

**ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА РАННИХ ТИМИЧЕСКИХ МИГРАНТОВ В
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Абрамова Т. Я. ¹,

Боева О. С. ¹,

Ангельская О. А. ²,

Борисевич В. И. ³,

Аббасова В. С. ³,

Королев М. А. ⁴,

Омельченко В. О. ⁴,

Курочкина Ю. Д. ⁴,

Рыбакова А. Д. ⁴,

Блинова Е. А. ¹

¹ Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научно-исследовательский институт Клинической и фундаментальной иммунологии» (НИИФКИ).

² Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Новосибирской области "Городская больница №3".

³ Новосибирский государственный медицинский университет.

⁴ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН).

**PHENOTYPIC AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF EARLY
THYMIC EMIGRANTS IN PERIPHERAL BLOOD IN NORMAL
CONDITIONS AND AUTOIMMUNE DISEASES**

Abramova T. Ya. ^a,

Boeva O. S. ^a,

Angelskaya O. A. ^b,

Borisevich V. I. ^c,

Abbasova V. S. ^c,

Korolev M. A. ^d,

Omelchenko V. O. ^d,

Kurochkina Yu. D. ^d,

Rybakova A. D. ^d,

Blinova E. A. ^a

^a Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology» (RIFCI).

^b State Budgetary Health Institution of the Novosibirsk Region "City Hospital N°3".

^c Novosibirsk State Medical Universit.

^d Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science (RICEL - Branch of IC&G SB RAS).

Резюме

Сложные механизмы функционирования тимуса воздействуют на структурный матрикс, способствуя постепенному накоплению генетических мутаций, изменению экспрессии генов и преждевременному иммуностарению. Исследование ранних тимических мигрантов (RTE) необходимо для выявления возможных диагностических биомаркеров и потенциальных контрольных точек аутоиммунных заболеваний. Объектом исследования являлись образцы периферической крови пациентов с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА), псориазом (ПС) и сопоставимых по возрасту условно здоровых доноров. *Цель исследования:* оценить соотношение недавно мигрировавших из тимуса клеток и наивных Т-регуляторных клеток на периферии в норме и при аутоиммунной патологии. Методом проточной цитофлуориметрии в периферической крови определяли относительное количество недавних тимических мигрантов CD4+CD45RA+CD31+ (RTE) и среди них число Foxp3+ Т-регуляторных клеток (Treg). Кроме того, по внутриклеточному содержанию Ki-67 выявляли число пролиферирующих клеток в исследуемых субпопуляциях. Анализ показал, что число RTE снижено в группе пациентов с РА и пациентов с ПсА относительно группы доноров (17,3 %, 18,6 % vs 23,6 %) и достоверно не изменяется у пациентов с псориазом. При этом по числу пролиферирующих клеток достоверных отличий между группами не было зафиксировано. Также не было выявлено отличий при анализе числа Treg среди CD4+CD45RA+CD31+ лимфоцитов между донорами и пациентами с аутоиммунными заболеваниями. Уровень пролиферации Т-регуляторных клеток у пациентов с псориатической патологией был сопоставим с донорскими значениями, а при РА наблюдалась тенденция к увеличению числа пролиферирующих Foxp3+ клеток относительно доноров. Также у пациентов с РА число пролиферирующих наивных Foxp3+ Treg было достоверно выше числа пролиферирующих RTE (15,8% vs 3,1%, $p < 0,05$, соответственно). Снижение относительного количества недавних мигрантов из тимуса при аутоиммунных заболеваниях может быть связано с активацией Т-лимфоцитов и увеличением доли центральных Т-клеток памяти, что было подтверждено ранее. Число Treg среди RTE и уровень их пролиферации у пациентов с псориатической патологией, сопоставимых с донорскими значениями, свидетельствует об отсутствии нарушений в генерации Т-регуляторных клеток в тимусе. Неоднозначные результаты, полученные у пациентов с РА, имеющие возможные перспективы в диагностике и терапии, нуждаются в дополнительном подтверждении на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: Ранние тимические мигранты, Т-регуляторные клетки, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз.

