

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

**Абрамова Т.Я.<sup>1</sup>, Боева О.С.<sup>1</sup>, Ангельская О.А.<sup>2</sup>, Борисевич В.И.<sup>3</sup>,  
Аббасова В.С.<sup>3</sup>, Королев М.А.<sup>4</sup>, Омельченко В.О.<sup>4</sup>, Курочкина Ю.Д.<sup>4</sup>,  
Рыбакова А.Д.<sup>4</sup>, Блинова Е.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ НО «Городская больница № 3», г. Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
РФ, г. Новосибирск, Россия

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ  
«Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения  
Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**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<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> (RTE) и среди них – число FoxP3<sup>+</sup> 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

### **Адрес для переписки:**

Абрамова Татьяна Яковлевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
клинической и фундаментальной иммунологии»  
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (383) 227-01-35.  
Факс: 8 (383) 222-70-28.  
E-mail: tatjana-abramova@mail.ru

### **Address for correspondence:**

Tatiana Ya. Abramova  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
14 Yadrintsevskaya St  
Novosibirsk  
630099 Russian Federation  
Phone: +7 (383) 227-01-35.  
Fax: +7 (383) 222-70-28.  
E-mail: tatjana-abramova@mail.ru

### **Образец цитирования:**

Т.Я. Абрамова, О.С. Боева, О.А. Ангельская,  
В.И. Борисевич, В.С. Аббасова, М.А. Королев,  
В.О. Омельченко, Ю.Д. Курочкина, А.Д. Рыбакова,  
Е.А. Блинова «Фенотипическая и функциональная  
характеристика ранних тимических мигрантов  
в периферической крови в норме и при аутоиммунных  
заболеваниях» // Российский иммунологический  
журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 757-764.  
doi: 10.46235/1028-7221-17101-PAF

© Абрамова Т.Я. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

T. Ya. Abramova, O. S. Boeva, O. A. Angelskaya,  
V. I. Borisevich, V. S. Abbasova, M. A. Korolev,  
V. O. Omelchenko, Yu. D. Kurochkina, A. D. Rybakova,  
E. A. Blinova “Phenotypic and functional characteristics  
of early thymic cells migrating to peripheral blood under normal  
conditions and in autoimmune disorders”, Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025,  
Vol. 28, no. 3, pp. 757-764.  
doi: 10.46235/1028-7221-17101-PAF

© Abramova T. Ya. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.46235/1028-7221-17101-PAF

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<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> лимфоцитов между донорами и пациентами с аутоиммунными заболеваниями. Уровень пролиферации T-регуляторных клеток у пациентов с псориатической патологией был сопоставим с донорскими значениями, а при РА наблюдалась тенденция к увеличению числа пролиферирующих FoxP3<sup>+</sup> клеток относительно доноров. Также у пациентов с РА число пролиферирующих наивных FoxP3<sup>+</sup>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 T-лимфоцитов и увеличением доли центральных T-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 T-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, T-регуляторные клетки, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, псориатическая патология, псориаз

## PHENOTYPIC AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF EARLY THYMIC CELLS MIGRATING TO PERIPHERAL BLOOD UNDER NORMAL CONDITIONS AND IN AUTOIMMUNE DISORDERS

Abramova T.Ya.<sup>a</sup>, Boeva O.S.<sup>a</sup>, Angelskaya O.A.<sup>b</sup>, Borisevich V.I.<sup>c</sup>, Abbasova V.S.<sup>c</sup>, Korolev M.A.<sup>d</sup>, Omelchenko V.O.<sup>d</sup>, Kurochkina Yu.D.<sup>d</sup>, Rybakova A.D.<sup>d</sup>, Blinova E.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>b</sup> City Hospital No. 3, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>d</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** Complex mechanisms of thymus functioning affect its structural matrix thus promoting gradual accumulation of genetic mutations, changes in gene expression and premature immunosenescence. The study of early thymic cell migrants (ETM) is necessary to identify possible diagnostic biomarkers and potential checkpoints of autoimmune diseases (AID). We have studied 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 recent cell migrants from the thymus and circulating naive T regulatory cells in healthy persons and autoimmune disorders. The relative numbers of recent thymic migrants CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> (ETM), and the contents of FoxP3<sup>+</sup>T regulatory cells (Treg) in this population were determined by flow cytometry. The number of proliferating cells was determined by intracellular Ki-67 marker. The results show that the number of ETM was reduced in the group of patients with RA and patients with PsA compared with the healthy 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 AIDs on the contents of proliferating ETM and Tregs. The proliferation rates of T regulatory cells in patients with psoriatic pathology were comparable to donor values, with a trend for its increase in RA patients. The numbers of proliferating naive FoxP3<sup>+</sup>Tregs in RA patients was significantly higher than the numbers of proliferating ETM (15.8% vs 3.1%,  $p < 0.05$ , respectively). A decrease in relative number of ETM in AID may be associated with activation of T lymphocytes and higher proportion of central memory T cells. The number of Tregs among ETM, and

