

ЛИМФОПЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ Т-КЛЕТОК

© 2022 г. Е. В. Сайдакова*

Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН — филиал Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН (“ИЭГМ УрО РАН”), Пермь, 614081 Россия

**E-mail: radimira@list.ru*

Поступила в редакцию 08.12.2021 г.

После доработки 11.01.2022 г.

Принята к публикации 11.01.2022 г.

Хроническая лимфопения, в частности дефицит Т-лимфоцитов, увеличивает риск смерти от онкологических, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний; служит фактором риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода инфекционных болезней, таких как COVID-19. Регенерация Т-лимфоцитов представляет собой сложный многоуровневый процесс, многие вопросы которого пока остаются без ответа. В обзоре рассмотрены два основных пути увеличения численности Т-клеток при лимфопении: продукция в тимусе и гомеостатическая пролиферация на периферии. Суммированы данные литературы о сигналах, регулирующих работу каждого из путей. Проанализирован их вклад в количественное и качественное восстановление пула иммунных клеток. Рассмотрены особенности регенерации Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺.

Ключевые слова: лимфопения, регенерация, Т-лимфоциты, тимус, гомеостатическая пролиферация

DOI: 10.31857/S0041377122020055

Дефицит Т-лимфоцитов — лимфопения — развивается под действием различных факторов: инфекций вирусной и бактериальной природы, генетических и аутоиммунных заболеваний, доброкачественных и злокачественных опухолей, травм и оперативных вмешательств, лекарственных препаратов и ионизирующей радиации (Вагутин, Ещенко, 2016). Хотя кратковременная лимфопения не представляет опасности для здоровья, приняв хроническую форму, это состояние увеличивает риск смерти от различных причин, в том числе онкологических, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний (Warny et al., 2020). Примечательно, что у пациентов, госпитализированных с COVID-19, лимфопения также является надежным прогностическим маркером тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания (Lee et al., 2021; Zaboli et al., 2021).

Регенерация Т-лимфоцитов обеспечивается работой сразу двух механизмов (Maskall et al., 1997b). Первый — созревание костномозговых клеток-предшественников в тимусе. Второй — независимое от тимуса деление зрелых Т-лимфоцитов на периферии (так называемая гомеостатическая пролиферация). Два пути регенерации Т-клеток работают одновременно,

но их вклад в восстановление иммунной системы различен. В обзоре рассмотрены сигналы, регулирующие работу двух путей регенерации Т-лимфоцитов; вопросы количественного и качественного восстановления пула Т-клеток; особенности восполнения дефицита Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺.

ПУСКОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ Т-КЛЕТОК ПРИ ЛИМФОПЕНИИ

Вилочковая железа является относительно автономной структурой и слабо реагирует на потребность организма в Т-лимфоцитах (Berzins et al., 1998). В течение суток тимус производит количество наивных Т-клеток, равное приблизительно 1% имеющихся в нем тимоцитов (Scollay et al., 1980). Экспериментально установлено, что присутствие в организме дополнительных тимусов, пересаженных от сингенных животных, не влияет на продуктивную функцию или размер собственной вилочковой железы реципиента (Metcalf, 1963; Berzins et al., 1998). Все приживленные тимусы работают автономно, а количество зрелых Т-лимфоцитов на периферии не скачивается на продукции наивных Т-клеток.

В свою очередь, гомеостатическая пролиферация Т-лимфоцитов запускается не сама по себе. Доля делющихся во вторичных лимфоидных органах Т-клеток непременно увеличивается на фоне снижения их абсолютного количества (Ge et al., 2002; Williams et al., 2007; Митин и др., 2013). При этом сигналы, запус-

Принятые сокращения: ИЛ — интерлейкин; ТКР — Т-клеточный рецептор; CFSE — 5(6)-карбоксифлуоресцеиндиацетат-п-сукцинимидиловый эфир, IFN γ — интерферон гамма; МНС — главный комплекс гистосовместимости; TREC — эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора.

кающие гомеостатическое деление Т-лимфоцитов, не до конца изучены.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что для запуска процесса гомеостатической пролиферации клеткам необходимы сигналы, поступающие через разные каналы, в том числе Т-клеточный рецептор (ТКР), рецепторы цитокинов и рецепторы костимулирующих молекул. Так, гомеостатическое деление наивных Т-лимфоцитов зависит от взаимодействия их ТКР с пептидами, представленными в составе молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) (Kierer, Jameson, 1999). Важную роль в этом процессе играют белки, обеспечивающие селекцию клеток в тимусе (Goldrath, Bevan, 1999; Min et al., 2005; Epouz et al., 2012). Такие пептиды обладают низким родством к ТКР. В норме обеспечиваемая ими субпотимальная стимуляция поддерживает жизнеспособность зрелых периферических Т-клеток. Однако при лимфопении даже эти слабые взаимодействия могут инициировать митоз Т-лимфоцитов. Кроме того, сигналы, запускающие гомеостатическую пролиферацию, могут поступать от комменсальных микроорганизмов. В экспериментах с сублетально облученными Rag1^{-/-} мышами-гнотобионтами было установлено, что отсутствие антигенов нормальной микрофлоры сопровождается снижением интенсивности гомеостатического деления адаптивно перенесенных Т-клеток (Kierer et al., 2005). Примечательно, что, в отличие от наивных Т-лимфоцитов, Т-клетки памяти способны вступать в процесс гомеостатического деления независимо от сигналов, поступающих через ТКР (Geginat et al., 2001, 2003).

Для гомеостатической пролиферации клеток необходимы цитокины с общей γ -цепью, среди которых наибольшим значением для Т-лимфоцитов обладает интерлейкин-7 (ИЛ-7) (Ku et al., 2000; Schluns et al., 2000; Fry, Mackall, 2001; Tan et al., 2001). При лимфопении содержание ИЛ-7 в сыворотке крови увеличивается, что чаще всего связано с дефицитом потребляющих цитокин клеток (Bolotin et al., 1999; Guimond et al., 2009). Высокие концентрации ИЛ-7 снижают порог чувствительности Т-лимфоцитов к активации *in vitro* (Porter et al., 2001). По-видимому, данный феномен способствует пролиферации наивных Т-клеток в ответ на субоптимальную стимуляцию аутологичными пептидами и продуктами комменсальных микроорганизмов. В экспериментах с Rag2^{-/-}-животными было показано, что под действием ИЛ-7 в Т-лимфоцитах увеличивается уровень экспрессии антиапоптотических факторов и растет скорость деградации ингибитора клеточного цикла p27Kip1 (Li et al., 2006). Эти факторы способствуют выживанию присутствующих на периферии Т-клеток. ИЛ-7 имеет настолько выраженное действие на Т-лимфоциты, что его введение сопровождается увеличением численности иммунных клеток даже у мышей без лимфопении (Min et al., 2005). В свою очередь, снижение доступности ИЛ-7 при бло-

кировании альфа-цепи цитокинового рецептора (CD127) ограничивает гомеостатическую пролиферацию Т-клеток при их адаптивном переносе сублетально облученным Rag2^{-/-}-мышам.

В ряде исследований блокирование CD127 не влияло на гомеостатическую пролиферацию адаптивно перенесенных Т-лимфоцитов (Schluns et al., 2000; Min et al., 2003). Это и другие несоответствия результатов экспериментов привели к выводу, что под понятием “гомеостатическая пролиферация” скрываются сразу два процесса, запускающихся в условиях лимфопении: быстрое и медленное деление Т-клеток (Min et al., 2005). Быстрая гомеостатическая пролиферация Т-лимфоцитов, также известная как спонтанная или эндогенная, характерна для глубокой лимфопении. Клетки делятся каждый день; часто по несколько раз в сутки. В свою очередь, медленная гомеостатическая пролиферация Т-лимфоцитов характерна для условий умеренной или физиологической лимфопении. Клетки делятся один раз в течение 2–4 сут или реже. Известные к настоящему времени характеристики каждого из типов гомеостатической пролиферации суммированы в табл. 1 и будут рассмотрены далее.