Abstract

Complex mechanisms of thymus functioning affect the structural matrix, contributing to the gradual accumulation of genetic mutations, changes in gene expression and premature immunosenescence. The study of early thymic migrants (RTE) is necessary to identify possible diagnostic biomarkers and potential checkpoints of autoimmune diseases. The object of the study were peripheral blood samples of patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), psoriasis (PS) and healthy donors. The aim of the study was to assess the ratio of recently migrated cells from the thymus and naive T-regulatory cells in the periphery in health and autoimmune pathology. The relative number of recent thymic migrants CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺ (RTE) and the number of Foxp3⁺ T-regulatory cells (Treg) among them were determined by flow cytometry. The number of proliferating cells was determined by the intracellular Ki-67 content. The analysis showed that the number of RTE was reduced in the group of patients with RA and patients with PsA relative to the donor group (17.3%, 18.6% vs. 23.6%) and did not change significantly in patients with psoriasis. There were no significant differences between donors and patients with AID in the number of proliferating RTE and Tregs. The level of proliferation of T-regulatory cells in patients with psoriatic pathology was comparable to donor values, and in RA there was a tendency to an increase. In patients with RA, the number of proliferating naive Foxp3⁺ Tregs was significantly higher than the number of proliferating RTE (15.8% vs 3.1%, $p < 0.05$, respectively). A decrease in the relative number of RTE in AID may be associated with the activation of T lymphocytes and an increase in the proportion of central memory T cells. The number of Tregs among RTE and the level of their proliferation in patients with psoriatic pathology, indicate the absence of disturbances in the generation of T-reg in the thymus. The ambiguous results obtained in patients with RA, require additional confirmation on a larger sample of patients.

Keywords: Early thymic migrants, T-regulatory cells, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis.

1 Введение

2 Развитие Т- лимфоцитов осуществляется в несколько этапов,
3 важнейшим из которых является формирование аутоотолерантности Т- клеток
4 в тимусе. Наиболее ранними и антигенно наивными Т- клетками, выходящими
5 из тимуса и фенотипически определяемыми в периферической крови у
6 человека, являются «ранние тимические мигранты» (Recent Thymus Emigrant,
7 RTE). Являясь источником RTE, тимус обеспечивает питательную среду для
8 дифференцировки и селекции Т-клеток [5]. Взаимодействуя с клетками тимуса
9 в процессе положительного и отрицательного отбора развивающийся
10 репертуар Т-клеток ($\alpha\beta$ TCR) должен гарантировать функциональность и
11 аутоотолерантность Т-клеток, экспортируемых на периферию [5]. Большая
12 часть выживших одиночных позитивных (SP single positive) тимоцитов ($CD4+$
13 или $CD8+$), прошедших контрольную точку отрицательного отбора,
14 завершают свое интратимическое развитие и эмигрируют из тимуса в виде
15 наивных $CD4+$ или $CD8+$ $\alpha\beta$ Т-клеток (RTE) [3,8]. Основные субпопуляции Т-
16 клеток, которые генерируются в тимусе, представляют собой обычные (Tconv)
17 $\alpha\beta$ Т-клетки, каждая из которых наделена потенциалом экспрессировать Т-
18 клеточный рецептор (TCR) определенной специфичности. Помимо генерации
19 наивных $\alpha\beta$ Т-клеток мозговое вещество тимуса способствует образованию
20 натуральных $CD4+$ Foxp3⁺ наивных Т-регуляторных клеток (Treg). Развитие
21 тимических Treg обусловлено взаимодействием $\alpha\beta$ TCR с собственным
22 пептидом/МНС с аффинностью выше, чем у положительно отобранных
23 обычных наивных SP-timoцитов, но ниже порога отрицательного отбора. T-
24 reg клетки опосредуют установление и поддержание иммунологической
25 аутоотолерантности и Т-клеточного гомеостаза у людей [7]. Предполагается,
26 что усиление толерантности Т-клеток посредством негативного отбора скорее
27 всего не является абсолютным, поскольку аутореактивные клоны Т-клеток
28 способны уклоняться от интратимической делеции и проникать в
29 периферический репертуар [7,8]. В предотвращении аутореактивных
30 процессов, являющихся результатом функционирования аутореактивных Т-
31 эффекторных клеток на периферии, роль Treg доминантна, о чем
32 свидетельствуют аутоиммунные дефекты, возникающие при отсутствии Treg
33 как у людей, так и у мышей [13, 14]. RTE связывают продукцию тимуса и пул
34 рециркулирующих Т-клеток, поддерживая в достаточном количестве
35 периферические Т-клетки, обеспечивает разнообразие их $\alpha\beta$ Т-клеточных
36 рецепторов, а также необходимое количество Treg, [2,9,10]. Нарушения
37 функции тимуса, дисбаланс RTE и Treg были обнаружены как критические
38 факторы патогенеза таких заболеваний, как диабет 1 типа, рассеянный
39 склероз, ювенильный идиопатический артрит, хроническая сердечная
40 недостаточность, ВИЧ [15].

