

УДК 612.119:612.42

ЛИМФОПОЭЗ И МИГРАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ

© 2019 г. А. Ф. Повещенко^а, В. И. Коненков^а, Г. А. Шкурат^{а, *}, А. Ю. Летягин^а

^аНаучно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал
Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”,
630117 Новосибирск, Россия

*e-mail: gashkurat2016@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.03.2019 г.

После доработки 14.04.2019 г.

Принята к публикации 12.05.2019 г.

Обзор посвящен анализу механизмов дифференцировки, созревания и миграции популяций лимфоидных клеток и их предшественников. В результате сложного многостадийного процесса дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток происходит образование зрелых *T*-, *B*- и *NKT*-клеток.

Ключевые слова: лимфопоэз, гемопоэтические стволовые клетки (*HSC*), лимфоциты, клеточная миграция

DOI: 10.1134/S0301179819030081

Лимфопоэз представляет собой совокупность процессов, при которых происходит развитие и дифференцировка лимфоидных клеток [29, 32]. В результате дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) происходит образование общих лимфоидных (*CLPs*) предшественников, из которых развиваются все типы лимфоидных клеток (*T*-, *B*- и *NK*-клетки), и общих миелоидных (*CMFs*) предшественников, которые могут дифференцироваться в эритроциты, мегакариоциты, макрофаги и гранулоциты [11, 32]. Все этапы лимфопоэза неразрывно связаны с процессами клеточной миграции [20, 52, 56].

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) костного мозга способны перемещаться из одних специализированных ниш в другие, а также покидать этот кроветворный орган с током крови или возвращаться обратно. Миграционное поведение стволовых клеток в костном мозге определяется сигналами, исходящими из этих ниш [26, 45].

В костном мозге ГСК находятся в определенных нишах и прямо контактируют со стромальными клетками и экстрацеллюлярным матриксом этого органа. В настоящее время нет единого мнения о локализации ГСК в костном мозге. Некоторые исследователи считают, что большинство ГСК локализовано в эндостальном регионе [27, 52, 63, 65, 67]. Другие авторы [13], наоборот, утверждают, что делящиеся и неделящиеся ГСК находятся в

периваскулярных нишах и тесно взаимодействуют с кровеносными синусоидальными сосудами костного мозга. Вероятно, функциональная активность ГСК зависит от многочисленных факторов, в том числе от межклеточного взаимодействия внутри этих ниш и костномозгового экстрацеллюлярного матрикса.

Hardy с соавт. и Lamorte с соавт. [21, 37] считают, что долгоживущие ГСК в норме живут в остеобластных нишах, в которых созданы благоприятные условия для самоподдержания этой популяции. Клеточный компонент этого вида ниш гетерогенен и представлен остеобластами, остеокластами, *CAR* (*CXCL12*-насыщенными ретикулярными) клетками и стромальными фибробластами [21, 37]. При возникновении определенных активирующих сигналов ГСК данного фенотипа увеличиваются в размерах, пролиферируют и мигрируют из остеобластных ниш в сторону васкулярных, расположенных в центральной части костного мозга. Миграция ГСК из остеобластных ниш в васкулярные регулируется многочисленными сигналами, в том числе *c-kit/Stem Cell Factor (SCF)*; *CXC chemokine receptor 4 (CXCR4)/stromal-cell derived factor-1 (SDF-1)* и *granulocyte colony-stimulating factor (GCSF)* [25, 31, 37].

Дифференциация ГСК, по мнению Lamorte и соавт. [37], происходит в периваскулярных нишах с участием *FGF-4*, *SDF-1*, *VCAM-1/α4β1*, *VE-cadherin* и *Notch1* – сигнальных путей. *SDF-1* необходим для миело- и *B*-лимфопоэза, а *Notch1*, по-видимому, является ключевым регуляторным сигналом,

определяющим *T*-, а не *B*-клеточный вектор коммитирования [37, 40, 49]. Можно предположить, что в васкулярных нишах происходят и основные этапы НК-клеточного развития.

В настоящее время ряд авторов [16, 57, 58] считает мезенхимальные стволовые *CAR/LepR⁺* клетки [*CXC chemokine ligand (CXCL)12-abundant reticular (CAR) cells* или *leptin receptor-expressing (LepR⁺) cells*], экспрессирующие высокий уровень *CXCL12* и *SCF*, доминирующей клеточной популяцией в костномозговых нишах ГСК. С *CAR/LepR⁺* клетками ассоциированы почти все *CD150⁺CD48⁻Lin⁻* ГСК. Кроме того, благодаря использованию α -*catulin* [3] и *H2B-GFP* [18] генетических маркеров, был выявлен контакт почти всех долгоживущих ГСК (*long-term repopulating HSCs (LT-HSCs)*) с отростками *CAR* клеток [3, 55, 57]. Согласно данным Omatsu с соавт. и Galán-Díez с соавт. *CAR/LepR⁺* клетки составляют большинство среди клеток перисинусоидальных ниш костного мозга [19, 46].