В запуске гомеостатической пролиферации могут участвовать сигналы, поступающие через костимулирующую молекулу CD28. Большинство исследований свидетельствуют о том, что блокирование взаимодействия CD28 с лигандом снижает интенсивность гомеостатического деления Т-лимфоцитов (Gudmundsdottir, Turka, 2001; Min et al., 2003; Hagen et al., 2004). Вместе с тем, костимулирующие сигналы через CD28 не всегда являются лимитирующим фактором для запуска гомеостатической пролиферации Т-клеток (Prlic et al., 2001). Выявленные различия могут быть связаны с использованием разных моделей лимфопении, в которых большее значение для регенерации Т-клеток имеют быстрая (CD28-зависимая) или медленная (CD28-независимая) гомеостатическая пролиферация.

Таким образом, в условиях Т-лимфопении регенерация иммунной системы включает одновременно два пути: продукцию клеток в тимусе и гомеостатическую пролиферацию лимфоцитов на периферии. Каждый из них регулируется собственным набором сигналов. Следует отметить, что парциальный вклад двух путей может меняться в зависимости от ситуации. При этом увеличение численности Т-клеток посредством того, или иного механизма накладывает свой отпечаток на формируемый пул лимфоцитов.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Тимус играет центральную роль в первоначальном формировании пула Т-лимфоцитов. В 60-х годах прошлого века Жак Миллер (Miller, 1961) пока-

Таблица 1. Основные характеристики быстрой и медленной гомеостатической пролиферации Т-лимфоцитов

Параметр	Быстрая пролиферация (спонтанная/эндогенная) при тяжелой лимфопении	Медленная пролиферация при умеренной/физиологической лимфопении
Интенсивность деления	1 раз за 1 сут или чаще	1 раз за 2–4 сут или реже
Зависимость от цитокинов	–	ИЛ-7
Зависимость от взаимодействия с комплексом пептид/МНС	+	+
Зависимость от собственных или пищевых антигенов	+	+
Зависимость от антигенов комменсальных бактерий	+	?
Аффинность ТКР	Высокая	Умеренная или низкая
Зависимость от костимуляции CD28	+	–
Зависимость от разнообразия ТКР периферических клеток	+	–
Предмет конкуренции	Специфический сайт связывания Свойства делящихся клеток	Растворимый неспецифический стимул
Активационные маркеры	CD25 ^{+/-} CD69 ⁻	CD25 ⁻ CD69 ⁻
Дифференцировка	Эффекторы или клетки памяти (CD44 ^{bright} CD62L ⁻), регуляторные Т-клетки	Клетки наивные или подобные памяти или памяти (CD44 ^{+/-} CD62L ⁺), которые могут вернуть фенотип наивных лимфоцитов
Продукция цитокинов после стимуляции	IFN γ , ИЛ-2	ИЛ-2
Способность к локализации в нелимфоидных тканях	+	–
Склонность к развитию аутоиммунных заболеваний	Увеличивает	Увеличивает

Примечание. ТКР – Т-клеточный рецептор; МНС – молекулы главного комплекса гистосовместимости; IFN γ – интерферон гамма, ИЛ-2 – интерлейкин-2.

зал, что тимэктомия в ранний неонатальный период приводит к развитию глубокой лимфопении и серьезных иммунологических дефектов у взрослых животных. Далее в большой серии экспериментов было продемонстрировано, что тимус обеспечивает микроокружение, необходимое костномозговым клеткам-предшественникам для созревания и селекции клонов, способных к низкоаффинным взаимодействиям с собственными пептидами, презентированными в составе МНС (von Boehmer et al., 1989). Другими словами, в новорожденном организме тимус обеспечивает формирование пула CD45RA-позитивных наивных CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов, экспрессирующих широкий репертуар Т-клеточных рецепторов.

Эксперименты с пересадкой обедненного Т-клетками костного мозга взрослым, летально облученным эутимическим и бестимульным мышам показали, что вилочковая железа участвует в формировании пула Т-лимфоцитов не только в неонатальный период, но и в более зрелом возрасте (Miller, 1962;

Zinkernagel et al., 1980). На основе этих данных было выдвинуто предположение, что возрастная инволюция тимуса может снижать регенеративный потенциал Т-лимфоцитов. Представленная гипотеза была подтверждена клиническими данными: возраст пациентов отрицательно сказывался на способности пула CD4⁺-Т-клеток к восстановлению. Так, у детей после интенсивной химиотерапии и пересадки костного мозга часто увеличивался тимус, что было сопряжено с относительно быстрым приростом количества наивных CD4⁺-Т-клеток (Mackall et al., 1995; Storek et al., 1995; Weinberg et al., 1995). Напротив, у взрослых восстановительный период был замедлен и не сопровождался увеличением размера вилочковой железы (Forman et al., 1982; Mackall et al., 1995; Moreland et al., 1994; Storek et al., 1995).

В свою очередь, способность Т-лимфоцитов к гомеостатической пролиферации не зависит от возраста. Так, большинство приведенных выше публикаций исследуют вопрос регенерации иммунной системы у взрослых особей. Однако перенос наивных

Т-клеток новорожденным мышам с еще несформированным пулом периферических Т-лимфоцитов также приводит к гомеостатической экспансии клеток (Min et al., 2003): в течение 16–18 сут перенесенные лимфоциты делятся 7 и более раз. Интенсивность гомеостатической пролиферации перенесенных клеток снижается по мере естественного наполнения пула периферических Т-клеток тимическими мигрантами (Mackall et al., 1993, 1997b). Поэтому гомеостатическая, индуцированная лимфопенией, пролиферация — это не только ответ на повреждение пула Т-лимфоцитов, но и важный физиологический процесс, протекающий в здоровом организме любого возраста.

Масштаб вовлеченности Т-клеток в гомеостатическое деление соответствует глубине иммунодефицитного состояния (Dummer et al., 2002). В этой работе авторы адоптивно переносили разные количества клеток B6.PL (Thy1.1⁺) сублетально облученным и интактным мышам C57BL/6 (Thy1.2⁺). На седьмой день после переноса было отмечено, что введение Т-лимфоцитов интактным животным не вызывает клеточного деления. Напротив, у облученных мышей адоптивный перенос приводит к интенсивной гомеостатической пролиферации Thy1.1-позитивных CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов. При этом с увеличением размера инокулята доля пролиферирующих клеток Thy1.1⁺ снижалась, уменьшалось количество пройденных лимфоцитами митозов. Через 10 нед. наблюдений абсолютная численность периферических Т-лимфоцитов в крови всех облученных мышей достигала значений, характерных для интактных животных, что свидетельствовало о реконструкции иммунной системы (Dummer et al., 2002). Аналогичные результаты были получены и другими авторами (Min et al., 2004), которые адоптивно переносили Rag2^{-/-}-мышам CD4⁺-Т-клетки, количество которых варьировало от 10⁴ до 10⁷. Через 1–2 мес, оценивая количество этих лимфоцитов в лимфатических узлах и селезенке животных, авторы отметили, что вне зависимости от размера инокулята количество CD4⁺-Т-клеток было сопоставимо с таковым у интактных здоровых мышей (Min et al., 2004). Так как тимус Rag2^{-/-}-животных не производит Т-клеток, увеличение их числа происходит исключительно посредством гомеостатической пролиферации. Было установлено, что делящиеся на периферии зрелые Т-клетки способны увеличить свое количество в 10–800 тысяч раз (Miller, Stutman, 1984; Rocha et al., 1989).