their proliferation rates in patients with psoriatic disorder suggest the absence of disturbed Treg generation in thymus. The ambiguous results obtained in patients with RA are of potential significance for diagnostics and therapy. However, they require additional confirmation in a larger sample of patients.

*Keywords: early thymic cell migrants, T regulatory cells, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis*

## Введение

Развитие Т-лимфоцитов осуществляется в несколько этапов, важнейшим из которых является формирование ауто толерантности Т-клеток в тимусе. Наиболее ранними и антигенно наивными Т-клетками, выходящими из тимуса и фенотипически определяемыми в периферической крови у человека, являются «ранние тимические мигранты» (Recent Thymus Emigrant, RTE). Являясь источником RTE, тимус обеспечивает питательную среду для дифференцировки и селекции Т-клеток [5]. Взаимодействуя с клетками тимуса в процессе положительного и отрицательного отбора развивающийся репертуар Т-клеток ( $\alpha\beta$ TCR) должен гарантировать функциональность и ауто толерантность Т-клеток, экспортируемых на периферию [5]. Большая часть выживших одиночных позитивных (SP single positive) тимоцитов ( $CD4^+$  или  $CD8^+$ ), прошедших контрольную точку отрицательного отбора, завершают свое интратимическое развитие и эмигрируют из тимуса в виде наивных  $CD4^+$  или  $CD8^+$   $\alpha\beta$ Т-клеток (RTE) [3, 8]. Основные субпопуляции Т-клеток, которые генерируются в тимусе, представляют собой обычные (Tconv)  $\alpha\beta$ Т-клетки, каждая из которых наделена потенциалом экспрессировать Т-клеточный рецептор (TCR) определенной специфичности. Помимо генерации наивных  $\alpha\beta$ Т-клеток мозговое вещество тимуса способствует образованию натуральных  $CD4^+$ FoxP3<sup>+</sup> наивных Т-регуляторных клеток (Treg). Развитие тимических Treg обусловлено взаимодействием  $\alpha\beta$ TCR с собственным пептидом/МНС с аффинностью выше, чем у положительно отобранных обычных наивных SP-timoцитов, но ниже порога отрицательного отбора. Treg-клетки опосредуют установление и поддержание иммунологической ауто толерантности и Т-клеточного гомеостаза у людей [7]. Предполагается, что усиление толерантности Т-клеток посредством негативного отбора скорее всего не является абсолютным, поскольку аутореактивные клоны Т-клеток способны уклоняться от интратимической делеции и проникать в периферический репертуар [7, 8]. В предотвращении аутореактивных процессов, являющихся результатом функционирования аутореактивных Т-эффекторных клеток на периферии, роль Treg доминантна, о чем свидетельствуют аутоиммунные дефекты, возникающие при отсутствии Treg

как у людей, так и у мышей [13, 14]. RTE связывают продукцию тимуса и пул рециркулирующих Т-клеток, поддерживая в достаточном количестве периферические Т-клетки, обеспечивает разнообразие их  $\alpha\beta$ Т-клеточных рецепторов, а также необходимое количество Treg, [2, 9, 10]. Нарушения функции тимуса, дисбаланс RTE и Treg были обнаружены как критические факторы патогенеза таких заболеваний, как диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ювенильный идиопатический артрит, хроническая сердечная недостаточность, ВИЧ [15].

