

КЛЕТКИ ТИМИЧЕСКИЕ РЕЭМИГРАНТЫ В ПРОЦЕССЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Козлов В. А. ^{1,2}

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ), г. Новосибирск, Россия

**THYMIC REEMIGRANT CELLS IN THE FUNCTIONING OF THE
IMMUNE SYSTEM**

Kozlov V. A. ^a

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

^b Federal state autonomous educational institution of higher education "Novosibirsk National Research State University" (NNRSU), Novosibirsk, Russia

Резюме

Являясь одним из двух центральным органом иммунной системы организма, тимус является единственным местом воспроизводства Т лимфоцитов. Установлено, что, по существу, после эпифиза, тимус является вторым органом у человека, который подвержен процессу инволюции, причем уже с первого года жизни, когда из тимуса на периферию мигрирует ежедневно достаточное количество Т-клеток в составе CD4+, CD8+ Т-клеток и Treg элементов. Однако оказалось, что на этом не заканчивается миграционная активность органа. Установлено, что в процессе онтогенетического развития тимус представляет собой орган, в который постоянно мигрируют иммунокомпетентные клетки с периферии. Прежде всего к ним относятся предшественники тимоцитов, которые мигрируют из костного мозга. Также в тимус мигрируют с периферии и другие иммунокомпетентные клетки, включая дендритные клетки и В-лимфоциты. Представляет значительный интерес миграция в тимус Т-клеток с периферии, которые перед этим мигрировали, наоборот, из тимуса на периферию. При этом, к старости эти реэмигранты вносят значительный вклад в общую клеточность органа. Эти реэмигранты несут на себе целый функциональных нагрузок, а не являются пассивными жителями тимуса.

Показано, что принимают участие в процессах как в позитивной, так и негативной селекции. Т-клетки памяти после миграции в тимус продолжают там оставаться в течение неопределенного времени. Они оказывают поддержку функциональной активности эпителиальных клеток тимуса. Реэмигрирующие в тимус зрелые Treg тормозят производство новых регуляторных клеток, тем самым принимая участие также в процессе инволюции тимуса. Несомненно, что обратные тимические реэмигранты вносят свой вклад в иммунопатогенез многих иммунокомпрометированных заболеваний. Оценка показателей функции тимуса в раннем возрасте даст возможность раннего диагностирования нарушений функционирования тимуса, а это значит и всего иммуно-структурного гомеостаза с последующим проведением терапевтических мероприятий в отношении коррекции нарушений функций тимуса.

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

Abstract

As one of the two central organs of the body's immune system, the thymus is the only place where T lymphocytes are produced. It has been established that, in fact, after the pineal gland, the thymus is the second organ in humans that undergoes involution, starting from the first year of life, when a sufficient number of CD4+, CD8+, and Treg cells migrate from the thymus to the periphery on a daily basis. However, it has been discovered that the organ's migration activity does not end there. It has been established that during ontogenetic development, the thymus is an organ into which immunocompetent cells from the periphery constantly migrate. First of all, these include thymocyte precursors that migrate from the bone marrow. Other immunocompetent cells, including dendritic cells and B-lymphocytes, also migrate from the periphery to the thymus. Of particular interest is the migration of T cells from the periphery to the thymus, which had previously migrated from the thymus to the periphery. These re-emigrants contribute significantly to the overall cellularity of the organ as we age. These re-emigrants carry a whole functional load, and are not passive residents of the thymus. It has been shown that they take part in both positive and negative selection processes. Memory T cells continue to remain in the thymus for an indefinite period of time after migration. They provide support for the functional activity of thymic epithelial cells. Mature Treg cells that re-emigrate to the thymus inhibit the production of new regulatory cells, thereby also participating in the process of thymic involution. There is no doubt that reverse thymic reemigrants contribute to the immunopathogenesis of many immunocompromised diseases.

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

1 Введение

Можно сказать, что “тимусология” как отрасль науки иммунология началась с 1961 года, когда Жак Ф.А.П. Миллер [1] впервые сказал о ведущей роли тимуса в процессах функционирования всей гомеостатической иммунной системы организма, показав, что при удалении тимуса в первые дни после рождения регистрируются глубокие функциональные нарушения иммунной системы со всеми вытекающими из этого последствиями и прежде всего в виде формирования иммунодефицитных состояний.

Считается доказанным, что процесс созревания тимуса как одного из двух центральных органов иммунной системы характеризуется процессом миграции из костного мозга, второго центрального органа иммунной системы, стволовых кроветворных клеток (СКК) с потенциальной способностью дифференцироваться в Т-клетки, обозначаемые как реальные предшественники, заселяющие тимус (ТЗП), быстро мигрирующие в периваскулярное пространство в тимусе, где они вступают во взаимодействие с эпителиальными клетками тимуса, давая начало ранним тимическим предшественникам (РТП) [39].

Несмотря на то, что тимус является единственным органом, производящим Т лимфоциты в организме, в самом органе определяются и другие иммунокомпетентные клетки, такие как дендритные клетки, макрофаги, В лимфоциты. При этом, регистрируется их активная миграция с периферии в тимус, где они, как правило, играют роль соучастников процессов позитивной и негативной селекции. В первую очередь это касается дендритных клеток (ДК), которые в интактном состоянии принимают непосредственное участие в процессе негативной селекции тимоцитов. Кроме того, они могут мигрировать в тимус вместе с презентированным ими эпитопом, обуславливая негативную селекцию клеток, специфических для этого эпитопа. Кроме того, введенные ДК могут индуцировать гибель тимоцитов и эпителиальных клеток в тимусе, принимая участие в процессе инволюции органа. Помимо дендритных клеток, в тимус мигрируют и В лимфоциты, выполняя в органе ряд функций, включая участие в процессе негативной селекции [29, 41]. Все эти миграционные потоки в тимус регистрируются на фоне ежедневной миграции из тимуса у мышей около 1 млн клеток [4].