41 Таким образом, в тимусе формируется микроокружение,
42 обеспечивающее образование и развитие наивных Т-лимфоцитов, а также
43 этапы позитивной и негативной селекции. Правильное функционирование
44 тимуса является важным фактором для снижения заболеваемости и

45 смертности. Нарушение архитектуры тимуса, его клеточности,
46 функциональной активности клеток, вызванное атрофией, дегенерацией,
47 инволюцией, может приводить к снижению выхода наивных Т-клеток и
48 ограниченному разнообразию TCR, нарушению образования Treg, а также к
49 увеличению выхода аутореактивных Т-клеток, которое имеет большое
50 значение для развития аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [15]. Известно, что
51 количественные и качественные изменения RTE наблюдаются при многих
52 заболеваниях человека. Несмотря на потенциальное клиническое значение
53 изменений RTE, точные связи между RTE и развитием АИЗ остаются плохо
54 изученными и существует необходимость в таких исследованиях.

55 **Целью** настоящей работы являлось оценка соотношения недавно
56 мигрировавших из тимуса клеток (RTE) и наивных Т-регуляторных клеток на
57 периферии в норме и при аутоиммунной патологии.

58 *Материалы и методы* Выделение мононуклеарных клеток (МНК) из
59 гепаринизированной периферической крови доноров и пациентов с
60 ревматоидным артритом, псориазом и псориатическим артритом
61 осуществляли методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-
62 урографина ($\rho=1,077$; ООО «ПанЭко», Москва). Выделенные МНК в
63 количестве 1,5-2 млн фенотипировали методом многоцветной проточной
64 цитометрии. Клетки периферической крови окрашивали конъюгированными с
65 флуорохромами моноклональными антителами к поверхностным маркерам
66 недавних тимических мигрантов (CD3, CD4, CD31 и CD45RA), Т-регуляторных
67 клеток (CD4, CD25) в количестве рекомендуемом производителем в течение
68 15 минут при комнатной температуре в темноте. После чего клетки отмывали
69 1 мл раствора PBS с 0,02% EDTA и 0,5% FCS (Staining Buffer) при 1100
70 об/мин. в течение 5 минут. Затем клетки фиксировали и пермеабилizировали
71 набором буферов CytoFix/CytoPerm (BD, США) согласно инструкции
72 производителя. Далее клетки окрашивали антителами к внутриклеточным
73 маркерам Ki-67 и Foxp3 в течении 30 минут при комнатной температуре в
74 темноте. После окрашивания клетки отмывали 1 ml 1xPerm/Wash при 300g 5
75 минут. Анализ проб проводили в 210 мкл Staining Buffer. Использовались
76 следующие панели: 1. CD31-PE/Cy7 (Elabscience, США) и CD3-FITC, CD4-PE,
77 CD45RA-APC/Cy7, CD25-PE/Cy5, Ki-67-APC (BioLegend, США); 2. CD31-
78 PE/Cy7 (Elabscience, США) и CD4-FITC, CD25-PE/Cy5, CD45RA-APC/Cy7,
79 Foxp3-PE, Ki-67-APC (BioLegend, США). Анализ проводили на проточном
80 цитофлуориметре FACS Canto II (BD, США) с использованием программного
81 обеспечения FACS Diva 6.0 (BD, США) и на проточном цитофлуориметре
82 LongCyte (Challenbio, Китай) в программном обеспечении ModelFlower
83 (Challenbio, Китай). Число пролиферирующих клеток в субпопуляциях
84 определяли как процент позитивных по маркеру Ki-67 клеток. Статистический
85 анализ полученных данных проводили с использованием пакета
86 GraphPadPrism 9 (GraphPad, США). Согласно критерию Шапиро-Уилка
87 распределение не соответствовало нормальному, поэтому применялись
88 методы непараметрической статистики. Для сравнения несвязанных