Таким образом, в тимусе формируется микроокружение, обеспечивающее образование и развитие наивных Т-лимфоцитов, а также этапы позитивной и негативной селекции. Правильное функционирование тимуса является важным фактором для снижения заболеваемости и смертности. Нарушение архитектуры тимуса, его клеточности, функциональной активности клеток, вызванное атрофией, дегенерацией, инволюцией, может приводить к снижению выхода наивных Т-клеток и ограниченному разнообразию TCR, нарушению образования Treg, а также к увеличению выхода аутореактивных Т-клеток, которое имеет большое значение для развития аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [15]. Известно, что количественные и качественные изменения RTE наблюдаются при многих заболеваниях человека. Несмотря на потенциальное клиническое значение изменений RTE, точные связи между RTE и развитием АИЗ остаются плохо изученными и существует необходимость в таких исследованиях.

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

## Материалы и методы

Выделение мононуклеарных клеток (МНК) из гепаринизированной периферической крови доноров и пациентов с ревматоидным артритом, псориазом и псориатическим артритом осуществляли методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ( $\rho = 1,077$ ; ООО «ПанЭко», Москва). Выделенные МНК в количестве 1,5-2 млн фенотипировали методом многоцветной проточной цитометрии. Клетки

периферической крови окрашивали конъюгированными с флуорохромами моноклональными антителами к поверхностным маркерам недавних тимических мигрантов (CD3, CD4, CD31 и CD45RA), Т-регуляторных клеток (CD4, CD25) в количестве рекомендуемом производителем в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте. После чего клетки отмывали 1 мл раствора PBS с 0,02% EDTA и 0,5% FCS (Staining Buffer) при 1100 об/мин в течение 5 минут. Затем клетки фиксировали и пермеабилizировали набором буферов CytoFix/CytoPerm (BD, США) согласно инструкции производителя. Далее клетки окрашивали антителами к внутриклеточным маркерам Ki-67 и FoxP3 в течении 30 минут при комнатной температуре в темноте. После окрашивания клетки отмывали 1 mL 1xPerm/Wash при 300 g 5 минут. Анализ проб проводили в 210 мкл Staining Buffer. Использовались следующие панели: 1. CD31-PE/Cy7 (Elabscience, США) и CD3-FITC, CD4-PE, CD45RA-APC/Cy7, CD25-PE/Cy5, Ki-67-APC (BioLegend, США); 2. CD31-PE/Cy7 (Elabscience, США) и CD4-FITC, CD25-PE/Cy5, CD45RA-APC/Cy7, FoxP3-PE, Ki-67-APC (BioLegend, США). Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD, США) с использованием программного обеспечения FACS Diva 6.0 (BD, США) и на проточном цитофлуориметре LongCyte (Challenbio, Китай) в программном обеспечении ModelFlower (Challenbio, Китай). Число пролиферирующих клеток в субпопуляциях определяли как процент позитивных по маркеру Ki-67 клеток. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета GraphPadPrism 9 (GraphPad, США). Согласно критерию Шапиро–Уилка распределение не соответствовало нормальному, поэтому применялись методы непараметрической статистики. Для сравнения несвязанных переменных использовали U-критерий Манна–Уитни. Для множественного сравнения групп применялся дисперсионный анализ с постериорным попарным сравнением для выявления отличающихся групп. Выявленные отличия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, возраст и данные опросников представлен в виде среднего и ошибки среднего.