Имеются данные о ремиграции в тимус зрелых наивных Т-клеток предварительно активированных на периферии, хотя по другим данным нет такой необходимости для их миграции [17]. В то же время, имеются данные о том, что у новорожденных мышей, в отличие от взрослых, в тимус мигрируют с периферии, в основном, находящиеся в покое Т-клетки. Предполагается, что тимические “возвращенцы” тем самым принимают участие в индукции толерантности к эпитопам с которыми они проникли в тимус [35]. Описано влияние возраста на ремиграционную активность Т-клеток с периферии в тимус. Показано, что число циркулирующих Т-клеток, заселяющихся в тимусе, увеличивается у мышей с возрастом, по крайней мере в первые месяцы после рождения [16]. У старых мышей 17% CD4+ клеток в тимусе составляют

резмигранты с периферии и 25% CD8+ клеток [15]. Последние данные подчеркивают, что в роли резмигрантов выступают как CD4+, так и CD8+ Т лимфоциты. Оказалось, что у новорожденных мышей число резмигрантов превышает значения у мышей в возрасте 6-14 недель, активность которых ниже, чем у мышей в возрасте 80 недель [15]. Показано на Thy-1 конгенных мышах, что Т-клетки донора после переноса реципиентам регистрируются в медуллярном веществе их тимуса в течение от 3 до 24 недель после циркуляции в организме реципиентов. Подсчитано, что до 5% single-позитивных клеток являются резмигрантами в тимус. Авторы не выдвигают предположений о целесообразности резмиграционного процесса [23]. Данные говорят о том, что у мышей в возрасте 1 год до 20% single-позитивных тимоцитов являются резмигрантами [15]. Причем, резмиграции в тимус с периферии подвергаются Т-клетки, активные в отношении ауто- и ксеноантигенов, а в тимусе регистрировалось больше CD4+ резмигрантов, чем CD8+ клеток. Возможно, эти клетки принадлежат к популяции клеток памяти [25]. Предполагается, что аллоспецифические Т-клетки в организме реципиента мигрируют с периферии в тимус и принимают участие в процессе формирования центральной толерантности к этим аллоантигенам [14]. По всей вероятности, резмигранты презентуют молекулы ГКГС с пептидами ауто- или патогенных антигенов. Имеются данные об участии резмигрантов в тимусе в процессах позитивной селекции тимоцитов и в инволюции органа [29]. Данные свидетельствуют, что Т-клетки могут мигрировать с периферии в тимус, где они участвуют в процессе позитивной селекции с помощью экспрессированными ими молекулами ГКГС с участием аутоантигенов, экспрессированных Т-клетками. Предполагается, что рециркулирующие в тимус с периферии Т-клетки в корковом и мозговом веществе могут выполнять роль “Троянского коня” для осуществления процессов как позитивной, так и негативной селекции репертуара Т-клеток [18]. Оказалось, что аллогенные мигранты в тимус могут дифференцироваться в цитотоксические лимфоциты после стимуляции соответствующими антигенами [12].

Полученные результаты на мышах говорят о повышении количества CD8+ и CD4+ клеток памяти у тимэктомированных животных, предварительно иммунизированных животных. При этом, введение нормальных наивных Т-клеток полностью отменяло это повышение числа клеток памяти. Предполагается, что именно снижение числа Т-клеток на периферии в результате тимэктомии и отвечает за увеличение числа клеток памяти на периферии [13]. Следует предполагать, что в норме у интактных животных клетки обратные тимические резмигранты принимают участие в процессе подавления образования клеток памяти на периферии в результате межклеточных взаимодействий в условиях лимфопении, индуцируемой удалением тимуса.

В принципе, многочисленные данные свидетельствуют о преимущественной резмиграции в тимус Т-клеток после их активации

разными антигенами, находящихся в фазе S клеточного цикла [2, 33, 40]. Увеличенная миграция вводимых Т-клеток в тимус регистрируется у мышей (NZBxSJL)F1 гибридов с аутоиммунной патологии в старом возрасте [10].

Очевидно, что ремигрировавшие в тимус Т-клетки выполняют целый ряд функциональных активностей, включая: сохранность Т-клеток памяти, элиминация чужеродных антигенов из тимуса в течение инфекций, индуцируя негативную селекцию антигенов, которые они экспрессируют, индуцируя толерантность к аутоантигенам активированных, ремигрировавших Т-клеток, индуцируя негативную селекцию к антигенам, которые они пассивно приобретают с помощью их TCR, поддерживают активность эпителиальных клеток в тимусе [16]. Показано, что зрелые Т-клетки с отличным ГКГС класса I способны к длительному выживанию в организме аллогенного реципиента и после миграции в тимус индуцируют негативную селекцию в отношении вновь образующихся аллореактивных CD8⁺ Т лимфоцитов [38]. Кроме того, в мозговом веществе тимусе ремигранты вмешиваются в процесс функционирования ТЭК (тимические эпителиальные клетки), моделируя их активность относительно процесса негативной селекции [34]. Не исключено, что активированные ремигранты оказывают негативное влияние на активность медуллярных ТЭК с последующим нарушением лимфопоза в тимусе и участием этих изменений в процесс возрастной инволюции тимуса. При этом, большое значение в этом негативном эффекте активированных Т-клеточных реэмигрантов придается экспрессированному в Т лимфоцитах RANKL, его взаимодействию с RANK в ТЭК мозгового вещества тимуса [43].