Васкулярные ниши неразрывно связаны с венозными синусоидами, стенка которых состоит из эндотелиальных клеток, базальной мембраны и периваскулярных ретикулярных клеток. Электронно-микроскопические исследования выявили многочисленные микросайты внутри эндотелиальных клеток, в которых имеет место слияние люминальной и наружной мембран, и вследствие этого, — формирование так называемых мембранных феностр. Через эти структуры мигрируют в кровь зрелые гемопоэтические [30, 45, 65] и, возможно, стволовые и прогениторные клетки.

Эндотелий венозных синусоидов васкулярных ниш функционально и фенотипически отличается от всех других типов эндотелиальных клеток организма. Принимая участие в мобилизации и хомминге СК и прогениторных клеток, он постоянно секретирует *CXCL12*, а также *E-selectin* и *VCAM-1*. Кроме того, синусоидный эндотелий побуждает СК к пролиферации и дифференциации [45, 52, 65].

В миграционный процесс вовлечены также периваскулярные ретикулоциты. Для них, по мнению Kiel1 и Morrison [30], характерна значительно более высокая секреция *CXCL12 (SDF-1)*, чем для других клеток костного мозга [30]. Однако Nervi и соавт. [45] считают остеобласты главным источником *CXCL12*. *CXCL12*, являясь хемокином, в сочетании со своим рецептором *CXCR4*, экспрессируемым *HSCs*, и молекулами *Rac*-семейства, участвует как в хомминге, так и в мобилизации СК и гемопоэтических прогениторов [65].

Мобилизация клеток из костного мозга, также как и их хомминг, являются физиологическими процессами, в которых принимают участие различные молекулы, в том числе адгезины, хемокины и цитокины [1, 2, 53, 68]. К настоящему времени

пусковой механизм мобилизационного процесса неизвестен, а спектр биомолекул, вовлеченных в этот процесс, изучен далеко не полностью.

Список молекул, связанных с миграционным процессом, можно начать с цитокина *SCF (stem cell factor* — лиганд для *c-Kit*), экспрессируемого остеобластами [43]. Другими молекулярными участниками этого процесса являются *VLA-4*, *CD62L* и *CD44*, экспрессируемые *HSCs* и *HpCs*, а также *VCAM-1*, *PSGL* и *HA* (соответствующие лиганды), продуцируемые клетками стромы. Кроме вышеперечисленных молекул в процесс миграции вовлечены *IL-8*, *macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α* , *MIP-1 β* и *Gro β* .

После выхода СК и гемопоэтических предшественников из костного мозга, они попадают в кровотоки и разносятся по всему телу. По-видимому, эти клетки оказываются в различных органах в пропорции, соответствующей величине тока крови в них. При исследовании клиренса введенных прогениторов выявлено [62, 68] быстрое выведение этих клеток из циркуляции: 90% — в течение 30 с и 99% — около 6 мин. Среди циркулирующих в крови прогениторов выявлены *HSCs*, *MPPs*, *LMPPs/ELPs*, *CLPs*, а также *ETPs*. Оказавшись в тимусе, *LMPPs/ELPs*, *CLPs* и *ETPs* вовлекаются в *T*-клеточный лимфопоэз.

РАЗВИТИЕ *T*-КЛЕТОК

T-лимфоциты развиваются из клеточных линий, ведущих свое начало из стволовых гемопоэтических клеток (*HSCs*) костного мозга [36, 43]. *HSCs* способны покидать костный мозг с током крови, но колонизировать тимус и дифференцироваться в тимоциты они не могут [41, 52]. Этот факт наводит на мысль, что в костном мозге осуществляется ряд дифференцировочных претимических стадий [7, 43].

Процесс образования костномозговых предшественников тимоцитов изучен недостаточно. В настоящее время выявлено несколько промежуточных форм этих предшественников: *LMPPs (lymphoid-primed multipotent progenitors, Lin⁻Sca-1⁺c-Kit⁺)*, *CLPs (common lymphoid-committed progenitor, Sca-1^{lo}c-kit^{lo}IL-7R α ⁺Lin⁻)*, *ELPs (early lymphoid progenitors)*, *CLP-2 cells*, имеющих *c-kit^{lo}B220⁺* фенотип [39, 41], и *CTPs (T-lineage committed circulating T progenitors)* [9, 34, 50]. Все эти клетки поступают в кровотоки. Достигая тимуса, они принимают участие в *T*-клеточном лимфопоэзе.