89 переменных использовали U-критерий Манна-Уитни. Для множественного
90 сравнения групп применялся дисперсионный анализ с постериорным
91 попарным сравнением для выявления отличающихся групп. Выявленные
92 отличия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты
93 представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, возраст и данные
94 опросников представлен в виде среднего и ошибки среднего.

95 *Результаты и обсуждение.* В исследование было включено 6 пациентов
96 с ревматоидным артритом (РА), 8 пациентов с вульгарным псориазом (ПС), 6
97 пациентов с псориазическим артритом (ПсА) и 8 условно здоровых доноров.
98 Характеристика лиц, включённых в исследование, представлена в Таблице 1.

99 Таблица 1 - Характеристика лиц, включенных в исследование

100 Table 1 - Characteristics of individuals included in the study

101 Пациенты с РА были с низкой, умеренной и высокой активностью
102 заболевания согласно индексам DAS28 и CDAI. Пациенты с ПС имели
103 преимущественно легкое течение псориаза в соответствии с индексом PASI, а
104 пациенты с ПсА имели легкое течение псориаза и низкую, умеренную и
105 высокую активность артрита в соответствии с индексами PASI и DAPSA.
106 Сложности в исследовании ранних тимических мигрантов связаны с
107 отсутствием специфичных исключительно для RTE биомаркеров, тем не
108 менее, на сегодняшний день выделены молекулы, позволяющие обнаружить
109 эти клетки на периферии. После выхода из тимуса $CD4^+$ RTE экспрессируют
110 высокие уровни мембранного гликопротеина CD31 (PECAM-1) [12]. Истинно
111 наивные $CD4^+CD31^+$ клетки имеют высокое содержание TRECs относительно
112 центральных наивных Т-клеток ($CD4^+CD45RA^+CD31^-$), кроме того, частота
113 данной популяции снижается с возрастом [4, 12]. Прямая зависимость между
114 экспрессией CD31 и наличием эксцизионных колец Т-клеточного рецептора
115 в клетке, делает эту молекулу наиболее привлекательным в использовании
116 маркером RTE, поскольку ПЦР, применяемая при определении
117 непосредственно TRECs, сопровождается разрушением клеток, что
118 ограничивает параллельное окрашивание (4,12). Методом проточной
119 цитофлуориметрии в периферической крови пациентов с аутоиммунными
120 заболеваниями и доноров без выявленной аутоиммунной патологии
121 определяли относительное количество недавних тимических мигрантов
122 $CD4^+CD45RA^+CD31^+$. Анализ показал, что число недавних тимических
123 мигрантов снижено в группе пациентов с РА и пациентов с ПсА относительно
124 группы доноров. Число RTE в данных группах составило 17,3(11,2-20,6) %,
125 18,6(14,2-21,6) % против 23,6(22,1-26,9) % $p < 0,05$, соответственно. За 100%
126 было принято число клеток в гейте $CD4^+$ лимфоцитов. Данные представлены
127 в виде медианы и интерквартильного размаха. По числу ранних мигрантов
128 группа пациентов с ПС статистически достоверно не отличалась от группы
129 доноров и составила 14,7(7,6-32,5) %. Далее мы выявляли долю $Foxp3^+$ Treg
130 среди недавних тимических мигрантов ($CD4^+CD45RA^+CD31^+$) для оценки
131 соотношения RTE и наивных Treg. Достоверных отличий по содержанию
132 $Foxp3^+$ Treg среди ранних тимических мигрантов $CD4^+CD45RA^+CD31^+$ в