При ряде инфекций регистрируется обратная миграция Т-клеток с периферии в тимус с целью, по-видимому, индукции реакции на инфекцию в тимусе. Ремиграции, в данных случаях при инфицировании мышей *Mycobacterium tuberculosis* и откормленных мышей *L. Infantum*, подвержены Т-клетки с экспрессией CXCR3⁺ в ответ на увеличение в тимусе концентрации хемокинов CXCL9 и CXCL10. В этих экспериментах в тимусе инфицированных мышей регистрировалось увеличение продукции IFN- γ и iNOS [27]. Интересно, что у мышей, голодающих при инфицировании *L. Infantum*, не регистрировались ни повышение уровня хемокинов, ни ремиграция Т-клеток [21]. Последние данные могут свидетельствовать о влиянии полноценного питания на экспрессию хемокинов в тимусе. При миастении гравис в тимусе обнаружены мигрировавшие с периферии Т-клетки с рецепторами для ацетилхолина, где они кооперируют с В лимфоцитами для формирования аутоиммунного ответа внутри тимуса [20]. Было обнаружено усиленное проникновение в тимус зрелых Т-клеток у лимфопенических мышей SCID и у AKR мышей с потенциальным развитием лимфомы [24, 34].

Имеются данные об участии гормонов в процессе ремиграции Т-клеток в тимус. Показано, что гормон роста обуславливает в условиях *in vivo* увеличение миграции Т лимфоцитов с периферии в тимус. По всей вероятности, данный эффект гормона роста опосредуется insulin-like growth factor-1 (IGF-1), синтез которого и индуцирует гормон в эпителиальных

клетках тимуса. Подобным эффектом на стимуляцию ремиграции лимфоцитов в тимус обладает и сам IGF-1 [8]. Как оказалось, гормон роста стимулировал миграцию Т-клеток с периферии в тимус у лимфопеничных SCID мышей. Интересно, что гормон роста, стимулируя процесс ремиграции лимфоцитов в тимус, способствует также и миграции Т-клеток из тимуса, увеличивая число недавних тимических эмигрантов (НТЭ) [32]. Миграция Т лимфоцитов человека в тимус, введенных SCID мышам, возрастала даже после *in vitro* обработки клеток гормоном роста с участием $\beta 2$ и $\beta 1$ интегринов [36]. Имеются данные в возможном вмешательстве тимических реэмигрантов в процесс негативной селекции. Показано, что введение лимфопеническим мышам сингенных антиген-специфических Т-клеток обуславливает гибель тимических дендритных и медулярных эпителиальных клеток без влияния на функции тимуса, вмешиваясь в процесс негативной селекции Т-клеток, тем самым, практически, способствуя миграции из тимуса Т-клеток со специфичностью к данным антигенам с последующей индукцией аутоиммунной реакции. Эти данные говорят о необходимости учитывать возможность развития подобного рода реакции при проведении клеточной терапии, где в составе трансплантата наличествуют Т лимфоциты [11]. С другой стороны, не исключено, что реэмиграция антиген-специфических Т-клеток может происходить и в условиях *in situ* в ходе онтогенетического развития организма и претендовать на роль одного из возможных механизмов развития аутоиммунной или онкопатологии. Это дает основание рассматривать иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний с трех точек зрения. Во-первых, аутоиммунные реакции могут возникать при наличии общих антигенных структур у возбудителя (вирус или бактерия) и у молекул, экспрессированными клетками макроорганизма. Наиболее возможными причинами развития аутоиммунной патологии, можно утверждать, являются нарушения дифференцировочных процессов в тимусе, обуславливающих миграцию на периферии Т-клеток с потенциальной агрессивностью против собственных аутоантигенов при недостаточной активности на периферии супрессорных регуляторных Treg клеток. Наконец, нельзя исключить участие в индукции аутоиммунной патологии Т-клеток реэмигрантов с их способностью вмешиваться в процесс негативной селекции Т-клеток в мозговом веществе тимуса.

Оказалось, что Treg клетки также могут реэмигрировать в тимус с периферии [30]. Подсчитано, что от 20% до 30% и до 50% клеток (CD4+CD25+) Treg в тимусе принадлежит популяции реэмигрантов клеток в тимус с периферии [6, 44], а всего клеток Treg в тимусе оценивается в 2-3% среди всех CD4+ single-позитивных лимфоцитов. Предполагается, что клетки реэмигранты с экспрессией CXCR4 в тимусе подавляют образование этнических Treg за счет поглощения для своих нужд IL-2, что негативно сказывается на производстве клеток регуляторов [37]. Было обнаружено, в тимус с периферии мигрируют зрелые Treg, экспрессирующие IL18R+, которые в норме содержатся в тимусе, также, как и IL18R-. Первые из этих

Treg характеризуются большей активностью и тканево-резидентным фенотипом, а также стабильностью к возрастной и стрессовой инволюции тимуса. Возможно, реэмиграция в тимус Treg IL18R⁺ клеток реализуется через индукцию ключевых рецепторов тимусного самонаведения (thymus-homing) Ccr6/CCR6. Предполагается, что реэмигранты оказывают влияние на созревание в тимусе CD73⁺ Treg, а на периферии они принимают участие в гомеостатических тканевых процессах. Кроме того, оказалось, что реэмигранты Treg в тимусе становятся долгоживущей клеточной популяцией с возрастанием их численности в процессе старения. При этом, долгожителями становится также значительная часть Treg, аборигенов тимуса. Предполагается, что долгожители, как местные, так и пришлые Treg негативно действуют на генерацию новых, местного, тимического происхождения Treg, возможно, за счет большей экспрессии у них рецепторов к IL-2 и большего потребления IL-2 и IL-15. И еще, клетки Treg долго жители препятствуют накоплению молодых местных Treg за счет перекрывающей специфичности в конкуренции за антиген [42].

Показано, что реэмиграция Treg в тимус связано с количеством CD4⁺ T-клеток на периферии, так как при удалении с периферии последних значительно возрастает число Treg мигрирующих в тимус на фоне снижения их количества на периферии [9].