T-лимфоцитарная дифференцировка в тимусе сопровождается миграцией тимоцитов внутри органа. Гемопоэтические предшественники входят в тимус через высокий эндотелий посткапиллярных венул в области кортико-медуллярного соединения и генерируют колонию *ETP*-клеток с фенотипом *Sca-1⁺c-kit⁺IL-7R α ⁻Lin⁻ (DN1, CD44⁺CD25⁻)*.

Этот процесс сопровождается *Notch* активацией. Затем следует формирование *DN2* ($cKit^+ CD3^- CD44^+ CD25^+$) клеток, которые мигрируют в наружную часть коркового вещества. Для *DN1* и *DN2* тимоцитов характерна высокая пролиферативная активность, не зависящая от *TCR* [43].

DN3 ($cKit^+ CD44^- CD25^+$) тимоциты устремляются в субкапсулярную зону тимуса. На *DN3* стадии пролиферация клеток прекращается. В этот период *Notch* лиганды во многом определяют генерацию либо $\alpha\beta$ либо $\gamma\delta$ *T*-клеточных линий. Недостаточность *Notch* сигналов приводит к развитию $\gamma\delta$ -клеточного пула. *Notch1* необходим для рекомбинационных процессов в *TCR β* локусе. После формирования функционально эффективной *TCR β* -цепочки, *DN3* тимоциты экспрессируют функциональный комплекс *pre-TCR*, состоящий из *pre-T α* и *TCR β* -цепочки, а также *CD3* молекул. *Pre-TCR* определяет в дальнейшем выживаемость, пролиферацию и дифференциацию тимоцитов в *DN4* ($CD44^- CD25^-$) клетки. Эти тимоциты подвергаются быстрой клональной экспансии. В них инициируется генная реконструкция *TCR α* -цепочки, необходимая для дальнейшей дифференциации тимоцитов в дважды позитивные клетки (*DP*) [35, 43].

DP ($CD4^+ CD8^+$) клетки перемещаются по коре в сторону мозгового вещества. На их долю приходится около 80–85% всех тимоцитов [12]. Основная доля этих клеток подвергнется негативной селекции и только около 18–25% из них продолжит свое развитие в мозговом веществе тимуса.

SP ($CD4^+ CD8^-$ или $CD4^- CD8^+$) тимоциты мигрируют из кортекса в мозговое вещество и находятся в нем 4–5 дней. На стадии развития *SP*-клеток важную роль играет активация *GATA-3* гена, определяющего *CD4*-клеточную судьбу, и *Runx3* вместе с *Ikaros*, влияющих на дифференцировку *SP CD8*-timoцитов. Завершившие свое развитие тимоциты выходят из органа, чтобы пополнить пул периферических $\alpha\beta$ *T*-лимфоцитов [6, 39, 42].

Выход зрелых $\alpha\beta$ *T*-клеток из тимуса регулируется *Klf2* транскрипционным фактором, который активирует такие молекулы, как *CCR7*, *CD62L*, β *7 integrin*, и *sphingosine-1-phosphate receptor 1* (*S1P1*). Эти молекулы важны для успешной миграции навигирующих *T*-клеток во вторичные лимфоидные органы [43]. Судьба $\gamma\delta$ *T*-клеток в тимусе по сравнению с $\alpha\beta$ *T*-клетками менее изучена. И те и другие развиваются из общего костномозгового предшественника. В то же время отсутствует ясное представление о выборе $CD4^- CD8^-$ тимоцитов в пользу $\gamma\delta$ - или $\alpha\beta$ -*T*-клеточного развития. Вероятно, коммитирование в $\alpha\beta$ - или $\gamma\delta$ -клеточную линию происходит на стадии *DN2–DN3* под воздействием нескольких факторов, в том числе величины *Notch* сигналов, экспрессии *TCR* и регулирующего влияния *TCR*-сигналов, повышенной экспрессии

HMG-box транскрипционного фактора *Sox13* [33, 38, 43, 64]. Дальнейшие стадии развития $\gamma\delta$ -timoцитов малоизвестны.

$\gamma\delta$ *T*-клеточная популяция является минорной субпопуляцией циркулирующего пула *T*-лимфоцитов, а также *T*-клеток вторичных лимфоидных органов (около 1–5%). В то же время в эпителиальных тканях на долю $\gamma\delta$ *T*-клеток приходится около 50% *T*-клеток, обнаруженных в этой области [38].

Недостаточно информации и о развитии в тимусе *NKT* и *Treg* клеток, коммитированные пулы которых появляются после завершения стадии β -селекции. На формирование и селекцию *Treg* оказывают влияние и *TCR*, и эпителий тимуса [10]. Известно, что около 3–5% of $CD4^+$ *SP* тимоцитов экспрессируют *CD25*, и они пополняют периферический пул *Treg*-лимфоцитов.