Следует отметить, что гомеостатическая пролиферация не всегда способна полностью восстановить пул Т-лимфоцитов. Так, однократное введение мышам циклофосфана приводит к снижению абсолютного количества Т-клеток в вилочковой железе и селезенке (Гринько и др., 2020). Но, если в тимусе животных численность Т-лимфоцитов восстанавливается уже на 20-е сутки, то в селезенке этот процесс замедлен. Спустя 2 мес. общее количество CD4⁺-

клеток достигает значений, характерных для контрольных животных, однако численность наивной субпопуляции Т-лимфоцитов CD4⁺ остается сниженной. Эти наблюдения поднимают вопрос о том, насколько пул Т-клеток, формируемый под давлением лимфопении, соответствует таковому в нормально функционирующей иммунной системе.

КАЧЕСТВЕННАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ Т-КЛЕТОК

Как было отмечено выше, адоптивный перенос наивных Т-клеток новорожденным мышам, у которых еще не сформирован собственный пул периферических Т-лимфоцитов, сопровождается гомеостатическим делением перенесенных клеток (Min et al., 2003). Пролиферирующие в этих условиях наивные Т-лимфоциты не сохраняют свой фенотип, но приобретают характеристики, свойственные клеткам памяти, а именно: экспрессируют соответствующие поверхностные маркеры (CD44) и обретают способность к продукции интерферона гамма (IFN γ). Конверсия фенотипа и изменение функциональности Т-клеток, претерпевших гомеостатическое деление, были отмечены целым рядом исследователей (Oehen, Brduscha-Riem, 1999; Murali-Krishna, Ahmed, 2000; Masopust et al., 2001; Dummer et al., 2002; Ge et al., 2002; Min et al., 2003). В некоторых работах клетки, конвертировавшие фенотип при гомеостатической пролиферации, даже называют “суррогатными” и отличают от “истинных” — сформированных в ответ на антиген — Т-клеток памяти (Lee et al., 2013; White et al., 2016).

Конверсия фенотипа, в большей мере, характерна для Т-клеток, прошедших через быстрое гомеостатическое деление. В свою очередь, медленная гомеостатическая пролиферация эффективно поддерживает пул иммуноцитов с фенотипом и функциональными характеристиками наивных Т-лимфоцитов (Hazenberget al., 2004; Vains et al., 2009). Так, у взрослых людей до 90% наивных Т-клеток формируются посредством их пролиферации на периферии (den Braber et al., 2012). Вследствие этого с возрастом у людей содержание молекул TREC среди наивных Т-лимфоцитов сокращается на 90–99% (Jamieson et al., 1999; Harris et al., 2005; Kilpatrick et al., 2008). Молекулы TREC (от англ.: T-cell receptor excision circles — эксцизионные кольца ТКР) формируются во время реаранжировки сегментов генов Т-клеточного рецептора в вилочковой железе и служат маркерами тимического происхождения лимфоцитов (Douek et al., 1998). Следует отметить, что доля TREC-позитивных клеток снижается как среди CD31-негативных, так и среди CD31-позитивных наивных CD4⁺-Т-лимфоцитов (Kilpatrick et al., 2008). Можно сделать вывод, что даже так называемые CD31⁺ “тимические мигранты”, которые принято считать выходцами из тимуса, частично продуцируются посредством периферического деления наивных Т-клеток.

Важно, что формирование генов, кодирующих цепи ТКР, происходит исключительно в тимусе. У взрослых вилочковая железа производит ограниченное количество новых, разнообразных по специфичности, наивных Т-клеток. Поэтому регенерация пула Т-лимфоцитов, в основном, происходит за счет деления ограниченного количества присутствующих на периферии клонов (Mackall et al., 1996). Логичным итогом такой пролиферации является постепенное искажение и сужение репертуара антигенраспознающих рецепторов пула Т-лимфоцитов. Было показано, что у взрослых ВИЧ-инфицированных субъектов сужен репертуар ТКР (Connors et al., 1997; Gea-Banacloche et al., 1998), что подтверждает происхождение Т-клеток этих больных из малого количества пролиферирующих на периферии лимфоцитов.

Лимфопения, индуцированная применением моноклональных анти-CDw52 антител для лечения ревматоидного артрита, также приводит к формированию пула Т-клеток, характеризующегося низким разнообразием ТКР (Jendro et al., 1995). Аналогичные результаты были получены при анализе репертуара Т-клеток, формируемых при первоначальной (происходящей за счет экспансии зрелых Т-лимфоцитов донора) регенерации, следующей за трансплантацией костного мозга (Gorski et al., 1994; Masuko et al., 1996; Roux et al., 1996). Интересные данные также представлены в работах, выполненных с использованием животных моделей (Min et al., 2004). Исследователи вводили 10^4 – 10^7 CD4⁺-Т-клеток Rag2^{-/-}-мышам и отмечали, что после регенерации пулы Т-лимфоцитов животных разных групп существенно отличались по разнообразию ТКР. У мышей, которым перенесли 10^7 Т-лимфоцитов, этот показатель был выше, чем у животных, получивших меньшее число клеток. Вместе с тем, абсолютное количество CD4⁺-Т-лимфоцитов было сопоставимым у мышей разных групп. Сужение репертуара ТКР вследствие гомеостатической пролиферации может снижать эффективность иммунного ответа (Fry et al., 2001). В представленном исследовании тимэктомизированным самкам мышей, более 98% Т-клеток которых было удалено введением анти-CD4 и анти-CD8 антител, трансплантировали кожные лоскуты самцов. В норме такие трансплантаты должны отторгаться из-за несовместимости по H-Y антигену. Однако адоптивный перенос 10^6 сингенных Т-лимфоцитов и численная регенерация пула Т-клеток не приводили к функциональной реконструкции иммунной системы мышей: у животных не развивалась реакция отторжения трансплантата вопреки отсутствию лимфопении. Увеличение размера инокулята способствовало более эффективному иммунному ответу, а оптимальный иммунный ответ был достигнут при размере инокулята равном десятой части от общего числа Т-клеток в интактном организме. Представленные данные позволяют прийти к за-

ключению, что в отсутствие тимуса периферическая экспансия может восстановить не только численность Т-лимфоцитов, но и их способность к развитию иммунного ответа на антигены. Вместе с тем, регенерация пула Т-лимфоцитов из состояния глубокой лимфопении в сочетании с отсутствием возможности обогатить репертуар ТКР может приводить к снижению устойчивости организма к патогенам и опухолям, ускорять развитие старческого иммунодефицита (Roux et al., 2000; Козлов, 2014).

Гомеостатическая пролиферация негативно влияет на жизнеспособность Т-клеток. Было отмечено, что у мышей с генетически обусловленной лимфопенией гомеостатическое деление Т-лимфоцитов часто сопровождается их гибелью, что препятствует накоплению клеток и восстановлению иммунной системы (Goldrath et al., 2000). Математическая модель, созданная на основе экспериментов, подтвердила, что вызванное лимфопенией деление Т-лимфоцитов сопровождается активной гибелью этих клеток (Min et al., 2004). Исследователи рассудили, что если всего 1% адоптивно перенесенных Т-клеток совершит 7 митозов, то количество поделившихся лимфоцитов увеличится в 128 раз и существенно сузит репертуар присутствующих в организме клонов. Вместе с тем, пул Т-клеток, формируемый в этих условиях, обычно характеризуется относительно широким разнообразием ТКР. Следовательно, наполняющие его клетки не могут быть потомками малого числа лимфоцитов. Так как регенерация приводит к формированию ограниченного по размеру пула Т-клеток, исследователи считают, что в процессе гомеостатического деления происходит активная гибель Т-лимфоцитов. Действительно, по сравнению с клетками, не принимавшими участие в процессе гомеостатической пролиферации, регенерирующие Т-лимфоциты более склонны к активационно-индуцированному апоптозу (Fry et al., 2001). Следует принять во внимание и то, что интенсивное деление Т-лимфоцитов приводит к уменьшению длины теломер и снижению “запаса” пролиферативной способности клеток. Этот феномен, известный как репликативное старение, был выявлен и у CD4-позитивных, и у CD8-позитивных Т-лимфоцитов, пролиферирующих в условиях лимфопении (Weng, 2008).