Данные могут свидетельствовать, что в процессе реэмиграции в тимус клеток Treg принимает активное участие ген AIRE, ответственный за негативную селекцию T-клеток в тимусе. Оказалось, что у Aire- мышей в тимусе уменьшается количество ремигрирующих Treg. При этом не изменяется ни число обычных тимоцитов, ни количество вновь образованных клеток Treg, то есть, в данном случае, реэмигранты не оказывают влияние на образование новых собственных Treg. В то же время обнаружено, что у Aire-мышей в тимусе регистрируется сниженное количество Treg. Получается, что у мышей данного фенотипа снижено и содержание Treg в тимусе и подавлена их реэмиграционная активность. По-видимому, в данном процессе реэмиграции Treg принимает участие взаимодействие между CCR6 на Treg и CCL20 на эпителиальных клетках в тимусе, экспрессия которых контролируется Aire геном, где наличие на Treg CCR6 способствует их миграции в мозговое вещество тимуса и расположению вблизи с эпителиальными клетками. Делается вывод, что процесс созревания обычных тимоцитов в мозговом веществе тимуса не контролируется Aire геном, но который отвечает за рециркуляцию Treg с периферии в тимус и не только за рециркуляцию, но и за уровень их супрессорной активности, которая была снижена у ремигрантов Treg у Aire- мышей и перенос которых мышам с аутоиммунной патологией не оказывал влияния на выраженность аутоиммунного процесса, по сравнению с Treg нормальных животных. Предполагается, что Aire ген влияет на активность mTEC, отвечающих за индукцию супрессорной активности у Treg. Авторами не приводятся соображения по поводу целесообразности ремиграции в тимус Treg [5, 6].

Было обнаружено, что у мышей с отсутствием в организме *osteoprotegerin*, действующего как рецептор-приманка для RANKL на тимоцитах и ингибирующего RANK-опосредованные эффекты, увеличивалась численность mTЭК (тимические эпителиальные клетки мозгового вещества) на фоне увеличения количества Treg, реэмигрирующие в тимус. При этом, производство местных Treg не изменялось [22]. Эти данные представляют значительный интерес с точки зрения участия взаимодействия RANK с RANKL в процессах миграции из тимуса с наклонностью к аутоагрессии.

Оказалось, что в условиях воспаления IL-1 β в тимусе блокирует дифференцировку предшественников Treg CD25+Foxp3- в CD25+Foxp3+ Treg клетки. При этом, введение в тимус Treg, экспрессирующих IL-1R2+, циркулирующих на периферии, обуславливало отмену ингибирующего эффекта IL-1. Treg IL-1R β - не обладали подобным эффектом и не подавляли ингибирующий эффект IL-1. Возможно, этот эффект TregIL-1R2+ связан с их противовоспалительным действием с целью заблокировать провоспалительное действие IL-1 [26]. Было выяснено, что повышенной миграцией в тимус обладают Treg, экспрессирующие хемокиновые рецепторы CCR6, в то время как экспрессия CCR7 характеризует сниженную способность Treg ремигрировать с периферии в тимус с повышенной миграционной активностью в лимфатические узлы. Авторами было отмечено, что у мышей CCR6+ с повышенной миграцией в тимус Treg, не регистрировалось подавление генеза в тимусе новых Treg [7].

Было обнаружено, что у NOD мышей (type I diabetes-prone NOD mice) пропорция Treg среди клеток CD4+ single-позитивных превышало значения у мышей других линий в первые сроки после рождения с нивелированием различий в старшем возрасте за счет ингибирующего эффекта обратных ремигрантов у взрослых Treg [9]. Можно думать, что эти данные на мышах могут говорить, что и у человека можно и нужно определять наличие подобного рода индивидуальных различий в пропорции Treg в тимусе в первые сроки жизни после рождения (в какие?). Не исключено, что изменения подобного рода у человека могут стать предварительным симптомом возможного развития в более поздние сроки иммунокомпрометированной патологии, того же диабета I типа. Интересно, что аутоактивность Treg фенотипа GITR^{high}PD-1+ отношении подавления аутореактивности Т клеток у мышей NOD в эмбриональном периоде и в первые 4 суток после рождения при переносе AIRE-дефицитным реципиентам выше по сравнению с мышами других линий и по сравнению с NOD мышами старшего возраста [31]. Показано, что у NOD мышей реэмигрируют в тимус в большем проценте Treg фенотипа GITR^{high}PD-1+, активированные на периферии. По сравнению с другими линиями мышей клетки Treg у мышей NOD были более активированными и их больше реэмигрировало в тимус, по сравнению с животными других линий и они было выраженно подавляли производство в тимусе новых Treg. Предполагается, что клетки реэмигранты Treg у мышей NOD могут модулировать в тимусе селекцию обычных Т-клеток, влияя на

265 диабетогенный их потенциал при дальнейшей миграции из тимуса [31].
266 Представляют интерес данные о том, что среди НТЭ Treg больше было
267 GITRhighPD-1+, чем у B6 мышей, что, в принципе, отражает их большее
268 содержание в тимусе. Процент этих клеток у NOD мышей был выше в 4-
269 недельном возрасте, чем у взрослых животных. Вообще, пропорция Treg
270 мигрантов в тимусе возрастает с возрастом у мышей разных линий. При этом,
271 подчеркивается, что с возрастом подавляется в тимусе производство новых
272 Treg. Более того, клетки реэмигранты в тимус более интенсивно подавляли
273 развитие основного заболевания у NOD мышей, по сравнению с Treg,
274 полученными из селезенки тех же мышей [9].

275 Оказалось, что у мышей среди Treg реэмигрантов в тимус содержатся
276 клетки, продуцирующие цитокин amphiregulin, стимулирующий регенерацию
277 клеток различных тканей, включая и тимус. При различных нарушениях
278 численности клеток в тимусе миграция в орган Treg клеток, продуцирующих
279 этот цитокин, способствует регенерации тимуса. Подобная субпопуляция Treg
280 клеток описана и у человека, экспрессирующие такие маркеры, как CDR3
281 (third complementarity-determining region), ICOS (inducible T cell costimulator),
282 TIGIT (T cell immunoreceptor Ig and ITIM domein) и CD39. Интересно, что в
283 старости у мышей данная субпопуляция также функционирует, но с меньшей
284 регенераторной активностью [19].

