, 2022, Vol. 100, no. 9, pp. 731–741.	-	https://doi.org/10.1111/imcb.12582
59	Oh J., Wang W., Thomas R., Su D.-M. Capacity of tTreg generation in not impaired in the atrophied thymus. Plos Biol., 2017, Vol. 15, no. 11, e2003352.	-	https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003352
60	Onji M., Penninger J.M. RANKL and RANK in cancer Therapy. Physiology, 2023, Vol. 38, no. 3, pp. 110-124.	-	https://doi.org/10.1152/physiol.00020.2022
61	Opiela S.J., Koru-Sengul T., Adkins B. Murine neonatal recent thymic emigrants are phenotypically and functionally distinct from adult recent thymic emigrants Blood, 2009, Vol. 113, no. 22, pp. 5635–5643.	-	https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-173658
62	Paiva R.S., Lino A.C., Bergmana M.-L., Caramalhob I., Sousab A.E., Zelenaya S., Demengeota J. Recent thymic emigrants are the preferential precursors of regulatory T cells differentiated in the	-	https://doi.org/10.1073/pnas.1221955110

	periphery. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, Vol. 110, no. 6, pp. 6494-6499.		
63	Petridou E., Klimentopoulou A.E., Moustaki M., Kostrikis L.G., Hatzakis A., Trichopoulos D. Recent thymic emigrants and prognosis in T- and B-cell childhood hematopoietic malignancies. Int J Cancer, 2002, Vol. 101, no. 1, pp. 74-77.	-	https://doi.org/10.1002/ijc.10568
64	Pido-Lopez J., Imami N., Aspinall R. Both age and gender affect thymic output: more recent thymic migrants in Females than males as they age. Clin Exp Immunol, 2001, Vol. 125, no. 3, pp. 409-413.	-	doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01640.x.
65	Priyadharshini B., Welsh R.M., Greiner D.L., Gerstein R.M., Brehm M.A. Maturation-dependent licensing of naive T cells for rapid TNF production. PloS One, 2010, Vol. 5, no. 11, e15038.	-	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015038
66	Resop R.S., Douaisi M., Craft J., Jachimowski L.C., Blom B., Uittenbogaart C.H. Sphingosine-1 phosphate/sphingosine-1-phosphate receptor 1 signaling is required for migration of naive human T cells from the thymus to the periphery. J Allergy Clin Immunol., 2016, Vol. 138, no. 2, pp. 551–557.	-	https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1339
67	Roux H.M., Marouf A., Dutrieux J., Charmeteau-DeMuylder B., Figueiredo-Morgado S., Avettand-Fenoel V., Cuvelier P., Naudin	-	https://doi.org/10.1126/sciadv.adh7969

	C., Bouaziz F., Geri G., Couëdel-Courteille A., Squara P., Marullo S., Cheynier R. Genetically determined thymic function affects strength and duration of immune response in COVID-19 patients with pneumonia. <i>Sci Adv.</i> , 2023, Vol. 9, no. 38, eadh7969.		
68	Sannier A., Stroumza N., Caligiuri G., Le Borgne-Moynier M., Andreato F., Senemaud J., Louedec L., Even G., Gaston A.T., Deschildre C., Couvelard A., Ou P., Cheynier R., Nataf P., Dorent R., Nicoletti A. Thymic function is a major determinant of onset of antibody-mediated rejection in heart transplantation. <i>Am J Transplant.</i> , 2018, Vol. 18, no. 4, pp. 964–971.	-	https://doi.org/10.1111/ajt.14595
69	Scheible K.M., Emo J., Laniewski N., Baran A.M., Peterson D.R., Holden-Wiltse J., Bandyopadhyay S., Straw A.G., Huyck H., Ashton J.M., Tripi K.S., Arul K., Werner E., Scalise T., Maffett D., Caserta M., Ryan R.M., Reynolds A.M., Ren C.L., Topham D. J., Pryhuber G.S. T cell developmental arrest in former premature infants increases risk of respiratory morbidity later in infancy. <i>JCI Insight</i> 2018, Vol. 3, no. 4, e96724.	-	https://doi.org/10.1172/jci.insight.96724
70	Shiow L.R., Roadcap D.W., Paris K., Watson S.R., Grigorova I.L., Lebet T., An J., Xu Y., Jenne C.N., Föger N., Sorensen R.U., Goodnow C.C., Bear J.E., Puck J.M., Cyster J.G. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse	-	https://doi.org/10.1038/ni.1662

	strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. Nat. Immunol., 2008, Vol. 9, no. 11, pp. 1307–1315.		
71	Steffens C.M., Al-Harthi L., Shott S., Yogev R., Landay A. Evaluation of thymopoiesis using T cell receptor excision circles (TRECs): differential correlation between adult and pediatric TRECs and naïve phenotypes. Clin Immunol., 2000, Vol. 97, no. 2, pp. 95-101.	-	https://doi.org/10.1006/clim.2000.4938
72	Steinmann G.G., Klaus B., Muller-Hermelink H.K. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. Scand J Immunol., 1985, Vol. 22, no. 5, pp. 563–575.	-	https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1985.tb01916.x
73	Sun L., Su Y., Jiao A., Wang X., Zhang B. T cells in health and disease. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, Vol. 8, no. 1, 235	-	https://doi.org/10.1038/s41392-023-01471-y
74	Svaldi M., Lanthaler A.J., Dugas M., Lohse P., Pescosta N., Straka C., Mitterer M. T-cell receptor excision circles: a novel pronostic parameter for the outcome of transplantation in multiple myeloma patients. Br J Haematol., 2003, Vol. 122, no. 5, pp. 795–801.	-	https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04482.x

75	Thangavelu G., Parkman J.C., Ewen C.L., Uwiera R.R., Baldwin T.A., Anderson C.C. Programmed death-1 is required for systemic self-tolerance in newly generated T cells during the establishment of immune homeostasis. J. Autoimmun., 2011, Vol. 36, no. 3-4, pp. 301–312.	-	https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.02.009
76	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., Romagnoli P. Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors. Immunol., 2015, Vol. 16, no. 6, pp. 628-634.	-	https://doi.org/10.1038/ni.3150
77	Tong Q., Yao L., Su M., Yang Y.-G., Sun L. Thymocyte migration and emigration. Immunology Letters, 2024, Vol. 267, 106861.	-	https://doi.org/10.1016/j.imlet.2024.106861
78	Toubert A., Glauzy S., Douay C., Clave E. Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again. Tissue Antigens, 2012, Vol. 79, no. 2, pp. 83–88.	-	https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2011.01820.x
79	Tsai H.C., Han M.H. Sphingosine-1-Phosphate (S1P) and S1P Signaling Pathway: Therapeutic Targets in Autoimmunity and Inflammation. Drugs, 2016, Vol. 76, no. 11, pp. 1067–1079.	-	https://doi.org/10.1007/s40265-016-0603-2

80	van den Broek T., Borghans J.A.M., van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. Nature Reviews. Immunology, 2018, Vol. 18, no. 6, pp. 365-373 .	-	https://doi.org/10.1038/s41577-018-0001-y
81	van den Broek T., Delemarre E.M., Janssen W.J.M., Nievelstein R.A.J., Broen J.C., Tesselaar K., Borghans J.A.M., Nieuwenhuis E.E.S., Prakken B.J., Mokry M., Jansen N.J.G., van Wijk F. Neonatal thymectomy reveals differentiation and plasticity within human naive T cell. J Clin Invest., 2016, Vol. 126, no. 3, pp. 1126-1136.	-	https://doi.org/10.1172/JCI84997
82	Vieira Q.F., Kayser C., Kallas E.G., Andrade L.E.C. Decreased Recent Thymus Emigrant Number Is Associated with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol., 2008, Vol. 35, no. 9, pp. 1762-1767.	-	https://www.jrheum.org/content/35/9/1762.long
83	Wagner M.I., Jöst M., Spratte J., Schaier M., Mahnke K., Meuer S., Zeier M., Steinborn A. Differentiation of ICOS+ and ICOS- recent thymic emigrant regulatory T cells (RTE T regs) during normal pregnancy, pre-eclampsia and HELLP syndrome. Clin Exp Immunol., 2016, Vol. 183, no. 1, pp. 129-142.	-	https://doi.org/10.1111/cei.12693
84	Wagner M.I., Mai C., Schmitt,E., Mahnke K., Meuer S., Eckstein V., Ho A.D., Schaier M., Zeier M., Spratte J., Fluhr H., Steinborn A. The role of recent thymic emigrant-regulatory T-cell (RTE-	-	https://doi.org/10.1038/icb.2015.51