Еще один значимый эффект регенерации Т-клеток посредством гомеостатической пролиферации — увеличение вероятности развития аутоиммунных заболеваний. Так как взаимодействие с собственными пептидами является одним из важных этапов запуска гомеостатической пролиферации Т-лимфоцитов, в процесс деления чаще вступают клоны, несущие ТКР с более высокой аффинностью к собственным пептидам. Сужая репертуар ТКР и провоцируя увеличение количества аутореактивных клонов, гомеостатическая пролиферация, индуцированная лимфопенией, постепенно создает благоприятные условия для развития аутоиммунных заболеваний, таких

как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, диабет I типа и др. (Schulze-Koops, 2004; Datta, Sarvetnick, 2009). Эти эффекты были неоднократно отмечены в клинической практике при применении облучения, химиотерапии и иммуносупрессивной терапии (King et al., 2004; Marleau, Sarvetnick, 2005; Vaccala, Theofilopoulos, 2005; Khoruts, Fraser, 2005; Krupica et al., 2006).

Таким образом, тимусзависимый механизм регенерации Т-лимфоцитов обеспечивает полноценное восстановление иммунной системы, благодаря формированию новых Т-клеток разнообразной специфичности. Однако этот путь имеет приоритетное значение лишь в ранний период жизни, а с возрастом его вклад в регенерацию иммунной системы снижается. В свою очередь, гомеостатическая пролиферация поддерживает многочисленный и разнообразный по специфичности ТКР пул Т-лимфоцитов на протяжении всей жизни организма. Вместе с тем, эффективность регенерации иммунной системы посредством гомеостатического деления в значительной мере зависит от состояния и разнообразия сохранившихся на периферии Т-клеток. После глубокой лимфопении гомеостатическая пролиферация формирует пул Т-лимфоцитов с узким репертуаром ТКР, высокой склонностью к ответу на аутоантигены и низкой жизнеспособностью. В связи с этим гомеостатическую пролиферацию иногда рассматривают в качестве негативного феномена (Vaccala, Theofilopoulos, 2005; Козлов, 2006).

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ CD4- И CD8-ПОЗИТИВНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Примечательно, что в большинстве случаев лимфопения является следствием недостатка численности CD4⁺-Т-клеток, а избирательный дефицит CD8⁺-Т-лимфоцитов встречается редко (Societies, 1999). Так, у онкологических больных химиотерапия приводит к кратковременному уменьшению числа CD8⁺-Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллеров, но к долговременному дефициту CD4⁺-Т-лимфоцитов, число которых не восстанавливается до исходного уровня даже спустя год после завершения лечения (Maskall et al., 1997a). После трансплантации костного мозга (стволовых кроветворных клеток) численность Т-лимфоцитов CD8⁺ также восстанавливается значительно быстрее, чем количество CD4⁺-Т-клеток (Atkinson et al., 1982; Forman et al., 1982; Favrot et al., 1983; Guillaume et al., 1998).

В экспериментах с сублетально облученными мышами было показано, что через 4 сут после введения Т-клеток лимфоциты активно пролиферируют в лимфатических узлах и селезенке (Митин и др., 2014). При этом доля делящихся CD8⁺-Т-лимфоцитов в два раза превосходит соответствующие значения CD4⁺-Т-клеток. Математическое моделирова-

ние процесса регенерации Т-лимфоцитов после химиотерапии также показало, что средняя скорость прироста числа CD8⁺-Т-клеток (0.085 ± 0.035 кл./сут) в 3.1 раза выше соответствующих значений CD4⁺-Т-лимфоцитов (0.027 ± 0.007 кл.к/сут) (Maskall et al., 1997a). Среднее время удвоения количества клеток при регенерации в той же работе составила 12.6 и 28.2 дня для CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов соответственно. Наиболее быстрый прирост количества наблюдали для Т-лимфоцитов CD8⁺CD57⁺ и CD8⁺CD28⁻. В свою очередь, численность CD28⁺- и CD45RA⁺CD8⁺-Т-клеток увеличивалась соизмеримо с приростом числа CD4⁺-Т-лимфоцитов. Примечательно, что в отличие от Т-клеток CD4⁺ и их наивной субпопуляции, регенерация которых негативно коррелировала с возрастом пациентов, прирост CD8⁺-Т-клеток и наивных CD8⁺-Т-лимфоцитов не был связан ни с возрастом больных, ни с размерами их вилочковых желез. Эти данные позволяют сделать вывод, что регенерация CD4⁺-Т-лимфоцитов при лимфопении в значительной мере зависит от тимуса. В свою очередь, CD8⁺-Т-лимфоциты, особенно их высокодифференцированные субпопуляции, активно делятся на периферии, чем восполняют утраченные клетки.

Описанные выше особенности гомеостатической пролиферации могут иметь серьезные последствия. Так, субпопуляции Т-лимфоцитов CD8⁺CD28⁻ и CD8⁺CD57⁺ характеризуются измененной функциональностью, низкой жизнеспособностью и нарушенной пролиферативной активностью после стимуляции через ТКР (Lum et al., 1982; Damle, Engleman, 1983; Autran et al., 1991). Более того, узкий репертуар антигенраспознающих рецепторов, свойственный CD8⁺CD28⁻ и CD8⁺CD57⁺-Т-клеткам (Gorochov et al., 1994; Posnett et al., 1994), может ограничивать их функциональность в качестве эффекторов. В совокупности эти факторы снижают способность организма противостоять онкологическим заболеваниям и уменьшают эффективность основанной на стимуляции иммунитета противораковой терапии.

Различия в регенерации CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток в условиях лимфопении могут быть связаны с характеристиками жизнеспособности отдельных субпопуляций лимфоцитов. Было установлено, что у мышей продолжительность жизни наивных CD4⁺-Т-клеток значительно меньше, чем наивных CD8⁺-Т-лимфоцитов (den Braber et al., 2012). Гибель Т-клеток в процессе гомеостатической пролиферации также повышена среди CD4⁺-Т-лимфоцитов по сравнению с CD8⁺-Т-клетками (Fortner et al., 2010). Поддержание жизнеспособности Т-клеток — это активный процесс (Raff, 1992). Лимфоциты получают сигналы для выживания, взаимодействуя с клетками, экспрессирующими МНС I или II класса (Brocker, 1997; Kirberg et al., 1997; Tanchot et al., 1997). В отсутствие этих взаимо-

действий, зрелые CD4-позитивные и CD8-позитивные Т-клетки не способны сохраняться в циркуляции более нескольких недель. При этом скорость исчезновения CD4⁺-Т-клеток выше таковой у CD8⁺-Т-лимфоцитов (Nešić, Vukmanović, 1998). Следует отметить, что условия для получения сигналов на выживание отличны для Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ (Kieper et al., 2004). Так, CD4⁺-Т-лимфоцитам необходим прямой тесный контакт с дендритными клетками во вторичных лимфоидных органах (Brocker, 1997), а CD8⁺-Т-клеткам достаточно контакта с любыми клетками даже вне лимфоидных тканей (Dai, Lakkis, 2001).

Не только жизнеспособность, но и гомеостатическая пролиферация Т-лимфоцитов зависит от их взаимодействия с пептидами, представленными в составе МНС (Mackall et al., 1996). Деление CD8⁺-Т-лимфоцитов может запуститься при контакте с любыми МНС I класса внутри и вне лимфоидных органов, а индукция гомеостатического деления CD4⁺-Т-клеток возможна только при участии МНС II класса на антигенпрезентирующих клетках, располагающихся в Т-зависимых зонах вторичных лимфоидных органов (Dai, Lakkis, 2001). По-видимому, этим можно объяснить тот факт, что CD8⁺-Т-клетки вступают в гомеостатическое деление раньше, чем CD4⁺-Т-лимфоциты и делятся более интенсивно (Jameson, 2002).