285 Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что
286 способностью к реэмиграции в тимус обладают Treg с периферии,
287 экспрессирующие и/или IL-18 и/или IL-1R β , а также CCR6, и что данной
288 процесс находится под контролем гена аутоиммунитета AIRE. С одной
289 стороны, эти данные трактуются с точки зрения их негативного влияния на
290 генез местных Treg. С другой стороны, данные говорят, в принципе, об
291 участии этих реэмигрантов в противовоспалительных процессах в организме,
292 возможно, при самых различных патологиях с воспалительным генезом.

293 Показано, что в условиях удаления в организме Т-клеток введением
294 антитимоцитарной сыворотки оставшиеся, резистентные Т-клетки памяти
295 мигрируют в тимус и способствуют восстановлению лимфопоэза. При этом,
296 отмечалась усиленная миграция из тимуса Treg клеток [3].

297 Следует признать, что жизнеспособность функционирования иммунной
298 системы в организме зиждиться на основе интенсивных миграционных
299 потоках её клеток в организме. Как видно из Рисунка 1, клетки иммунной
300 системы находятся в постоянном миграционном процессе, обуславливая
301 изменения их пролиферативной активности, дифференцировочной и
302 трансдифференцировочной потенций, обуславливая целостность
303 функционирования иммуноструктурного гомеостаза.

304 Смысл этих миграционно-дифференцировочных процессов во многом
305 представляется ясным, хотя имеется еще достаточно много белых пятен в
306 понимании их необходимости, в понимании механизмов, лежащих в их
307 основе. По крайней мере, многое проясняется в отношении целевых задач в

отношении Т-клеток, рециркулирующих с периферии обратно в тимус (Рисунок 2).

Следует обратить внимание на следующие факты. С одной стороны, из тимуса, по-видимому, начиная с первых дней после рождения, регистрируется миграция тимоцитов, составляющих популяцию НТЭ (недавних тимических эмигрантов), состоящую из наивных Т-клеток тимусного происхождения и Treg клеток и численность которых имеет тенденцию к снижению с возрастом. С другой стороны, в разном возрасте обнаружена обратная миграция в тимус Т-клеток с периферии. В этом процессе принимают участие зрелые наивные Т-клетки, реэмиграция которых в тимус возрастает с возрастом и резко возрастает после активации их самыми различными стимулами. Реэмигрируют с периферии в тимус также и Treg [16]. В настоящее время не до конца ясна функциональная значимость данного процесса помимо, пожалуй, негативного влияния ремигрантов Treg на воспроизводство в тимусе новых местных Treg.

Во всяком случае, количественная и качественная оценка НТЭ и ОТЭ (обратных тимических эмигрантов) непременно даст дополнительную информацию о функционировании тимуса, одного из двух центральных органов иммунной системы, в норме и при самых различных иммунопатологических состояниях. Самое главное, что оценка этих показателей функции тимуса в раннем возрасте даст возможность раннего диагностирования нарушений функционирования тимуса, а это значит и всего иммуно-структурного гомеостаза с последующим проведением терапевтических мероприятий в отношении коррекции нарушений функций тимуса.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Миграционные потоки клеток иммунной системы в организме.
Figure 1. Migration flows of immune cells in the organism.