133 периферической крови доноров (D) и пациентов с псориазом (Ps),
134 псориатическим артритом (PSA), ревматоидным артритом (RA) между
135 исследуемыми группами не было зафиксировано. При анализе за 100% было
136 принято число клеток в гейте CD4+CD45RA+CD31+ лимфоцитов. Как
137 известно, периферический пул Т-лимфоцитов в организме поддерживается 2
138 механизмами: образованием и выходом новых наивных Т-клеток из тимуса, а
139 также гомеостатической пролиферацией наивных Т-клеток на периферии.
140 Показано, что под действием IL-7 наивные Т-клетки способны
141 пролиферировать с сохранением экспрессии CD31 и статуса наивных Т-
142 лимфоцитов (1, 11). Кроме того, для РА описано, что гомеостатическая
143 пролиферация вносит вклад в патогенез данного АИЗ. Поэтому мы оценили по
144 экспрессии внутриклеточного белка Ki-67 число пролиферирующих клеток
145 среди RTE и наивных Foxp3+ Treg. Оказалось, что по уровню
146 пролиферирующих клеток RTE доноров и пациентов с ПС, ПсА, РА
147 достоверно не отличались друг от друга (Табл. 2).

148 Таблица 2 – Число пролиферирующих клеток среди
149 CD4+CD45RA+CD31+ лимфоцитов и наивных Foxp3+ Treg в периферической
150 крови доноров и пациентов с псориазом, псориатическим артритом,
151 ревматоидным артритом.

152 Table 2 – The number of proliferating cells among CD4+CD45RA+CD31+
153 lymphocytes and naive Foxp3+ Tregs in the peripheral blood of donors and patients
154 with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis.

155 Число пролиферирующих наивных Foxp3+ Treg у пациентов с
156 псориатическими заболеваниями (ПС и ПсА) находилось на уровне донорских
157 значений (Табл. 2). Однако у пациентов с РА число пролиферирующих
158 наивных Foxp3+ Treg было достоверно выше числа пролиферирующих RTE
159 (Табл. 2), кроме того, оно имело тенденцию к увеличению по сравнению с
160 числом пролиферирующих наивных Foxp3+ Treg у доноров ($p=0,082$).

161 Таким образом, при аутоиммунных заболеваниях, связанных с
162 артропатией, происходит снижение относительного количества недавних
163 мигрантов из тимуса, что может быть связано с уменьшением их
164 относительного количества за счет возрастания активированных Т-
165 лимфоцитов и доли центральных Т-клеток памяти, что было подтверждено
166 нами ранее [6]. Число Treg клеток среди недавних мигрантов из тимуса и
167 уровень их пролиферации у пациентов с псориатической патологией было
168 сопоставимо с донорскими значениями, что говорит об отсутствии нарушений
169 в генерации Т-регуляторных клеток в тимусе. При РА наблюдается усиление
170 пролиферации наивных Foxp3+ Treg на периферии, что может отражать
171 нарушения в образовании Т-регуляторных клеток в тимусе и запуск
172 компенсаторных механизмов для пополнения данной популяции. Как
173 известно, в процессе пролиферации, индукции Treg на периферии
174 утрачивается стабильность экспрессии Foxp3 и возрастает пластичность Treg,
175 их способность переходить в патогенные популяции (exFoxp3),
176 экспрессирующие провоспалительные цитокины. Для того, чтобы сделать

177 однозначные выводы при РА и открыть возможные перспективы для
178 диагностических и терапевтических стратегий, необходимо увеличить группу
179 пациентов.

180 *Заключение* В исследовании установлено снижение RTE в группе
181 пациентов с РА и ПсА, тогда как уровень RTE у пациентов с ПС достоверно
182 не отличался от такового у доноров. Учитывая, что в группах пациентов с
183 псориатическими заболеваниями (ПС и ПсА) доля наивных Foxp3⁺ Treg среди
184 RTE, а также число пролиферирующих клеток в периферической крови среди
185 RTE и наивных Foxp3⁺ Treg были сопоставимы с показателями доноров,
186 можно сказать, что при псориатических заболеваниях отсутствуют изменения
187 в процесс тимопоэза. Снижение RTE в данном случае может быть связано с
188 активацией Т-клеток и увеличением числа центральных Т-клеток памяти в
189 периферической крови. При РА изменения затрагивают не только RTE, но и
190 число пролиферирующих наивных Foxp3⁺ Treg, что предполагает нарушения
191 в образовании Т-регуляторных клеток в тимусе и нуждается в дополнительном
192 подтверждении на большей выборке пациентов.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Характеристика лиц, включенных в исследование.