Следует отметить, что субпопуляции CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов занимают схожие ниши, и, следовательно, конкурируют при регенерации (Fregitas, Rocha, 2000; Dummer et al., 2001). При этом избирательный дефицит Т-клеток CD4⁺ компенсируется пролиферацией обеих субпопуляций, а дефицит Т-лимфоцитов CD8⁺ — преимущественно CD8⁺-Т-клетками (Cosgrove et al., 1991; Rahemtulla et al., 1991; Ge et al., 2001). Внесение в лимфопеничное животное CFSE-меченых Т-лимфоцитов совместно с большим количеством немеченых CD4⁺-Т-клеток приводит к снижению интенсивности гомеостатической пролиферации CD4⁺CFSE⁺, но не CD8⁺CFSE⁺-Т-клеток (Ernst et al., 1999). В свою очередь, такая же ситуация, но с избытком Т-лимфоцитов CD8⁺ приводит к подавлению гомеостатического деления всех CFSE⁺-Т-клеток. По-видимому, в условиях лимфопении CD8⁺-Т-лимфоциты имеют конкурентное преимущество над CD4⁺-Т-клетками.

Таким образом, Т-лимфоциты CD4⁺ и CD8⁺ располагаются в пределах одной ниши иммунной системы. Вместе с тем, эти клетки имеют особенности, оказывающие значительное влияние на их регенерацию в условиях лимфопении. Так, CD4⁺-Т-лимфоциты по сравнению с CD8⁺-Т-клетками имеют более жесткие требования для получения сигналов, способствующих выживанию и запускающих пролиферацию; характеризуются меньшей жизнеспособностью

в покое и активированном состоянии; не могут столь же продуктивно делиться и увеличивать свою численность за счет гомеостатической пролиферации. Эти особенности делают Т-лимфоциты CD4⁺ менее конкурентоспособными, чем CD8⁺-Т-клетки, что, по-видимому, определяет широкую распространенность избирательного дефицита CD4-позитивных, но не CD8-позитивных Т-клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сделать следующее заключение. Для полноценной регенерации Т-лимфоцитов при лимфопении необходимо участие двух механизмов: продукции клеток в тимусе и их гомеостатической пролиферации. Парциальный вклад каждого механизма в восстановление иммунной системы зависит от многих факторов и может существенно отличаться. В тимусе создаются долгоживущие наивные Т-клетки с широким репертуаром антигенраспознающих рецепторов, но, претерпевая инволюцию, этот первичный лимфоидный орган снижает свою продуктивную функцию. Напротив, гомеостатическая пролиферация вне зависимости от возраста организма преумножает имеющиеся на периферии Т-лимфоциты, но может сокращать их разнообразие и снижать жизнеспособность.

Несмотря на многочисленные исследования, процесс регенерации Т-клеток при лимфопении таит в себе много неразрешенных вопросов. Во-первых, существует ли возможность восстановления функциональной активности тимуса у людей старшего возраста? Хотя было показано, что возрастную инволюцию вилочковой железы можно регулировать применением фактора роста кератиноцитов и ряда интерлейкинов (ИЛ-7, ИЛ-12 и ИЛ-15), депривацией стероидных половых гормонов и увеличением уровня экспрессии транскрипционного фактора Foxn1 на эпителиальных клетках (Holland, van den Brink, 2009; Bredenkamp et al., 2014), действенные подходы к восстановлению продуктивной функции железы не разработаны. Во-вторых, какова биологическая роль феномена конверсии фенотипа Т-клеток? Какие молекулярные механизмы запускают дифференцировку наивных Т-лимфоцитов во время гомеостатической пролиферации? Какую роль играют суррогатные Т-клетки памяти и формирующиеся в процессе гомеостатического деления регуляторные Т-лимфоциты в поддержании иммунного гомеостаза организма? В-третьих, существует ли возможность избежать негативных эффектов гомеостатической пролиферации при регенерации иммунной системы из состояния глубокой лимфопении? Какие подходы позволят повысить жизнеспособность делящихся Т-клеток и тем самым увеличить эффективность восстановления иммунной системы? Решение поставленных вопросов откроет новые возможности для поддержания иммунной системы у лиц с лимфо-

пенией различного генеза и позволит перейти к разработке терапевтических подходов, снижающих риск заболеваемости и смертности, а также увеличивающих продолжительность и качество жизни людей.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания «Роль метаболизма CD4⁺-Т-клеток памяти в нарушении регенерации иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии», номер государственной регистрации темы: 121112500044-9.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В работе не участвовали животные или люди в качестве экспериментальных объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Сайдакова Е.В. является единственным автором статьи и не имеет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ватутин Н.Т., Ещенко Е.В.* 2016. Лимфопения: основные причины развития. Архивъ внутренней медицины. Т. 6. С. 22. (*Vatutin N.T., Yeshchenko Y.V.* 2016. Lymphopenia: the main causes. The Russian Archives of Internal Medicine. V. 6 P. 22.)
- Гринько Е.К., Донецкова А.Д., Мухина Е.А., Андреева О.С., Шарова Н.И., Комогорова В.В., Литвина М.М., Марзанова С.Н., Митин А.Н.* 2020. Динамика восстановления Т-лимфоцитов после индукции лимфопении циклофосфаном. Иммунология. Т. 41. С. 285. (*Grinko E.K., Donetskova A.D., Mukhina E.A., Andreeva O.S., Sharova N.I., Komogorova V.V., Litvina M.M., Marzanova S.N., Mitin A.N.* 2020. Dynamics of T-lymphocytes regeneration after lymphopenia induction by cyclophosphane. Immunology. V.41. P. 285.)
- Козлов В.А.* 2006. Гомеостатическая пролиферация лимфоцитов в аспекте иммунопатогенеза различных заболеваний. Иммунология. Т. 27. С. 378. (*Kozlov V.A.* 2006. Homeostatic lymphocyte proliferation in immunopathogenesis aspect of different diseases. Immunology. V. 27. P. 378.)
- Козлов В.А.* 2014. Гомеостатическая пролиферация как основа неизбежного формирования тотального иммунодефицита. Медицинская иммунология. Т. 16. С. 403. (*Kozlov V.A.* 2014. Homeostatic proliferation as a basis for the inevitable formation of total immunodeficiency. Med. Immunol. (Russia). V. 16. P. 403.)
- Митин А.Н., Литвина М.М., Комогорова В.В., Шарова Н.И., Ярилин А.А.* 2013. Вклад гомеостатической пролиферации и связанных с ней процессов в восстановление популяции периферических Т-клеток в условиях лимфопении, индуцированной облучением. Иммунология. Т. 34. С. 242. (*Mitin A.N., Litvina M.M., Komogorova V.V., Sharova N.I., Yarilin A.A.* 2013. Contribution of homeostatic proliferation and related processes to restoration of peripheral T cell population in irradiation induced lymphopenia. Immunology. V. 34. P. 242.)
- Митин А.Н., Литвина М.М., Комогорова В.В., Шевелев С.В., Шарова Н.И., Ярилин А.А.* 2014. Конверсия фенотипа наивных Т-клеток в Т-клетки памяти при адоптивном переносе сублетально облученным мышам. Иммунология. Т. 35. С. 225. (*Mitin A.N., Litvina M.M., Komogorova V.V., Shevelev S.V., Sharova N.I., Yarilin A.A.* 2014. Phenotypic conversion of naive T-cells in central memory T-cells after adoptive transfer to sublethally irradiated mice. Immunology. V. 35. P. 225.)
- Atkinson K., Hansen J.A., Storb R., Goehle S., Goldstein G., Thomas E.D.* 1982. T-cell subpopulations identified by monoclonal antibodies after human marrow transplantation. I. Helper-inducer and cytotoxic-suppressor subsets. Blood. V. 59. P. 1292.
- Autran B., Leblond V., Sadat-Sowti B., Lefranc E., Got P., Sutton L., Binet J.L., Debre P.* 1991. A soluble factor released by CD8⁺CD57⁺ lymphocytes from bone marrow transplanted patients inhibits cell-mediated cytotoxicity. Blood. V. 77. P. 2237.
- Baccala R., Theofilopoulos A.N.* 2005. The new paradigm of T-cell homeostatic proliferation-induced autoimmunity. Trends Immunol. V. 26. P. 5.
- Bains I., Antia R., Callard R., Yates A.J.* 2009. Quantifying the development of the peripheral naive CD4⁺ T-cell pool in humans. Blood. V. 113. P. 5480.
- Berzins S.P., Boyd R.L., Miller J.F.* 1998. The role of the thymus and recent thymic migrants in the maintenance of the adult peripheral lymphocyte pool. J. Exp. Med. V. 187. P. 1839.
- Bolotin E., Annett G., Parkman R., Weinberg K.* 1999. Serum levels of IL-7 in bone marrow transplant recipients: relationship to clinical characteristics and lymphocyte count. Bone Marrow Transplantation. V. 23. P. 783.
- Bredenkamp N., Nowell C.S., Blackburn C.C.* 2014. Regeneration of the aged thymus by a single transcription factor. Development. V. 141. P. 1627.
- Brocker T.* 1997. Survival of mature CD4 T lymphocytes is dependent on major histocompatibility complex class II-expressing dendritic cells. J. Exp. Med. V. 186. P. 1223.
- Connors M., Kovacs J.A., Krevat S., Gea-Banacloche J.C., Sneller M.C., Flanigan M., Metcalf J.A., Walker R.E., Falloon J., Baseler M., Feuerstein I., Masur H., Lane H.C.* 1997. HIV infection induces changes in CD4⁺ T-cell phenotype and depletions within the CD4⁺ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. Nature Medicine. V. 3. P. 533.
- Cosgrove D., Gray D., Dierich A., Kaufman J., Lemeur M., Benoist C., Mathis D.* 1991. Mice lacking MHC class II molecules. Cell. V. 66. P. 1051.
- Dai Z., Lakkis F.G.* 2001. Cutting edge: Secondary lymphoid organs are essential for maintaining the CD4, but not CD8, naive T cell pool. J. Immunol. V. 167. P. 6711.
- Damle N.K., Engleman E.G.* 1983. Immunoregulatory T cell circuits in man. Alloantigen-primed inducer T cells activate alloantigen-specific suppressor T cells in the absence of the initial antigenic stimulus. J. Exp. Med. V. 158. P. 159.
- Datta S., Sarvetnick N.* 2009. Lymphocyte proliferation in immune-mediated diseases. Trends Immunol. V. 30. P. 430.
- den Braber I., Mugwagwa T., Vrisekoop N., Westera L., Mogling R., de Boer A.B., Willems N., Schrijver E.H., Spierenburg G., Gaiser K., Mul E., Otto S.A., Ruiter A.F., Ackermans M.T.,*