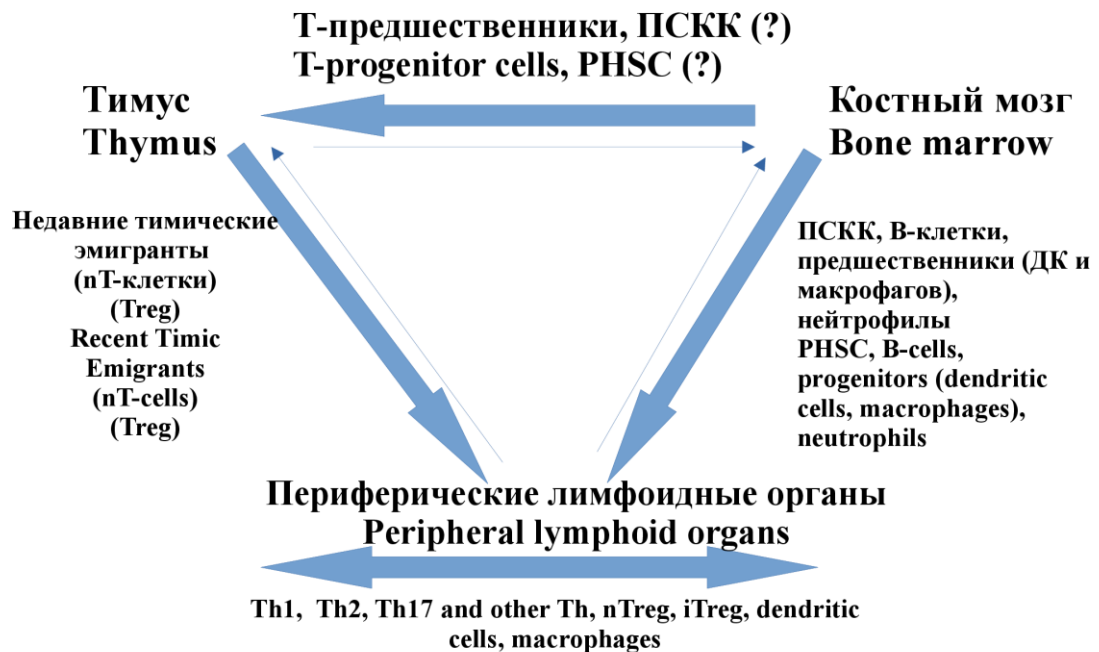
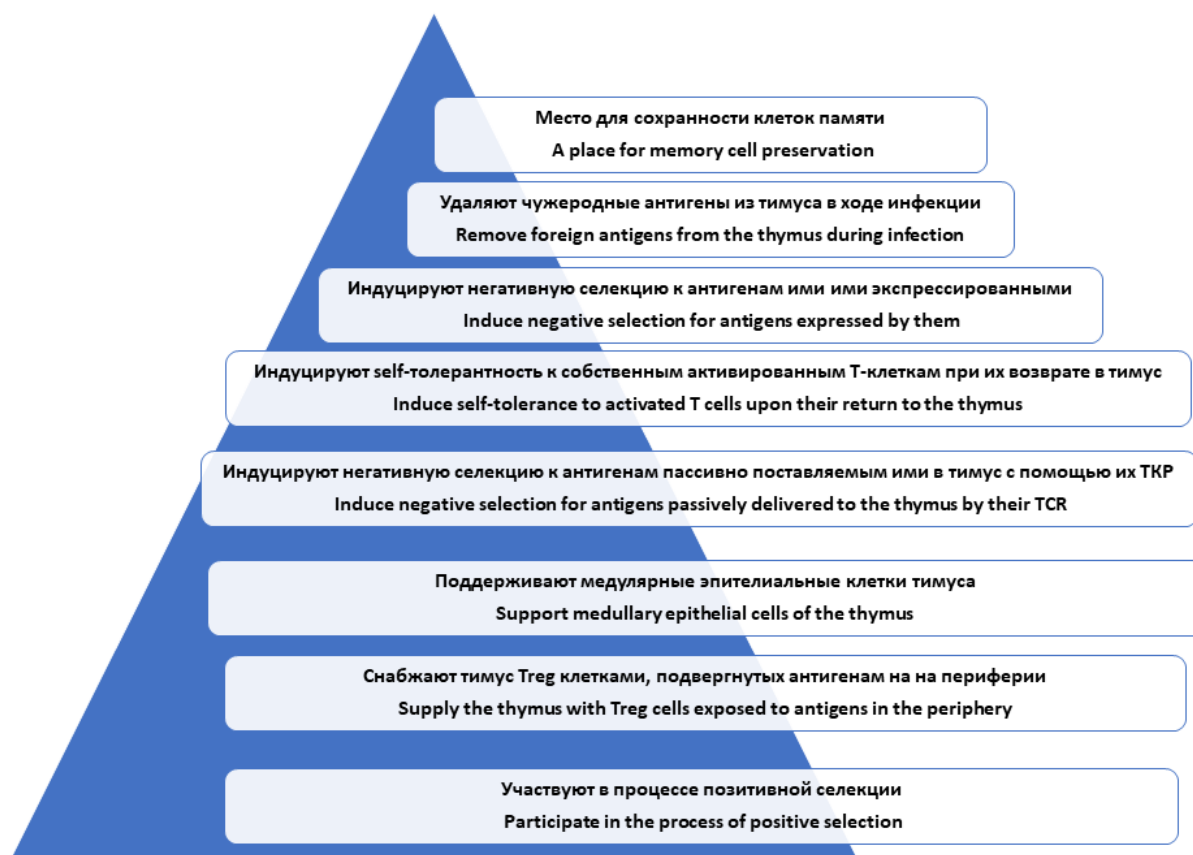


Рисунок 2. Возможная роль зрелых Т-клеток, рециркулирующих в тимус.
Figure 2. Possible role of mature T cells recirculating to the thymus.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

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: 8 (383) 222-70-28

Тел (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, Head of Department of Immunology, Federal state autonomous educational institution of higher education "Novosibirsk National Research State University" (NNRSU), Novosibirsk, Russia
Address: Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" (RIFCI), 14 Yadrintsevskaya St., Novosibirsk, 630099, Russian Federation

fax: 8 (383) 222-70-28

tel (383) 222-26-74;

E-mail: vakoz40@yandex.ru

Блок 2. Метаданные статьи

КЛЕТКИ ТИМИЧЕСКИЕ РЕЭМИГРАНТЫ В ПРОЦЕССЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

THYMIC REEMIGRANT CELLS IN THE FUNCTIONING OF THE IMMUNE SYSTEM

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ТИМИЧЕСКИЕ РЕЭМИГРАНТЫ

THYMIC REEMIGRANTS

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

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

Обзоры.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

22.04.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый 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	Миллер, Дж. Биология тимуса / Дж. Миллер, П. Дукор; пер. с нем. В.И. Самойлова; под ред. С. В. Скурковича. М.: Мир, - 1967. - 112 с.	J. Miller and P. Dukor. Die Biologie des Thimus.	
2	Agus D.B., Surh C.D., Sprent J. Reentry of T cells to the adult thymus is restricted to activated T cells. <i>J Exp Med.</i> , 1991, Vol. 173, no 5, pp. 1039-1046.	-	doi:10.1084/jem.173.5.1039
3	Ayasoufi K., Fan R, Valujskikh A Depletion-resistant CD4 T cells enhance thymopoiesis during Lymphopenia. <i>Am J Transplant.</i> , 2017, Vol. 17, no. 8. Pp. 2008–2019.	-	doi:10.1111/ajt.14309
4	Bosco N., Kirberg J., Ceredig R., Agenès F. Peripheral T cells in the thymus: have they just lost their way or do they do something?. <i>Immunol Cell Biol.</i> , 2009, Vol. 87, no. 1, pp. 50-57.	-	doi:10.1038/icb.2008.83
5	Charaix J, Borelli A, Santamaria JC, et al. Recirculating Foxp3 ⁺ regulatory T cells are restimulated in the thymus under Aire control. <i>Cell Mol Life Sci.</i> , 2022, Vol. 79, no. 7, pp. 355.	-	doi:10.1007/s00018-022-04328-9