Table 1. Characteristics of individuals included in the study.

	Доноры Donors (n=8)	Псориаз Psoriasis (n=8)	Псориатический артрит Psoriatic arthritis (n=6)	Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis (n=6)
Возраст, годы Age, years	41,4±3,1	44,4±5,4	55,3±5,1	40,3±1,9
Пол: м/ж (%) Gender: m/f	1/7 (12,5/87,5)	5/3 (62,5/37,5)	1/5 (16,7/83,3)	0/6 (0/100)
PASI	-	10,3±2,3	4,9±1,8	-
DAPSA	-	-	21,4±5,9	-
DAS28	-	-	-	3,47±0,63
CDAI	-	-	-	12,3±4,5

Примечание: Данные представлены: среднее ± ошибка среднего (M±m)

Note: Data are presented as mean ± error of the mean (M±m).

CDAI - Clinical Disease Activity Index (клинический индекс активности болезни);

DAPSA - Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (индекс активности псориатического артрита);

DAS28 - disease activity score 28 (индекс активности ревматоидного артрита по 28 суставам);

PASI - Psoriasis Area and Severity Index (Индекс площади и тяжести псориаза).

Таблица 2. Число пролиферирующих клеток среди CD4+CD45RA+CD31+ лимфоцитов и наивных Foxp3+ Treg в периферической крови доноров и пациентов с псориазом, псориатическим артритом, ревматоидным артритом.

Table 2. The number of proliferating cells among CD4+CD45RA+CD31+ lymphocytes and naive Foxp3+ Tregs in the peripheral blood of donors and patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis.

Группа Group	Ki-67 ⁺ RTE, %	Ki-67 ⁺ Treg, %
Доноры Donors	2,6 (1,9-3,8)	2,5 (1,6-12,0)
Пациенты с псориазом Patients with psoriasis	2,4 (1,3-2,6)	8,6 (1,6-19,1)
Пациенты с псориатическим артритом Patients with psoriatic arthritis	2,0 (1,6-2,8)	4,5 (1,7-5,6)
Пациенты с ревматоидным артритом Patients with rheumatoid arthritis	3,1 (2,1-5,4)	15,8 (7,4-28,2) #

Примечание: # - достоверное отличие от числа пролиферирующих клеток среди CD4+CD45RA+CD31+ лимфоцитов пациентов с РА. За 100% принято число клеток в гейте CD4+CD45RA+CD31+ лимфоцитов (RTE) и число клеток в гейте CD4+CD45RA+CD31+Foxp3+ лимфоцитов (Treg). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Note: # - reliable difference from the number of proliferating cells among CD4+CD45RA+CD31+ lymphocytes of patients with RA. The number of cells in the gate of CD4+CD45RA+CD31+ lymphocytes (RTE) and the number of cells in the gate of CD4+CD45RA+CD31+Foxp3+ lymphocytes (Treg) are taken as 100%. Data are presented as median and interquartile range.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Абрамова Татьяна Яковлевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии»;

адрес: 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14;

факс: 8(383)222-70-28;

телефон: 8(383)227-01-35;

e-mail: tatjana-abramova@mail.ru

Abramova Tatiana Yakovlevna – M.D., PhD, D.Sc., leading researcher in the laboratory of clinical immunopathology Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology”;

address: 630099, Russia, Novosibirsk, Yadrintsevskaya street, 14;

fax: 8(383)222-70-28;

telephone: 8(383)227-01-35;

e-mail: tatjana-abramova@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Боева Ольга Сергеевна - аспирант лаборатории клинической иммунопатологии Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии»;

Boeva Olga Sergeevna - PhD-student, the laboratory of clinical immunopathology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology”;