## Результаты и обсуждение

В исследование было включено 6 пациентов с ревматоидным артритом (РА), 8 пациентов с вульгарным псориазом (ПС), 6 пациентов с псориатическим артритом (ПсА) и 8 условно здоровых доноров. Характеристика лиц, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Пациенты с РА были с низкой, умеренной и высокой активностью заболевания согласно индексам DAS28 и CDAI. Пациенты с ПС имели преимущественно легкое течение псориаза в соответствии с индексом PASI, а пациенты с ПсА имели легкое течение псориаза и низкую, умеренную и высокую активность артрита в соответствии с индексами PASI и DAPSA. Сложности в исследовании ранних тимических мигрантов связаны с отсутствием специфичных исключительно для RTE биомаркеров, тем не менее на сегодняшний день выделены молекулы, позволяющие обнаружить эти клетки на периферии. После выхода из тимуса CD4<sup>+</sup> RTE экспрессируют высокие уровни мембранного гликопротеина CD31 (PECAM-1) [12]. Истинно наивные CD4<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> клетки имеют высокое содержание TRECs относительно центральных наивных Т-клеток (CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>-</sup>), кроме того, частота данной популяции снижается с возрастом [4, 12]. Прямая зависимость между экспрессией CD31 и наличием эксцизионных колец Т-клеточного рецептора в клетке, делает эту молекулу наиболее привлекательным в использовании маркером RTE, поскольку ПЦР, применяемая при определении непосредственно TRECs, сопровождается разрушением клеток, что ограничивает параллельное окрашивание [4, 12]. Методом проточной цитофлуориметрии в периферической крови пациентов с аутоиммунными заболеваниями и доноров без выявленной аутоиммунной патологии определяли относительное количество недавних тимических мигрантов CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>. Анализ показал, что число недавних тимических мигрантов снижено в группе пациентов с РА и пациентов с ПсА относительно группы доноров. Число RTE в данных группах составило 17,3 (11,2-20,6) %, 18,6 (14,2-21,6) % против 23,6 (22,1-26,9) %  $p < 0,05$  соответственно. За 100% было принято число клеток в гейте CD4<sup>+</sup> лимфоцитов. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. По числу ранних мигрантов группа пациентов с ПС статистически достоверно не отличалась от группы доноров и составила 14,7 (7,6-32,5) %. Далее мы выявляли долю FoxP3<sup>+</sup>Treg среди недавних тимических мигрантов (CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>) для оценки соотношения RTE и наивных Treg. Достоверных отличий по содержанию FoxP3<sup>+</sup>Treg среди ранних тимических мигрантов CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> в периферической крови доноров (D) и пациентов с псориазом (Ps), псориатическим артритом (PSA), ревматоидным артритом (RA) между исследуемыми группами не было зафиксировано. При анализе за 100% было принято число клеток в гейте CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> лимфоцитов. Как известно, периферический пул Т-лимфоцитов в

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). CDAI – клинический индекс активности болезни; DAPSA – индекс активности псориатического артрита; DAS28 – индекс активности ревматоидного артрита по 28 суставам; PASI – индекс площади и тяжести псориаза.

Note. Data are presented as mean ± error of the mean (M±m). CDAI, Clinical Disease Activity Index; DAPSA, Disease Activity index for Psoriatic Arthritis; DAS28, Disease Activity Score 28; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

организме поддерживается 2 механизмами: образованием и выходом новых наивных Т-клеток из тимуса, а также гомеостатической пролиферацией наивных Т-клеток на периферии. Показано, что под действием ИЛ-7 наивные Т-клетки способны пролиферировать с сохранением экспрессии CD31 и статуса наивных Т-лимфоцитов (1, 11). Кроме того, для РА описано, что гомеостатическая пролиферация вносит вклад в па-

тогенез данного АИЗ. Поэтому мы оценили по экспрессии внутриклеточного белка Ki-67 число пролиферирующих клеток среди RTE и наивных FoxP3<sup>+</sup>Treg. Оказалось, что по уровню пролиферирующих клеток RTE-доноров и пациентов с ПС, ПсА РА достоверно не отличались друг от друга (табл. 2).

Число пролиферирующих наивных FoxP3<sup>+</sup>Treg у пациентов с псориатическими заболеваниями-

ТАБЛИЦА 2. ЧИСЛО ПРОЛИФЕРИРУЮЩИХ КЛЕТОК СРЕДИ CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> ЛИМФОЦИТОВ И НАИВНЫХ FoxP3<sup>+</sup>Treg В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДОНОРОВ И ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ, ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.

TABLE 2. THE NUMBER OF PROLIFERATING CELLS AMONG CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> LYMPHOCYTES AND NAIVE FoxP3<sup>+</sup>Tregs IN THE PERIPHERAL BLOOD OF DONORS AND PATIENTS WITH PSORIASIS, PSORIATIC ARTHRITIS, AND RHEUMATOID ARTHRITIS.

Группа Group	Ki-67 <sup>+</sup> RTE, %	Ki-67 <sup>+</sup> 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) <sup>#</sup>

Примечание. <sup>#</sup> – достоверное отличие от числа пролиферирующих клеток среди CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> лимфоцитов пациентов с РА. За 100% принято число клеток в гейте CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> лимфоцитов (RTE) и число клеток в гейте CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> лимфоцитов (Treg). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Note. <sup>#</sup>, reliable difference from the number of proliferating cells among CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> lymphocytes of patients with RA. The number of cells in the gate of CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> lymphocytes (RTE) and the number of cells in the gate of CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> lymphocytes (Treg) are taken as 100%. Data are presented as median and interquartile range.