6	Cowan J.E., Baik S., McCarthy N.I., Parnell S.M., White A.J., Jenkinson W.E., Anderson G. Aire controls the recirculation of murine Foxp3+ regulatory T-cells back to the thymus <i>Eur. J. Immunol.</i> , 2018, Vol. 48, no. 5, pp. 844–854.	-	doi:10.1002/eji.201747375
7	Cowan J.E., McCarthy N.I., Anderson G. CCR7 Controls Thymus Recirculation, but Not Production and Emigration, of Foxp3+ T Cells. <i>Cell Rep.</i> , 2016, Vol. 4, no. 5, pp. 1041–1048.	-	doi:10.1016/j.celrep.2016.01.003
8	Dardenne M., Smaniotto S., de Mello-Coelho V., Villa-Verde D.M., Savino W. Growth hormone modulates migration of developing T cells. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> , 2009, Vol. 1153, pp. 1-5.	-	doi:10.1111/j.1749-6632.2008.03977.x
9	Darrigues J., Santamaria J. C., Galindo-Albarrán A., Robey E. A., Joffre O. P., van Meerwijk J. P. M., Romagnoli P. Robust intrathymic development of regulatory T cells in young NOD mice is rapidly restrained by recirculating cells. <i>European journal of immunology</i> , 2021, Vol. 51, no. 3, pp. 580–593.	-	doi.org/10.1002/eji.202048743
10	Dumont F. J., Barrois R., Jacobson E. B. Migration of peripheral T and B cells into the thymus of aging (NZB X SJL)F1 female mice. <i>Cellular immunology</i> , 1984, Vol. 83, no. 2, pp. 292–301.	-	doi.org/10.1016/0008-8749(84)90308-3
11	Edelmann S. L., Marconi P., Brocker T. Peripheral T cells re-enter the thymus and interfere with central tolerance induction. <i>Journal of immunology</i> , 2011, Vol. 186, no. 10, pp. 5612–5619.	-	doi.org/10.4049/jimmunol.1004010
12	Fink P.J., Bevan M.J., Weissman I.L. Thymic cytotoxic T lymphocytes are primed in vivo to minor histocompatibility antigens. <i>J Exp Med</i> , 1984, Vol. 159, no. 2, pp. 436–451.		doi: 10.1084/jem.159.2.436.

13	Gao Y.N., Pei X.Y., Jin R., Yin C., Shen H., Sun X.Y., Ge Q., Zhang Y. Suspension of thymic emigration promotes the maintenance of antigen-specific memory T cells and the recall responses. Bioch Biophys Res Commun, 2014, Vol. 454, no.2, pp. 275–281.	-	doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.037
14	Gopinathan R., DePaz H.A., Oluwole O.O., Engelstad K., Ali A.O., Garrovillo M., Fawwaz R.A., Wang T.S., Hardy M.A., Oluwole S.F. Mechanisms of acquired tolerance induced by adoptive transfer of MHC-specific alloreactive T cells: effector T cells migrate to the thymus. Transplant Proc., 2001, Vol. Vol. 33, no. 1-2, pp. 92.	-	doi: 10.1016/s0041-1345(00)01919-9
15	Hale J.S., Boursalian T.E., Turk G.L., Fink P.J. Thymic output in aged mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2006, Vol. 103, no. 22, pp. 8447–8452.	-	doi: 10.1073/pnas.0601040103
16	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.	-	doi: 10.1038/icb.2008.87
17	Hirokawa K., Utsuyama M., Sado T. Immunohistological analysis of immigration of thymocyte-precursors into the thymus: evidence for immigration of peripheral T cells into the thymic medulla. Cell Immunol., 1989, Vol. 119, no. 1, pp. 160-170.	-	doi: 10.1016/0008-8749(89)90232-3
18	Kirberg J., Bosco N., Deloulme J.C., Ceredig R., Agenès F. Peripheral T lymphocytes recirculating back into the thymus can mediate thymocyte positive selection. J Immunol., 2008, Vol. 181, no. 2, pp. 1207-1214.	-	doi: 10.4049/jimmunol.181.2.1207

19	Lemarquis A.L., Kousa A.I., Argyropoulos K.V., Jahn L., Gipson B., Pierce J., Serrano-Marin L., Victor K., Kanno Y., Girotra N.N., Andrlova H., Tsai J., Velardi E., Sharma R., Grassmann S., Ekwall O., Goldstone A.B., Dudakov J.A., DeWolf S., van den Brink M.R.M. Recirculating regulatory T cells mediate thymic regeneration through amphiregulin following damage. <i>Immunity</i> , 2025, Vol. 58, no. 2, pp. 397-411.e6.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2025.01.006
20	Levinson A.I., Song D., Gaulton G., Zheng Y. The intrathymic pathogenesis of myasthenia gravis. <i>Clin Dev Immunol</i> , 2004, Vol. 11, no. 3-4, pp. 215–220.	-	doi: 10.1080/17402520400001769
21	Losada-Barragán M., Umaña-Pérez A., Cuervo-Escobar S., Berbert L.R., Porrozzi R., Morgado F.N., Mendes-da-Cruz D.A., Savino W., Sánchez-Gómez M., Cuervo P. Protein malnutrition promotes dysregulation of molecules involved in T cell migration in the thymus of mice infected with <i>Leishmania infantum</i> . <i>Sci Rep.</i> , 2017, Vol. 7, pp. 45991.	-	doi: 10.1038/srep46809
22	McCarthy N.I., Cowan J.E., Nakamura K., Bacon A., Baik S., White A.J., Parnell S.M., Jenkinson E.J., Jenkinson W.E., Anderson G. Osteoprotegerin-Mediated Homeostasis of Rank+ Thymic Epithelial Cells Does Not Limit Foxp3+ Regulatory T Cell Development. <i>J Immunol.</i> , 2015, Vol. 195, no. 6, pp. 2675-2682.	-	doi: 10.4049/jimmunol.1501226
23	Michie S.A., Kirkpatrick E.A., Rouse R.V. Rare peripheral T cells migrate to and normal mouse thymus. <i>J Exp Med</i> , 1988, Vol. 168, no. 5, pp. 1929-1934.	-	doi: 10.1084/jem.168.5.1929