Ангельская Ольга Александровна - врач-дерматовенеролог, Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Новосибирской области "Городская больница №3";

Angelskaya Olga Aleksandrovna - dermatovenerologist, State Budgetary Health Institution of the Novosibirsk Region "City Hospital №3";

Борисевич Вадим Игоревич – студент, Новосибирский государственный медицинский университет;

Borisevich Vadim Igorevich - student of Novosibirsk State Medical University;

Аббасова Вероника Сергеевна - студентка, Новосибирский государственный медицинский университет;

Abbasova Veronika Sergeevna - student of Novosibirsk State Medical University;

Королев Максим Александрович - доктор медицинских наук, врач-ревматолог, заведующий лабораторией патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН, главный внештатный ревматолог Минздрава Новосибирской области;

Korolev Maksim Alexandrovich - MD., PhD, D. Sc., Deputy Head, Rheumatologist, Head of the sci. collaborator lab. connective tissue pathology of RICEL - Branch of IC&G SB RAS, Chief Rheumatologist of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region;

Омельченко Виталий Олегович - кандидат медицинских наук, врач-ревматолог отделения ревматологии, научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН;

Omelchenko Vitaliy Olegovich - MD Ph.D, rheumatologist, department of rheumatology, sci. collaborator lab. connective tissue pathology of RICEL - Branch of IC&G SB RAS;

Курочкина Юлия Дмитриевна - кандидат медицинских наук, врач-ревматолог отделения ревматологии, научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН;

Kurochkina Yuliya Dmitrievna, MD, Ph.D., rheumatologist, department of rheumatology, sci. collaborator lab. pathology of connective tissue of RICEL - Branch of IC&G SB RAS;

Рыбакова Анна Дмитриевна - младший научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН;

Rybakova Anna Dmitrievna – junior researcher of the laboratory of pharmacological modeling and screening of bioactive molecules of RICEL - Branch of IC&G SB RAS;

Блинова Елена Андреевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии»;

Blinova Elena Andreevna – PhD, senior researcher in the laboratory of clinical immunopathology Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology”.

Блок 3. Метаданные статьи

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РАННИХ ТИМИЧЕСКИХ МИГРАНТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

PHENOTYPIC AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF EARLY
THYMIC EMIGRANTS IN PERIPHERAL BLOOD IN NORMAL
CONDITIONS AND AUTOIMMUNE DISEASES

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

RTE ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
RTE IN AUTOIMMUNE DISEASES

Ключевые слова: Ранние тимические мигранты, Т-регуляторные клетки, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз.

Keywords: Early thymic migrants, T-regulatory cells, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

27.02.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Ao YQ, Jiang JH, Gao J, Wang HK, Ding JY. Recent thymic emigrants as the bridge between thymoma and autoimmune diseases. <i>Biochim Biophys Acta Rev Cancer</i> . 2022 May;1877(3):188730. Epub 2022 Apr 22. Erratum in: <i>Biochim Biophys Acta Rev Cancer</i> . 2022 Sep;1877(5):188780.	doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188730. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188780. PMID: 35469968.
2	Azevedo RI, Soares MV, Barata JT, Tendeiro R, Serra-Caetano A, Victorino RM, Sousa AE. IL-7 sustains CD31 expression in human naive CD4+ T cells and preferentially expands the CD31+ subset in a PI3K-dependent manner. <i>Blood</i> . 2009 Mar 26;113(13):2999-3007. Epub 2008 Nov 13.	doi: 10.1182/blood-2008-07-166223. PMID: 19008454.
3	Houston EG Jr, Fink PJ. MHC drives TCR repertoire shaping, but not maturation, in recent thymic emigrants. <i>J Immunol</i> . 2009 Dec 1;183(11):7244-9. Epub 2009 Nov 13.	doi: 10.4049/jimmunol.0902313. PMID: 19915060; PMCID: PMC2782759.
4	James KD, Cosway EJ, Lucas B, White AJ, Parnell SM, Carvalho-Gaspar M, Tumanov AV, Anderson G, Jenkinson WE. Endothelial cells act as gatekeepers for LT β R-dependent thymocyte emigration. <i>J Exp Med</i> . 2018 Dec 3;215(12):2984-2993. Epub 2018 Nov 13.	doi: 10.1084/jem.20181345. PMID: 30425120; PMCID: PMC6279407.
5	James KD, Cosway EJ, Parnell SM, White AJ, Jenkinson WE, Anderson G. Assembling the thymus medulla: Development and function of epithelial cell heterogeneity. <i>Bioessays</i> . 2024 Mar;46(3):e2300165. Epub 2023 Dec 31.	doi: 10.1002/bies.202300165. PMID: 38161233; PMCID: PMC11475500.