ми (ПС и ПсА) находилось на уровне донорских значений (табл. 2). Однако у пациентов с РА число пролиферирующих наивных FoxP3<sup>+</sup>Treg было достоверно выше числа пролиферирующих RTE (табл. 2), кроме того, оно имело тенденцию к увеличению по сравнению с числом пролиферирующих наивных FoxP3<sup>+</sup>Treg у доноров ( $p = 0,082$ ).

Таким образом, при аутоиммунных заболеваниях, связанных с артропатией, происходит снижение относительного количества недавних мигрантов из тимуса, что может быть связано с уменьшением их относительного количества за счет возрастания активированных Т-лимфоцитов и доли центральных Т-клеток памяти, что было подтверждено нами ранее [6]. Число Treg-клеток среди недавних мигрантов из тимуса и уровень их пролиферации у пациентов с псориатической патологией было сопоставимо с донорскими значениями, что говорит об отсутствии нарушений в генерации Т-регуляторных клеток в тимусе. При РА наблюдается усиление пролиферации наивных FoxP3<sup>+</sup>Treg на периферии, что может отражать нарушения в образовании Т-регуляторных клеток в тимусе и запуск компенсаторных механизмов для пополнения данной популяции. Как известно, в процессе пролиферации, индукции Treg на периферии утрачивается стабильность экспрессии FoxP3 и возрастает пластичность Treg, их способность переходить в патогенные

популяции (exFoxP3), экспрессирующие провоспалительные цитокины. Для того чтобы сделать однозначные выводы при РА и открыть возможные перспективы для диагностических и терапевтических стратегий, необходимо увеличить группу пациентов.

## Заключение

В исследовании установлено снижение RTE в группе пациентов с РА и ПсА, тогда как уровень RTE у пациентов с ПС достоверно не отличался от такового у доноров. Учитывая, что в группах пациентов с псориатическими заболеваниями (ПС и ПсА) доля наивных FoxP3<sup>+</sup>Treg среди RTE, а также число пролиферирующих клеток в периферической крови среди RTE и наивных FoxP3<sup>+</sup>Treg были сопоставимы с показателями доноров, можно сказать, что при псориатических заболеваниях отсутствуют изменения в процессе тимопоэза. Снижение RTE в данном случае может быть связано с активацией Т-клеток и увеличением числа центральных Т-клеток памяти в периферической крови. При РА изменения затрагивают не только RTE, но и число пролиферирующих наивных FoxP3<sup>+</sup>Treg, что предполагает нарушения в образовании Т-регуляторных клеток в тимусе и нуждается в дополнительном подтверждении на большей выборке пациентов.

## Список литературы / References

1. Ao Y.Q., Jiang J.H., Gao J., Wang H.K., Ding J.Y. Recent thymic emigrants as the bridge between thymoma and autoimmune diseases. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*, 2022, Vol. 1877, no. 3, 188730. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188730.
2. Azevedo R.I., Soares M.V., Barata J.T., Tendeiro R., Serra-Caetano A., Victorino R.M., Sousa A.E. IL-7 sustains CD31 expression in human naive CD4<sup>+</sup> T cells and preferentially expands the CD31<sup>+</sup> subset in a PI3K-dependent manner. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 13, pp. 2999-3007.
3. Houston E.G. Jr., Fink P.J. MHC drives TCR repertoire shaping, but not maturation, in recent thymic emigrants. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 11, pp. 7244-7249.
4. James K.D., Cosway E.J., Lucas B., White A.J., Parnell S.M., Carvalho-Gaspar M., Tumanov A.V., Anderson G., Jenkinson W.E. Endothelial cells act as gatekeepers for LTβR-dependent thymocyte emigration. *J. Exp. Med.*, 2018, Vol. 215, no. 12, pp. 2984-2993.
5. James K.D., Cosway E.J., Parnell S.M., White A.J., Jenkinson W.E., Anderson G. Assembling the thymus medulla: Development and function of epithelial cell heterogeneity. *Bioessays*, 2024, Vol. 46, no. 3, e2300165. doi: 10.1002/bies.202300165.
6. Junge S., Kloetener-Gruissem B., Zufferey R., Keisker A., Salgo B., Fauchere J.C., Scherer F., Shalaby T., Grotzer M., Siler U., Seger R., Gungör T. Correlation between recent thymic emigrants and CD31<sup>+</sup> (PECAM-1) CD4<sup>+</sup> T cells in normal individuals during aging and in lymphopenic children. *Eur. J. Immunol.*, 2007, Vol. 37, no. 11, pp. 3270-3280.
7. Kohler S., Thiel A. Life after the thymus: CD31<sup>+</sup> and CD31<sup>-</sup> human naive CD4<sup>+</sup> T-cell subsets. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 4, pp. 769-774.
8. Kolerova A.V., Mikailova D.A., Beimanova M.A., Blinova E.A. Characterization of central and effector CD4<sup>+</sup> memory cells in psoriasis. *Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 4, pp. 969-974. doi: 10.15789/1563-0625-COC-2288.
9. Legoux F.P., Lim J.B., Cauley A.W., Dikiy S., Ertelt J., Mariani T.J., Sparwasser T., Way S.S., Moon J.J. CD4<sup>+</sup> T cell tolerance to tissue-restricted self antigens is mediated by antigen-specific regulatory T cells rather than deletion. *Immunity*, 2015, Vol. 43, no. 5, pp. 896-908.