NKT клетки развиваются в тимусе из $CD4^+ CD8^+$ тимоцитов [14] в результате перестройки сегмента гена *V α 14* в *J α 18 TCR α* .

Различают 3 субпопуляции этих клеток: I тип (*iNKT*) является доминирующим и представлен у человека *V α 24* вариантом *TCR* (у мышей – *V α 14 TCR*), активация которого происходит после взаимодействия с гликолипидными молекулами (например, α *GalCer*), презентруемые МНС класс I-подобными молекулами *CD1d*. Для второго (II) типа клеток характерна *CD1d* – зависимая активация измененного (не-*V α 14*) *TCR*. Третий (III) тип составляют *CD1d*-независимые *NKT* – клетки, перестройка *TCR* которых отличается от других субпопуляций *NKT*.

Во время созревания *iNKT*-timoцитов были выявлены четыре стадии дифференциации: $CD24^{hi} CD44^- NK1.1^{lo}$ (стадия 0) $CD24^{lo} CD44^{lo} NK1.1^-$ (стадия 1), $CD44^{hi} NK1.1^-$ (стадия 2), and $CD44^{hi} NK1.1^+$ (стадия 3). Дифференциация *iNKT* клеток сопровождается повышением экспрессии маркеров *T*-клеточной активации (включая *CD44*, *CD69*, *CD122*), а также поверхностных молекул *KLRG1* и *NK1.1*, характерных для *NK*-клеток [14]. Зрелые $CD44^{hi} NK1.1^+$ клетки с током крови покидают тимус, чтобы принять участие в ранней фазе иммунного ответа через продукцию множества различных цитокинов, оказывающих влияние на активность *NK* клеток, макрофагов, дендритных клеток, *B*- и *T*-лимфоцитов.

Таким образом, коммитированные в *T*-клеточном направлении костномозговые полипотентные предшественники поступают с током крови в тимус, и в нем эти клетки претерпевают различные стадии дифференциации. В зависимости от молекулярных сигналов, исходящих из клеток микроокружения и дифференцирующихся тимоцитов, происходит коммитирование и развитие пяти зрелых форм *T*-клеточных линий: $\gamma\delta$ *T*-, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -, *NKT*- и *Treg*-клетки. После созре-

Таблица 1. Фенотипические характеристики мультипотентных прогениторов (*MPPs*) и лимфоидных мультипотентных клеток-предшественников (*LMPP*) [52, 60, 65]

| | | | | | | | | |
|-------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <i>MPP</i> | <i>CD34</i> ⁺ | <i>CD150</i> ^{low} | <i>CD105</i> ⁺ | <i>Sca-1</i> ⁺ | <i>c-Kit</i> ⁺ | <i>Flt-3</i> ⁺ | <i>lin</i> ⁻ | <i>CD48</i> ⁺ |
| <i>LMPP</i> | <i>CD34</i> ⁺ | <i>CD150</i> ⁻ | <i>CD105</i> ⁺ | <i>Sca-1</i> ⁺ | <i>c-Kit</i> ⁺ | <i>Flt-3</i> ⁺ | <i>lin</i> ⁻ | <i>CD48</i> ⁺ |

вания они с током крови покидают тимус и мигрируют во вторичные лимфоидные органы, а также нелимфоидные органы и ткани.

РАЗВИТИЕ В-КЛЕТОК

B-клетки, как и все гемопоэтические линии, развиваются из костномозговых гемопоэтических стволовых клеток [43] при непосредственном участии стромальных клеток костного мозга, включающих фибробласты, ретикулярные клетки, преадипоциты, эндотелиальные клетки и макрофаги. По-видимому, *B*-клеточное развитие происходит в специализированных васкулярных нишах костного мозга. Экспериментально обнаружено присутствие пре-про-*B*-клеток вблизи *CXCL12*^{hi} ретикулярных клеток, тогда как дифференциация в про-*B*-клетки сопровождается миграцией в сторону *IL-7*-стромальных клеток. Незрелые *B*-клетки освобождаются от клеток стромы и мигрируют из костного мозга [43].

B-клеточный лимфопоэз характеризуется серией последовательных стадий трансформации в иммуноглобулиновом локусе прогениторных клеток, итогом которой является экспрессия функционального *B*-клеточного рецептора, способного отвечать на антигены [43]. Можно предположить, что все эти стадии сопровождаются направленной миграцией клеток-предшественников либо внутри одной васкулярной ниши (специализированной или временной для *B*-клеточного лимфопоэза), либо в нескольких.