	Treg) differentiation during pregnancy. Immunol Cell Biol, 2015, Vol. 93, no. 10, pp. 858-867.		
85	Wagner U., Schatz A., Baerwald C., Rossol M. Deficient Thymic Output in Rheumatoid Arthritis Despite Abundance of Prethymic Progenitors. Arthritis & Rheumatism, 2013, Vol. 65, no. 10, pp. 2567–2572.	-	doi: 10.1002/art.38058
86	Wagner U.G., Koetz K., Weyand C.M., Goronzy J.J. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. ULF G Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, Vol. 95, no. 24, pp. 14447-14452.	-	https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14447
87	Wang T.W., Johmura Y., Suzuki N., Omori S., Migita T., Yamaguchi K., Hatakeyama S., Yamazaki S., Shimizu E., Imoto S., Furukawa Y., Yoshimura A., Nakanishi M. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes. Nature, 2022, Vol. 611, no. 7935, pp. 358-364.	-	https://doi.org/10.1038/s41586-022-05388-4
88	Westera L., van Hoeven V., Drylewicz J., Spierenburg G., van Velzen J.F., de Boer R.J., Tesselaar K., Borghans J. A. Lymphocyte maintenance during healthy aging requires no substantial alterations in cellular turnover. Aging Cell, 2015, Vol. 14, no. 2, pp. 219–227.	-	https://doi.org/10.1111/ace.12311

89	Wong A.S.L., Gruber D.R., Richards A.L., Sheldon K., Qiu A., Hay A., Hudson K.E. Tolerization of recent thymic emigrants is required to prevent RBC-specific autoimmunity. J Autoimmun., 2020, Vol. 114, 102489.	-	https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102489
90	Wood H., Acharjee A., Pearce H., Quraishi M.N., Powell R., Rossiter A., Beggs A., Ewer A., Moss P., Toldi G. Breastfeeding promotes early neonatal regulatory T-cell expansion and immune tolerance of non-inherited maternal antigens. Allergy, 2021, Vol. 76, no. 8, pp. 2447–2460.	-	https://doi.org/10.1111/all.14736
91	Xu X., Ge Q. Maturation and migration of murine CD4 single positive thymocytes and thymic emigrants. Computational Structural Biotechnol J., 2014, Vol. 9, e201403003.	-	https://doi.org/10.5936/csbj.201403003
92	Xu X., Zhang S., Li P., Lu J., Xuan Q., Ge Q. Maturation and Emigration of Single-Positive Thymocytes. Clinical and Developmental Immunology, 2013, Article ID 282870.	-	https://doi.org/10.1155/2013/282870
93	Zhang S.L., Bhandoola A. Trafficking to the thymus In: Boehm, T., Takahama, Y. (eds) Thymic Development and Selection of T Lymphocytes. Current Topics in Microbiology and Immunology, vol 373. Springer, Berlin, Heidelberg., 2013, pp. 87–111.	-	https://doi.org/10.1007/82_2013_324

94	Zhao Y., Alard P., Kosiewicz M.M. High Thymic Output of Effector CD4 ⁺ Cells May Lead to a Treg : T Effector Imbalance in the Periphery in NOD Mice. J Immunol Res., 2019, Article ID 8785263,	-	https://doi.org/10.1155/2019/8785263
95	Zoller A.L., Schnell F.J., Kersh G.J. Murine pregnancy leads to reduced proliferation of maternal thymocytes and decreased thymic emigration. Immunology, 2007, Vol. 121, no. 2, pp. 207-215.	-	doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02559.x.