24	Michie S.A., Streeter P.R., Butcher E.C., Rouse R.V. L-selectin and alpha 4 beta 7 integrin homing receptor pathways mediate peripheral lymphocyte traffic to AKR mouse hyperplastic thymus. <i>Am J Pathol.</i> , 1995, Vol. 147, no. 2, pp. 412-421.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1869832/
25	Naparstek Y., Holoshitz J., Eisenstein S., Reshef T., Rappaport S., Chemke J., Avraham Ben-Nun A., Cohen I.R. Effector T lymphocyte line cells migrate to the thymus and persist there. <i>Nature</i> , 1982, Vol. 300, pp. 262–264.	-	https://doi.org/10.1038/300262a0
26	Nikolouli E., Elfaki Y., Herppich S., Schelmbauer C., Delacher M., Falk C., Mufazalov I.A., Waisman A., Feuerer M., Huehn J.. Recirculating IL-1R2 ⁺ Tregs fine-tune intrathymic Treg development under inflammatory conditions. <i>Cell Mol Immunol.</i> , 2021, Vol. 18, no. 1, pp. 182-193.	-	doi: 10.1038/s41423-019-0352-8
27	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. <i>J Immunol.</i> , 2013, Vol. 190, no. 4, pp. 1646-1658.	-	doi: 10.4049/jimmunol.1202412
28	Peligero-Cruz C., Givony T., Sebé-Pedrós A., Dobeš J., Kadouri N., Nevo S., Roncato F., Alon R., Goldfarb Y., Abramson J. IL18 signaling promotes homing of mature Tregs into the thymus. <i>Elife.</i> , 2020, Vol. 9, pp. e58213.	-	doi: 10.7554/eLife.58213
29	Santamaria J., Darrigues J., van Meerwijk J.P.M., Romagnoli P. Antigen-presenting cells and T-lymphocytes homing to the thymus shape T cell development. <i>Immunol Lett.</i> , 2018, Vol. 204, pp. 9-15.		doi: 10.1016/j.imlet.2018.10.003

30	Santamaria J.C., Borelli A., Irla M. Regulatory T Cell Heterogeneity in the Thymus: Impact on Their Functional Activities. Front. Immunol., 2021, Vol. 12, pp. 643153.	-	doi: 10.3389/fimmu.2021.643153
31	Santamaria J.C., Vuillier S., Galindo-Albarrán A.O., Castan S., Detraves C., Joffre O.P., Romagnoli P., van Meerwijk J.P.M. The type 1 diabetes susceptibility locus <i>Idd5</i> favours robust neonatal development of highly autoreactive regulatory T cells in the NOD mouse. Front Immunol., 2024, Vol. 15, pp. 1358459.	-	doi: 10.3389/fimmu.2024.1358459
32	Smaniotto S., Ribeiro-Carvalho M.M., Dardenne M., Savino W., de Mello-Coelho V.. Growth hormone stimulates the selective trafficking of thymic CD4+CD8- emigrants to peripheral lymphoid organs. Neuroimmunomodulation, 2004, Vol. 11, no. 5, pp. 299-306.	-	doi: 10.1159/000079410
33	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.	-	doi: 10.1038/icb.2008.88
34	Surh C.D., Ernst B., Sprent J. Growth of epithelial cells in the thymic medulla is under the control of mature T cells. J Exp Med., 1992, Vol. 176, no. 2, pp. 611-616		doi: 10.1084/jem.176.2.611
35	Surh C.D., Sprent J., Webb S.R. Exclusion of circulating T cells from the thymus does not apply in the neonatal period. J Exp Med., 1993, Vol. 177, no. 2, pp. 379-385.	-	doi: 10.1084/jem.177.2.379
36	Taub D.D., Tsarfaty G., Lloyd A.R., Durum S.K., Longo D.L., Murphy W.J. Growth hormone promotes human T cell adhesion	-	doi: 10.1172/JCI117320

	and migration to both human and murine matrix proteins in vitro and directly promotes xenogeneic engraftment. J Clin Invest., 1994, Vol. 94, no. 1, pp. 293-300.		
37	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. Nat Immunol., 2015, Vol. 16, no. 6, pp. 628-634.	-	doi: 10.1038/ni.3150
38	Tian C., Bagley J., Forman D., Iacomini J. Induction of central tolerance by mature T cells. J Immunol., 2004, Vol. 173, no. 12, pp. 7217-7222.	-	doi: 10.4049/jimmunol.173.12.7217
39	Tong Q., Yao L., Su M., Yang Y.G., Sun L.. Thymocyte migration and emigration. Immunol Lett., 2024, Vol. 267, pp. 106861.	-	doi: 10.1016/j.imlet.2024.106861
40	Westermann J., Smith T., Peters U., Tschernig T., Pabst R., Steinhoff G., Sparshott S.M., Bell E.B. Both activated and nonactivated leukocytes from the periphery continuously enter the thymic medulla of adult rats: phenotypes, sources and magnitude of traffic. Eur J Immunol., 1996, Vol. 26, no. 8, pp. 1866-1874.	-	doi: 10.1002/eji.1830260830
41	Wu H., Li X., Zhou C., Yu Q., Ge S., Pan Z., Zhao Y., Xia S., Zhou X., Liu X., Wang H., Shao Q. Circulating mature dendritic cells homing to the thymus promote thymic epithelial cells involution via the Jagged1/Notch3 axis. Cell Death Discov., 2021, Vol. 7, no. 1, pp. 225.	-	doi: 10.1038/s41420-021-00619-5

42	Yang E., Zou T., Lechner T.M., Zhang S.L., Kambayashi T. Both retention and recirculation contribute to long-lived regulatory T-cell accumulation in the thymus. Eur J Immunol., 2014, Vol. 44, no. 9, pp. 2712-2720.	-	doi: 10.1002/eji.201444529
43	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, pp. 2421.	-	doi: 10.1038/s41598-017-02653-9
44	Zhan Y., Bourges D., Dromey J.A., Harrison L.C., Lew A.M. The origin of thymic CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatory T cells and their co-stimulatory requirements are determined after elimination of recirculating peripheral CD4 ⁺ cells. Int Immunol., 2007, Vol. 19, no. 4, pp. 455-463.	-	doi: 10.1093/intimm/dxm010