Плюрипотентные ГСК, имеющие фенотип *lineage* (*lin*⁻), *Sca-1*⁺, *c-Kit*^{hi} (*LSK*), под действием костномозговых сигналов дифференцируются в мультипотентные прогениторы (*MPPs*), которые, в свою очередь, дают начало клеточной линии *Lin*⁻*Sca-1*⁺*c-Kit*⁺*Flt-3*⁺ (*LMPP*) [52]. В таблице 1 даны фенотипические характеристики *MPPs* и *LMPP*.

Экспрессия рекомбинантного активационного гена (*Rag*), а также терминальной дезокси-нуклеотидилтрансферазы означает постепенный переход в стадию раннего лимфоидного предшественника (*ELP*). Дальнейшие процессы дифференцировки клеток *ELP*-ряда приводят к появлению *Sca-1*^{lo}*c-kit*^{lo}*IL-7Rα*⁺*Lin*⁻ *CLP*-фенотипической стадии [14, 23, 43]. Количество этих клеток невелико и их доля составляет около 0.05% от всех костномозговых клеток [5]. Транскрипционный фактор *E box binding protein 2A* (*E2A*) и *Early B cell Factor-1* (*EBF1*) направляют *CLPs* по пути *B*-клеточного развития. В клетках

под действием *Paired box protein 5* (*Pax5*) и *Ikaros* инициируется и осуществляется *V(D)J* рекомбинация, а также экспрессия протеинов, необходимых для формирования пре- и зрелых *B*-клеточных рецепторов (*BCR*). Незрелые *B*-клетки подвергаются позитивной и негативной селекции на основании их антигенной специфичности. Сформированные функциональные *BCR*-комплексы содействуют выходу незрелых *B*-клеток из костного мозга. С током крови они попадают в селезенку, в которой *B*-лимфоциты у мышей претерпевают ряд транзитных стадий и превращаются в зрелые *B-1*-, фолликулярные и маргинальной зоны *B*-клетки [43].

Для выявления дифференцировочных стадий *B*-лимфопоэза необходимы маркеры, позволяющие выявить промежуточные клоны созревающих клеток. Ряд авторов [4, 5, 14, 21, 23, 43] на основании клеточных маркеров создали схему развития *B*-клеток. Согласно указанной схеме, различные *B*-клеточные стадии характеризуются комбинациями экспрессии поверхностных клеточных маркеров *CD43*, *B220*, *BP.1*, *HAS* (*CD24*), *IgM*, *AA4.1* и некоторых других (табл. 2, 3, 4).

Ранние *B*-клеточные популяции (*Fr. A–C*) идентифицируются как *B220*⁺*CD43*⁺. Постепенный переход от *Fr. A* в *Fr. C* сопровождается увеличением экспрессии *HSA* и *BP.1*. Созревание малых *pre-B* (*Fr. D*) клеток заключается в подавлении экспрессии *CD43*, а для незрелых *B*-клеток (*Fr. E*) характерна экспрессия поверхностного *IgM*. Зрелые, рециркулирующие *B*-клетки (*Fr. F*) в костном мозге экспрессируют и *IgD* и *IgM*. Экспрессия *AA4.1* проявляется на самых ранних стадиях *B*-лимфопоэза. Выделены два направления клеточного развития: *AA4.1*⁻(*A1*) и *AA4.1*⁺(*A2*). Судьба клеток с *AA4.1*⁻ фенотипом изучена недостаточно, в то время как *AA4.1*⁺ – клеточные субпопуляции, чувствительные к *IL-7* и экспрессирующие *Rag* протеины, продолжают свое развитие в *B*-клеточном направлении [43].

Незрелые *B*-клетки, покидающие костный мозг, проходят у мышей через серию транзитных стадий (*T1–T3*) в селезенке. Все транзитные клетки экспрессируют *CD93/AA4.1* маркер [4, 43]. *T1*-клеточная линия (*CD23*⁻*AA4*⁺*sIgM*^{hi}*ghsIgD*^{-/low}*HSA*^{high}*CD62L*⁻*CD21/35*^{-/low}) дает начало *T2*-субпопуляции (*CD23*⁺*AA4*⁺*sIgM*^{high}*IgD*^{high}*HSA*^{high}*CD62L*⁺*CD21/35*^{low}), которая может перейти либо в стадию *T3* (*CD23*⁺*AA4*⁺*sIgM*^{low}*IgD*^{high}*HSA*^{high}*CD62L*⁺*CD21/35*^{low}), либо в *Fo* и *MZ* клетки. Зрелые клетки теряют спо-