6	Junge S, Kloeckener-Gruissem B, Zufferey R, Keisker A, Salgo B, Fauchere JC, 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. <i>Eur J Immunol.</i> 2007 Nov;37(11):3270-80.	doi:10.1002/eji.200636976. PMID: 17935071.
7	Kohler S, Thiel A. Life after the thymus: CD31+ and CD31-human naive CD4+ T-cell subsets. <i>Blood.</i> 2009 Jan 22;113(4):769-74. Epub 2008 Jun 26.	doi: 10.1182/blood-2008-02-139154. PMID: 18583570.
8	Kolerova A.V., Mikailova D.A., Beimanova M.A., Blinova E.A. Characterization of central and effector cd4+ memory cells in psoriasis. <i>Medical Immunology (Russia).</i> 2021;23(4):969-974.	https://doi.org/10.15789/1563-0625-COC-2288 .
9	Legoux FP, Lim JB, Cauley AW, Dikiy S, Ertelt J, Mariani TJ, Sparwasser T, Way SS, Moon JJ. CD4+ T Cell Tolerance to Tissue-Restricted Self Antigens Is Mediated by Antigen-Specific Regulatory T Cells Rather Than Deletion. <i>Immunity.</i> 2015 Nov 17;43(5):896-908. Epub 2015 Nov 10.	doi: 10.1016/j.immuni.2015.10.011. PMID: 26572061; PMCID: PMC4654997.
10	Paiva RS, Lino AC, Bergman ML, Caramalho I, Sousa AE, Zelenay S, Demengeot J. Recent thymic emigrants are the preferential precursors of regulatory T cells differentiated in the periphery. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2013 Apr 16;110(16):6494-9. Epub 2013 Apr 1.	doi: 10.1073/pnas.1221955110. PMID: 23576744; PMCID: PMC3631617.
11	Silva SL, Albuquerque AS, Matoso P, Charmeteau-de-Muylder B, Cheynier R, Ligeiro D, Abecasis M, Anjos R, Barata JT, Victorino RM, Sousa AE. IL-7-Induced Proliferation of Human	doi: 10.3389/fimmu.2017.00020. PMID: 28154568; PMCID: PMC5243809.

	Naive CD4 T-Cells Relies on Continued Thymic Activity. <i>Front Immunol.</i> 2017 Jan 19;8:20.	
12	Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, Mak TW, Sakaguchi S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. <i>J Exp Med.</i> 2000 Jul 17;192(2):303-10.	doi: 10.1084/jem.192.2.303. PMID: 10899917; PMCID: PMC2193248.
13	Taves MD, Ashwell JD. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. <i>Nat Rev Immunol.</i> 2021 Apr;21(4):233-243. Epub 2020 Nov 4.	doi: 10.1038/s41577-020-00464-0. PMID: 33149283.
14	Thiault N, Darrigues J, Adoue V, Gros M, Binet B, Perals C, Leobon B, Fazilleau N, Joffre OP, Robey EA, van Meerwijk JP, Romagnoli P. Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors. <i>Nat Immunol.</i> 2015 Jun;16(6):628-34. Epub 2015 May 4.	doi: 10.1038/ni.3150. PMID: 25939024.
15	Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N, Levy-Lahad E, Mazzella M, Goulet O, Perroni L, Bricarelli FD, Byrne G, McEuen M, Proll S, Appleby M, Brunkow ME. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. <i>Nat Genet.</i> 2001 Jan;27(1):18-20.	doi: 10.1038/83707. PMID: 11137992.