- Miedema F., Borghans J.A., de Boer R.J., Tesselaar K. 2012. Maintenance of peripheral naive T cells is sustained by thymus output in mice but not humans. *Immunity*. V. 36. P. 288.
- Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H., Gage E.A., Massey J.M., Haynes B.F., Polis M.A., Haase A.T., Feinberg M.B., Sullivan J.L., Jamieson B.D., Zack J.A., Picker L.J., Koup R.A. 1998. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*. V. 396. P. 690.
- Dummer W., Ernst B., LeRoy E., Lee D., Surh C. 2001. Autologous regulation of naive T cell homeostasis within the T cell compartment. *J. Immunol.* V. 166. P. 2460.
- Dummer W., Niethammer A.G., Baccala R., Lawson B.R., Wagner N., Reisfeld R.A., Theofilopoulos A.N. 2002. T cell homeostatic proliferation elicits effective antitumor autoimmunity. *J. Clinical Invest.* V. 110. P. 185.
- Enouz S., Carrie L., Merkler D., Bevan M.J., Zehn D. 2012. Autoreactive T cells bypass negative selection and respond to self-antigen stimulation during infection. *J. Exper. Med.* V. 209. P. 1769.
- Ernst B., Lee D.S., Chang J.M., Sprent J., Surh C.D. 1999. The peptide ligands mediating positive selection in the thymus control T cell survival and homeostatic proliferation in the periphery. *Immunity*. V. 11. P. 173.
- Favrot M., Janossy G., Tidman N., Blacklock H., Lopez E., Bofill M., Lampert I., Morgenstein G., Powles R., Prentice H.G., et al. 1983. T cell regeneration after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin. Exp. Immunol.* V. 54. P. 59.
- Forman S.J., Nocker P., Gallagher M., Zaia J., Wright C., Bolen J., Mills B., Hecht T. 1982. Pattern of T cell reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation for acute hematological malignancy. *Transplantation*. V. 34. P. 96.
- Fortner K.A., Bouillet P., Strasser A., Budd R.C. 2010. Apoptosis regulators Fas and Bim synergistically control T-lymphocyte homeostatic proliferation. *Eur. J. Immunol.* V. 40. P. 3043.
- Freitas A.A., Rocha B. 2000. Population biology of lymphocytes: the flight for survival. *Ann. Rev. Immunol.* V. 18. P. 83.
- Fry T.J., Christensen B.L., Komschlies K.L., Gress R.E., Mackall C.L. 2001. Interleukin-7 restores immunity in athymic T-cell-depleted hosts. *Blood*. V. 97. P. 1525.
- Fry T.J., Mackall C.L. 2001. Interleukin-7: master regulator of peripheral T-cell homeostasis? *Trends Immunol.* V. 22. P. 564.
- Ge Q., Hu H., Eisen H.N., Chen J. 2002. Different contributions of thymopoiesis and homeostasis-driven proliferation to the reconstitution of naive and memory T cell compartments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 99. P. 2989.
- Ge Q., Rao V.P., Cho B.K., Eisen H.N., Chen J. 2001. Dependence of lymphopenia-induced T cell proliferation on the abundance of peptide/MHC epitopes and strength of their interaction with T cell receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 98. P. 1728.
- Gea-Banacloche J.C., Weiskopf E.E., Hallahan C., Lopez Bernaldo de Quiros J.C., Flanigan M., Micán J.M., Falloon J., Baseler M., Stevens R., Lane H.C., Connors M. 1998. Progression of human immunodeficiency virus disease is associated with increasing disruptions within the CD4+ T cell receptor repertoire. *J. Infect. Diseases*. V. 177. P. 579.
- Geginat J., Lanzavecchia A., Sallusto F. 2003. Proliferation and differentiation potential of human CD8+ memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines. *Blood*. V. 101. P. 4260.
- Geginat J., Sallusto F., Lanzavecchia A. 2001. Cytokine-driven proliferation and differentiation of human naive, central memory, and effector memory CD4(+) T cells. *J. Exper. Med.* V. 194. P. 1711.
- Goldrath A.W., Bevan M.J. 1999. Low-affinity ligands for the TCR drive proliferation of mature CD8+ T cells in lymphopenic hosts. *Immunity*. V. 11. P. 183.
- Goldrath A.W., Bogatzki L.Y., Bevan M.J. 2000. Naive T cells transiently acquire a memory-like phenotype during homeostasis-driven proliferation. *J. Exper. Med.* V. 192. P. 557.
- Gorochov G., Debre P., Leblond V., Sadat-Sowti B., Sigaux F., Autran B. 1994. Oligoclonal expansion of CD8+ CD57+ T cells with restricted T-cell receptor beta chain variability after bone marrow transplantation. *Blood*. V. 83. P. 587.
- Gorski J., Yassai M., Zhu X., Kissella B., Kissella B., Keever C., Flomenberg N. 1994. Circulating T cell repertoire complexity in normal individuals and bone marrow recipients analyzed by CDR3 size spectratyping. Correlation with immune status. *J. Immunol.* V. 152. P. 5109.
- Gudmundsdottir H., Turka L.A. 2001. A closer look at homeostatic proliferation of CD4+ T cells: costimulatory requirements and role in memory formation. *J. Immunol.* V. 167. P. 3699.
- Guillaume T., Rubinstein D.B., Symann M. 1998. Immune reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. V. 92. P. 1471.
- Guimond M., Veenstra R.G., Grindler D.J., Zhang H., Cui Y., Murphy R.D., Kim S.Y., Na R., Hennighausen L., Kurtulus S., Erman B., Matzinger P., Merchant M.S., Mackall C.L. 2009. Interleukin 7 signaling in dendritic cells regulates the homeostatic proliferation and niche size of CD4+ T cells. *Nature Immunol.* V. 10. P. 149.
- Hagen K.A., Moses C.T., Drasler E.F., Podetz-Pedersen K.M., Jameson S.C., Khoruts A. 2004. A role for CD28 in lymphopenia-induced proliferation of CD4 T cells. *J. Immunol.* V. 173. P. 3909.
- Harris J.M., Hazenberg M.D., Poulin J.F., Higuera-Alhino D., Schmidt D., Gotway M., McCune J.M. 2005. Multiparameter evaluation of human thymic function: Interpretations and caveats. *Clinical Immunol.* V. 115. P. 138.
- Hazenberg M.D., Otto S.A., van Rossum A.M., Scherpbier H.J., de Groot R., Kuijpers T.W., Lange J.M., Hamann D., de Boer R.J., Borghans J.A., Miedema F. 2004. Establishment of the CD4+ T-cell pool in healthy children and untreated children infected with HIV-1. *Blood*. V. 104. P. 3513.
- Holland A.M., van den Brink M.R. 2009. Rejuvenation of the aging T cell compartment. *Curr. Opin. Immunol.* V. 21. P. 454.
- Jameson S.C. 2002. Maintaining the norm: T-cell homeostasis. *Nature Reviews Immunol.* V. 2. P. 547.
- Jamieson B.D., Douek D.C., Killian S., Hultin L.E., Scripture-Adams D.D., Giorgi J.V., Marelli D., Koup R.A., Zack J.A. 1999. Generation of functional thymocytes in the human adult. *Immunity*. V. 10. P. 569.
- Jendro M.C., Ganten T., Matteson E.L., Weyand C.M., Goronzy J.J. 1995. Emergence of oligoclonal T cell populations following therapeutic T cell depletion in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatol.* V. 38. P. 1242.