Таблица 2. Стадии и маркеры В-клеточной дифференцировки [4, 5, 23, 43, 47]

| Стадии | | | | | | | | | |
|----------------------|---|-------------------|-------------|-------------------|-------------------|---|--------------|----------------------|---------------------|
| CLP | Pre-Pro-B | Early Pro-B | Late Pro-B | Large Pre-B | Small Pre-B | Immature | Transitional | MZ | Fo |
| | Fr. A | Fr. B | Fr. C | Fr. C' | Fr. D | Fr. E | (T1–T3) | | Fr. F |
| Маркеры | | | | | | | | | |
| Lineage ⁻ | μ 0 | Rag-1/2 | Rag-1/2 | μ | Rag-1/2 | μ, κ | | | |
| AA4 ⁺ | | D → J | V → DJ | κ0 | Vκ → Jκ | | | | |
| Sca-1 ^{low} | | SLC | SLC | SLC | μ | | | | |
| Flt-3 ⁺ | Pro-B | Early Pre-BI | Late Pre-BI | Large Pre-BII | Small Pre-BII | | | | |
| (CD135) ⁺ | AA4 ⁺ | AA4 ⁺ | | AA4 ⁺ | | AA4 ⁺ | | | |
| IL-7Rα ⁺ | B220 ⁺ | B220 ⁺ | | B220 ⁺ | | CD34 ⁻ | | | |
| (CD127) ⁺ | CD19 ⁻ | CD19 ⁺ | | CD19 ⁺ | | CD10 ⁺ | | | |
| | CD43 ⁺ | CD43 ⁺ | | CD43 ⁻ | | CD19 ⁺ | | | |
| CD93 ⁺ | | CD34 ⁺ | | CD34 ⁻ | | CD40 ⁺ | | | |
| c-kit ⁺ | | CD10 ⁺ | | CD10 ⁺ | | CD23 ⁻ | | | |
| (CD117) ⁺ | | | | | | sIgM ^{high h} | | | |
| | | | | | | sIgD ^{-/low} HSA ^{high} | | | |
| | | | | | | CD62L ⁻ | | | |
| | | | | | | CD21/35 ^{-/low} | | | |
| | Flt-3(CD127) ⁺ IL-7Rα (CD127) ⁺ CD93 ⁺ | | | | B220 ⁺ | B220 ⁺ | | | B220 ⁺ |
| | B220 ⁺ CD43 ⁺ | | | | CD43 ⁻ | CD43 ⁻ | | | IgM ⁺ |
| | | | | | | IgM ⁺ | | | IgD ⁺ |
| | human ⁺ | human | | CD34 ⁻ | CD34 ⁻ | CD34 ⁻ | | IgM ^{hi} | IgM ^{lo} |
| | CD34 | CD34 ⁺ | | CD10 ⁺ | CD10 ⁺ | CD10 ⁺ | | IgD ^{lo} | IgD ^{hi} |
| | CD45R | CD10 ⁺ | | CD19 ⁺ | CD19 ⁺ | CD19 ⁺ | | CD21 ^{hi} | CD21 ^{int} |
| | A ⁺ | CD19 ⁺ | | | | CD40 ⁺ | | CD23 ^{lo/-} | CD23 ^{hi} |
| | CD10 ⁺ | | | | | sIgM ⁺ | | | |
| | CD19 ⁻ | | | | | | | | |
| | IL-7R ⁺ | | | | | | | | |
| CD34 ⁺ | | | | | | AA4 ⁺ | | | |
| (human) | | | | | | CD23 ⁻ | | | |
| | | | | | | sIgM ^{high} | | | |
| | | | | | | sIgD ^{-/low} | | | |
| | | | | | | HSA ^{high} | | | |
| | | | | | | CD62L ⁻ | | | |
| | | | | | | CD21/35 ^{-/low} | | | |

способность экспрессировать AA4.1. Среди них выделяют две популяции: фолликулярные клетки ($IgM^{lo} IgD^{hi} CD21^{int} CD23^{hi}$) и клетки маргинальной зоны ($IgM^{hi} IgD^{lo} CD21^{hi} CD23^{lo/-}$). Зрелые В-лимфоциты циркулируют по периферии и попадают в костный мозг, селезенку, лимфатические узлы и перитонеальную полость [4, 43].