10. Paiva R.S., Lino A.C., Bergman M.L., Caramalho I., Sousa A.E., Zelenay S., Demengeot J. Recent thymic emigrants are the preferential precursors of regulatory T cells differentiated in the periphery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, Vol. 110, no. 16, pp. 6494-6499.
11. Silva S.L., Albuquerque A.S., Matoso P., Charmeteau-de-Muylder B., Cheynier R., Ligeiro D., Abecasis M., Anjos R., Barata J.T., Victorino R.M., Sousa A.E. IL-7-Induced Proliferation of Human Naive CD4 T-Cells Relies on Continued Thymic Activity. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 20. doi: 10.3389/fimmu.2017.00020. PMC5243809.
12. Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S., Uede T., Shimizu J., Sakaguchi N., Mak T.W., Sakaguchi S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 2, pp. 303-310.
13. Taves M.D., Ashwell J.D. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, Vol. 21, no. 4, pp. 233-243.
14. Thiault N., Darrigues J., Adoue V., Gros M., Binet B., Perals 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.
15. Wildin R.S., Ramsdell F., Peake J., Faravelli F., Casanova J.L., Buist N., Levy-Lahad E., Mazzella M., Goulet O., Perroni L., Bricarelli F.D., Byrne G., McEuen M., Proll S., Appleby M., Brunkow M.E. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat. Genet.*, 2001, Vol. 27, no. 1, pp. 18-20.

---

**Авторы:**

**Абрамова Т.Я.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Боева О.С.** — аспирант лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Ангельская О.А.** — врач-дерматовенеролог ГБУЗ НО «Городская больница № 3», г. Новосибирск, Россия

**Борисевич В.И.** — студент ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

**Аббасова В.С.** — студент ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

**Королев М.А.** — д.м.н., врач-ревматолог, заведующий лабораторией патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Омельченко В.О.** — к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии, научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Authors:**

**Abramova T.Ya.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Boeva O.S.**, Postgraduate Student, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Angelskaya O.A.**, Dermatovenerologist, City Hospital No. 3, Novosibirsk, Russian Federation

**Borisevich V.I.**, Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Abbasova V.S.**, Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Korolev M.A.**, PhD, MD (Medicine), Rheumatologist, Head, Laboratory of Connective Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Omelchenko V.O.**, PhD (Medicine), Rheumatologist, Department of Rheumatology, Researcher, Laboratory of Connective Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Курочкина Ю.Д.** — к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии, научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Рыбакова А.Д.** — младший научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Блинова Е.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Kurochkina Yu.D.**, PhD (Medicine), Rheumatologist, Department of Rheumatology, Researcher, Laboratory of Connective Tissue Pathology,, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Rybakova A.D.**, Junior Researcher, Laboratory of Pharmacological Modeling and Screening of Bioactive Molecules, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Blinova E.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 27.02.2025  
Отправлена на доработку 06.05.2025  
Принята к печати 25.05.2025

---

Received 27.02.2025  
Revision received 06.05.2025  
Accepted 25.05.2025