- Khoruts A., Fraser J.M.* 2005. A causal link between lymphopenia and autoimmunity. *Immunol. Letters*. V. 98. P. 23.
- Kieper W.C., Burghardt J.T., Surh C.D.* 2004. A role for TCR affinity in regulating naive T cell homeostasis. *J. Immunol*. V. 172. P. 40.
- Kieper W.C., Jameson S.C.* 1999. Homeostatic expansion and phenotypic conversion of naive T cells in response to self peptide/MHC ligands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 96. P. 13306.
- Kieper W.C., Troy A., Burghardt J.T., Ramsey C., Lee J.Y., Jiang H.Q., Dummer W., Shen H., Cebra J.J., Surh C.D.* 2005. Recent immune status determines the source of antigens that drive homeostatic T cell expansion. *J. Immunol*. V. 174. P. 3158.
- Kilpatrick R.D., Rickabaugh T., Hultin L.E., Hultin P., Hausner M.A., Detels R., Phair J., Jamieson B.D.* 2008. Homeostasis of the naive CD4+ T cell compartment during aging. *J. Immunol*. V. 180. P. 1499.
- King C., Ilic A., Koelsch K., Sarvetnick N.* 2004. Homeostatic expansion of T Cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell*. V. 117. P. 265.
- Kirberg J., Berns A., von Boehmer H.* 1997. Peripheral T cell survival requires continual ligation of the T cell receptor to major histocompatibility complex-encoded molecules. *J. Exp. Med*. V. 186. P. 1269.
- Krupica T., Jr., Fry T.J., Mackall C.L.* 2006. Autoimmunity during lymphopenia: a two-hit model. *Clinical Immunol*. V. 120. P. 121.
- Ku C.C., Murakami M., Sakamoto A., Kappler J., Marrack P.* 2000. Control of homeostasis of CD8+ memory T cells by opposing cytokines. *Science*. V. 288. P. 675.
- Lee J., Park S.S., Kim T.Y., Lee D.G., Kim D.W.* 2021. Lymphopenia as a Biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: A nationwide cohort study. *Cancers (Basel)*. V. 13. P. 471
- Lee J.Y., Hamilton S.E., Akue A.D., Hogquist K.A., Jameson S.C.* 2013. Virtual memory CD8 T cells display unique functional properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 110. P. 13498.
- Li W.Q., Jiang Q., Aleem E., Kaldis P., Khaled A.R., Durum S.K.* 2006. IL-7 promotes T cell proliferation through destabilization of p27Kip1. *J. Exp. Med*. V. 203. P. 573.
- Lum L.G., Orcutt-Thordarson N., Seigneuret M.C., Hansen J.A.* 1982. *In vitro* regulation of immunoglobulin synthesis by T-cell subpopulations defined by a new human T-cell antigen (9.3). *Cell. Immunol*. V. 72. P. 122.
- Mackall C.L., Bare C.V., Granger L.A., Sharrow S.O., Titus J.A., Gress R.E.* 1996. Thymic-independent T cell regeneration occurs via antigen-driven expansion of peripheral T cells resulting in a repertoire that is limited in diversity and prone to skewing. *J. Immunol*. V. 156. P. 4609.
- Mackall C.L., Fleisher T.A., Brown M.R., Andrich M.P., Chen C.C., Feuerstein I.M., Horowitz M.E., Magrath I.T., Shad A.T., Steinberg S.M. et al.* 1995. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *New England J. Med*. V. 332. P. 143.
- Mackall C.L., Fleisher T.A., Brown M.R., Andrich M.P., Chen C.C., Feuerstein I.M., Magrath I.T., Wexler L.H., Dimitrov D.S., Gress R.E.* 1997a. Distinctions between CD8+ and CD4+ T-cell regenerative pathways result in prolonged T-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. *Blood*. V. 89. P. 3700.
- Mackall C.L., Granger L., Sheard M.A., Cepeda R., Gress R.E.* 1993. T-cell regeneration after bone marrow transplantation: differential CD45 isoform expression on thymic-derived versus thymic-independent progeny. *Blood*. V. 82. P. 2585.
- Mackall C.L., Hakim F.T., Gress R.E.* 1997b. Restoration of T-cell homeostasis after T-cell depletion. *Seminars Immunol*. V. 9. P. 339.
- Marleau A.M., Sarvetnick N.* 2005. T cell homeostasis in tolerance and immunity. *J. Leuk. Biol*. V. 78. P. 575.
- Masopust D., Vezys V., Marzo A.L., Lefrancois L.* 2001. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science*. V. 291. P. 2413.
- Masuko K., Kato S., Hagihara M., Tsuchida F., Takemoto Y., Izawa K., Kato T., Yamamori S., Mizushima Y., Nishioka K., Tsuji K., Yamamoto K.* 1996. Stable clonal expansion of T cells induced by bone marrow transplantation. *Blood*. V. 87. P. 789.
- Metcalf D.* 1963. The autonomous behaviour of normal thymus grafts. *Australian J. Exper. Biol. Med. Sci*. V. 41. P. 437.
- Miller J.F.* 1961. Immunological function of the thymus. *Lancet*. V. 2. P. 748.
- Miller J.F.A.P.* 1962. Immunological significance of the thymus of the adult mouse. *Nature*. V. 195. P. 1318.
- Miller R.A., Stutman O.* 1984. T cell repopulation from functionally restricted splenic progenitors: 10000-fold expansion documented by using limiting dilution analyses. *J. Immunol*. V. 133. P. 2925.
- Min B., Foucras G., Meier-Schellersheim M., Paul W.E.* 2004. Spontaneous proliferation, a response of naive CD4 T cells determined by the diversity of the memory cell repertoire. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 101. P. 3874.
- Min B., McHugh R., Sempowski G.D., Mackall C., Foucras G., Paul W.E.* 2003. Neonates support lymphopenia-induced proliferation. *Immunity*. V. 18. P. 131.
- Min B., Yamane H., Hu-Li J., Paul W.E.* 2005. Spontaneous and homeostatic proliferation of CD4 T cells are regulated by different mechanisms. *J. Immunol*. V. 174. P. 6039.
- Moreland L.W., Pratt P.W., Bucy R.P., Jackson B.S., Feldman J.W., Koopman W.J.* 1994. Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a chimeric anti-CD4 monoclonal antibody. Long-term followup of CD4+ T cell counts. *Arthritis Rheumatol*. V. 37. P. 834.
- Murali-Krishna K., Ahmed R.* 2000. Cutting edge: Naive T cells masquerading as memory cells. *J. Immunol*. V. 165. P. 1733.
- Nešić D., Vukmanović S.* 1998. MHC Class I is required for peripheral accumulation of CD8+ thymic emigrants. *J. Immunol*. V. 160. P. 3705.
- Oehen S., Brduscha-Riem K.* 1999. Naive cytotoxic T lymphocytes spontaneously acquire effector function in lymphocytopenic recipients: A pitfall for T cell memory studies? *Eur. J. Immunol*. V. 29. P. 608.
- Porter B.O., Scibelli P., Malek T.R.* 2001. Control of T cell development in vivo by subdomains within the IL-7 receptor alpha-chain cytoplasmic tail. *J. Immunol*. V. 166. P. 262.
- Posnett D.N., Sinha R., Kabak S., Russo C.* 1994. Clonal populations of T cells in normal elderly humans: Tthe T cell equivalent to "benign monoclonal gammopathy". *J. Exper. Med*. V. 179. P. 609.