Важно отметить отличие В-клеточного развития у мышей и человека: (1) мышинный костный

мозг имеет более высокую клеточную плотность, чем костный мозг человека; (2) мышинная селезенка участвует в экстрамедуллярном гемопоэзе; (3) мышцы содержатся в свободных от патогенов условиях и имеют более выраженный компартмент наивных В-клеток [48]. Кроме того, заключительные стадии развития В-клеток существенно отличаются. Мышинные незрелые В-клетки, покидающие костный мозг, проходят через серию

Таблица 3. Фенотипическая характеристика транзитных субпопуляций *B*-клеток [4]

| Transitional B cell subset | | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| T1 | T2 | T3 |
| $IgM^{hi}IgD^{lo}CD23^{-}CD93/AA4$ | $IgM^{hi}IgD^{hi}CD23^{+}CD93/AA4$ | $IgM^{lo}IgD^{hi}CD23^{+}CD93/AA4$ |

Таблица 4. Фенотип мышинных субпопуляций *B*-клеточной линии в костном мозге и селезенке [4]

| Location | B cell subset | Phenotype |
|-------------|------------------------|--|
| Bone marrow | Newly formed, immature | $AA4^{+}CD23^{-}sIgM^{high}sIgD^{-/low}HSA^{high}CD62L^{-}CD21/35^{-/low}$ |
| | T2-like | $AA4^{+}CD23^{+}sIgM^{high}sIgD^{high}HSA^{high}CD62L^{+}CD21/35^{low}$ |
| | Mature | $CD23^{+}AA4^{-}sIgM^{low}sIgD^{high}HSA^{low}CD62L^{+}CD21/35^{low}$ |
| Spleen | Transitional T1 | $CD23^{-}AA4^{+}sIgM^{high}sIgD^{-/low}HSA^{high}CD62L^{-}CD21/35^{-/low}$ |
| | Transitional T2 | $CD23^{+}AA4^{+}sIgM^{high}sIgD^{high}HSA^{high}CD62L^{+}CD21/35^{low}$ |
| | Transitional T3 | $CD23^{+}AA4^{+}sIgM^{low}sIgD^{high}HSA^{high}CD62L^{+}CD21/35^{low}$ |
| | Follicular type I | $CD23^{+}AA4^{-}sIgM^{low}sIgD^{high}HSA^{low}CD62L^{+}CD21/35^{int}$ |
| | Follicular type II | $CD23^{+}AA4^{-/low}sIgM^{high}sIgD^{high}HSA^{low}CD62L^{+}CD21/35^{int}$ |
| | MZP | $CD23^{+}AA4^{-/low}sIgM^{high}CD1d^{+}sIgD^{high}HSA^{+}CD21/35^{high}$ |
| | MZ | $CD23^{-}AA4^{-}sIgM^{high}CD1d^{+}sIgD^{low}HSA^{+}CD21/35^{high}$ |

транзитных стадий (Т1–Т3) в селезенке и завершают свое созревание формированием наивных *B*-лимфоцитов. У человека, наоборот, полностью функционально зрелые наивные *B*-клетки, экспрессирующие $IgM^{+}IgD^{+}$, продуцируются костным мозгом [48, 59].

В организме мышей и человека преобладающей популяцией *B*-лимфоцитов являются *B2*-клетки. Выше перечисленные стадии *B*-клеточного лимфопоэза характерны именно для этих лимфоцитов, но около 5% от общего количества *B*-клеток (у мышей) составляют *B1*-лимфоциты [22]. Эти клетки участвуют в *T*-независимом иммунном ответе и в значительном количестве встречаются в перитонеальной и плевральной полостях. В этих областях различают две субпопуляции *B1*-клеток: $sIgM^{hi}sIgD^{lo}CD11b^{+}CD5^{+}B1a$ и $sIgM^{hi}sIgD^{lo}CD11b^{+}CD5^{-}B-1b$ [22, 44].

В настоящее время отсутствует четкая концепция развития *B1*-клеток. Предполагается, что эта минорная субпопуляция развивается в фетальной печени, а в постнатальном периоде – в костном мозге из *СМР* [22, 24]. Существует еще одна версия о возможном макрофагально-*B*-клеточном предшественнике, который является производным *ELPs*, *CLPs*, или даже *pre-pro-B*-клеток [22, 44].

Местом окончательной дифференцировки *B1*-клеток в постнатальном периоде у мышей и человека, по-видимому, является костный мозг. Отличительной особенностью зрелых *B1*-клеток является их способность к самовоспроизведению [22].

Таким образом, в результате процессов лимфопоэза и созревания формируется неоднород-

ная популяция зрелых наивных *B*-лимфоцитов, в которой можно выделить три группы: фолликулярные *B*-клетки (или *B2*-клетки), маргинальной зоны *B*-лимфоциты и *B1*-клетки [52]. У человека эти клетки с током крови покидают костный мозг и начинают поиск соответствующих антигенов или сигналов от макрофагов.