- Prlic M., Blazar B.R., Khoruts A., Zell T., Jameson S.C. 2001. Homeostatic expansion occurs independently of costimulatory signals. *J. Immunol.* V. 167. P. 5664.
- Raff M.C. 1992. Social controls on cell survival and cell death. *Nature.* V. 356. P. 397.
- Rahemtulla A., Fung-Leung W.P., Schilham M.W., Kundig T.M., Sambhara S.R., Narendran A., Arabian A., Wakeham A., Paige C.J., Zinkernagel R.M., et al. 1991. Normal development and function of CD8⁺ cells but markedly decreased helper cell activity in mice lacking CD4. *Nature.* V. 353. P. 180.
- Rocha B., Dautigny N., Pereira P. 1989. Peripheral T lymphocytes: expansion potential and homeostatic regulation of pool sizes and CD4/CD8 ratios *in vivo*. *Eur. J. Immunol.* V. 19. P. 905.
- Roux E., Dumont-Girard F., Starobinski M., Siegrist C.A., Helg C., Chapuis B., Roosnek E. 2000. Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. *Blood.* V. 96. P. 2299.
- Roux E., Helg C., Dumont-Girard F., Chapuis B., Jeannet M., Roosnek E. 1996. Analysis of T-cell repopulation after allogeneic bone marrow transplantation: significant differences between recipients of T-cell depleted and unmanipulated grafts. *Blood.* V. 87. P. 3984.
- Schluns K.S., Kieper W.C., Jameson S.C., Lefrancois L. 2000. Interleukin-7 mediates the homeostasis of naive and memory CD8 T cells *in vivo*. *Nature Immunology.* V. 1. P. 426.
- Schulze-Koops H. 2004. Lymphopenia and autoimmune diseases. *Arthritis Res. Ther.* V. 6. P. 178.
- Scollay R.G., Butcher E.C., Weissman I.L. 1980. Thymus cell migration. Quantitative aspects of cellular traffic from the thymus to the periphery in mice. *Eur. J. Immunol.* V. 10. P. 210.
- Societies I.U.o.I. 1999. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin. Exper. Immunol.* V. 118 Suppl 1. P. 1.
- Storek J., Witherspoon R.P., Storb R. 1995. T cell reconstitution after bone marrow transplantation into adult patients does not resemble T cell development in early life. *Bone Marrow Transplant.* V. 16. P. 413.
- Tan J.T., Dudl E., LeRoy E., Murray R., Sprent J., Weinberg K.I., Surh C.D. 2001. IL-7 is critical for homeostatic proliferation and survival of naive T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 98. P. 8732.
- Tanchot C., Lemonnier F.A., Perarnau B., Freitas A.A., Rocha B. 1997. Differential requirements for survival and proliferation of CD8 naive or memory T cells. *Science.* V. 276. P. 2057.
- von Boehmer H., Teh H.S., Kisielow P. 1989. The thymus selects the useful, neglects the useless and destroys the harmful. *Immunol. Today.* V. 10. P. 57.
- Warny M., Helby J., Nordestgaard B.G., Birgens H., Bojesen S.E. 2020. Incidental lymphopenia and mortality: A prospective cohort study. *CMAJ.* V. 192. P. E25.
- Weinberg K., Annett G., Kashyap A., Lenarsky C., Forman S.J., Parkman R. 1995. The effect of thymic function on immunocompetence following bone marrow transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* V. 1. P. 18.
- Weng N.P. 2008. Telomere and adaptive immunity. *Mech. Age. Devel.* V. 129. P. 60.
- White J.T., Cross E.W., Burchill M.A., Danhorn T., McCarter M.D., Rosen H.R., O'Connor B., Kedd R.M. 2016. Virtual memory T cells develop and mediate bystander protective immunity in an IL-15-dependent manner. *Nature Commun.* V. 7. P. 11291.
- Williams K.M., Hakim F.T., Gress R.E. 2007. T cell immune reconstitution following lymphodepletion. *Seminars Immunol.* V. 19. P. 318.
- Zaboli E., Majidi H., Alizadeh-Navaei R., Hedayatzadeh-Omran A., Asgarian-Omran H., Vahedi Larijani L., Khodaverdi V., Amjadi O. 2021. Lymphopenia and lung complications in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): A retrospective study based on clinical data. *J. Med. Virol.* V. 93. P. 5425.
- Zinkernagel R.M., Althage A., Callahan G., Welsh R.M., Jr. 1980. On the immunocompetence of H-2 incompatible irradiation bone marrow chimeras. *J. Immunol.* V. 124. P. 2356.

Lymphopenia and T-Cell Regeneration Mechanisms

E. V. Saidakova*

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, 614081 Russia

*e-mail: radimira@list.ru

Chronic lymphopenia, more specifically, T-cell deficiency increases the risk of mortality from cancer, cardiovascular and respiratory diseases; serves as a risk factor for poor outcome in infections, such as COVID-19. Regeneration of T-lymphocytes is a complex multilevel process, many questions of which remain unanswered. The present review addresses two main pathways to increase the number of T-cells during lymphopenia: production in the thymus and homeostatic proliferation in the periphery. The literature data on the signals that regulate each pathway are summarized. Their contribution to the quantitative and qualitative restoration of the immune cell pool is considered. The features of the CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocyte regeneration are discussed.

Keywords: lymphopenia, regeneration, T-cells, thymus, lymphopenia-induced homeostatic proliferation