РАЗВИТИЕ НК-КЛЕТОК

НК клетки происходят из костномозговых гемопоэтических предшественников, подвергающихся непрерывной серии процессов коммитирования [8, 15, 28, 47, 51, 61, 66], по-видимому, на территории периваскулярных ниш. Развитие *НК* клеток, по одним данным [47], начинается в костном мозге с *T/НК* бипотенциального предшественника, являющегося более дифференцированным потомком $CD34^{+}$ гемопоэтической стволовой клетки [28, 47], а по другим данным [8, 39], прогениторами *НК*-клеток могут быть *ELP* и *CLP*. Под влиянием стромально-клеточных сигналов, таких, например, как цитокин *Fik2L/Fit3L*, ростовой фактор остеопонтин и воспалительный медиатор *LT α* , индуцируется дифференцирование гемопоэтических прогениторов в *НК*-клеточном направлении [47].

Многочисленные исследования [8, 15, 28, 47] процессов развития *НК* лимфоцитов не привели к созданию единой схемы ключевых этапов коммитирования этих клеток. В обзорных статьях Voos и соавт. [8], Santo и Vosschenrich [15] предложены

Таблица 5. Стадии развития *NK* клеток в костном мозге взрослых мышей [8]

| | <i>NKP</i> | <i>iNK</i> | | <i>mNK</i> | |
|---|-------------|------------|--------------|------------|----------|
| <i>DiSanto Classification stage</i> | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>C</i> | <i>D</i> | <i>E</i> |
| <i>Yokoyama Classification stage</i> | I | II | III | IV | V |
| <i>CD122</i> | + | + | + | + | + |
| <i>NKG2D</i> | + | + | + | + | + |
| <i>2B4</i> | + | + | + | + | + |
| <i>a_v integrin</i> | <i>N.D.</i> | + | + | +/- | - |
| <i>NK1.1</i> | - | + | + | + | + |
| <i>CD94-NKG2</i> | - | + | + | + | + |
| <i>Ly49</i> | - | - | + | + | + |
| <i>DX5</i> | - | - | <i>low/-</i> | + | + |
| <i>Mac-1/CD11b</i> | - | - | <i>low</i> | <i>low</i> | + |
| <i>CD43</i> | - | - | <i>low</i> | <i>low</i> | + |
| <i>Cytotoxicity</i> | - | - | - | <i>low</i> | + |
| <i>IFN-γ production</i> | - | - | - | <i>low</i> | + |

Таблица 6. Модель развития *NK* клеток у мышей [15]

| Стадии | <i>BM</i> | | | | | | <i>Periphery</i> |
|---|------------|----------|------------|----------|----------|----------|------------------|
| | I | II | | III | | | |
| экспрессия поверхностных клеточных маркеров | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>C</i> | <i>D</i> | <i>E</i> | <i>F</i> | <i>G</i> |
| <i>CD122</i> | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>NKG2D</i> | <i>low</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>NK1.1</i> | | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ |
| <i>CD94</i> | | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>Ly49</i> | | | <i>low</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>TRAIL</i> | | ++ | ++ | | | | |
| <i>CD51</i> | | ++ | ++ | | | | |
| <i>IL-21R</i> | | ++ | ++ | | | | |
| <i>DX5</i> | | | | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>CD11b</i> | | | <i>low</i> | + | ++ | +++ | +++ |
| <i>CD43</i> | | | | | + | ++ | ? |
| <i>CD27</i> | | | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| <i>KLRG1</i> | | | | | | + | ++ |

следующие варианты многостадийного *NK*-лимфоэза (табл. 5, 6).

В развитии *NK*-лимфоцитов можно условно выделить 3 основных этапа: первый (*pNK*) – формирование *NK*-клеточного предшественника, второй (*iNK*) включает появление экспрессии поверхностных клеточных маркеров, характерных для незрелых *NK*, третий (*mNK*) характеризуется процессом заключительной дифференцировки и окончательного созревания этой клеточной линии.

На раннем этапе костно-мозговые клетки-предшественники, коммитированные в направлении *NK*-лимфоэза, экспрессируют цитокинный рецептор *CD122* [*interleukin (IL)-2R β*], который вместе с γ цепочкой (*CD132*) позволяет клеткам формировать функциональный *IL-15* – рецептор [15]. Вероятно, *CD122/CD132* комплекс

появляется на развивающихся *NK*-клетках в ответ на их передвижение среди стромальных клеток костного мозга и (или) в результате контакта с экстрацеллюлярным матриксом.

На стадии *A* появляется экспрессия *NKG2D* (*CD314*), которая сохраняется и на следующих этапах. По-всей видимости, для идентификации истинных *pNK* необходимо выявление и *CD122* и *NKG2D*.

Вторая стадия, возможно, начинается с появления экспрессии *CD161c* (*NKR-P1C*, известного также как *NK1.1*). Центральной характеристикой этого периода развития является приобретение *NK*-клетками поверхностных рецепторов, вовлеченных в узнавание собственных *MHC-I* молекул на клетках-мишенях. Во второй стадии, на этапах *B* и *C* *iNK*-клетки не имеют функционального

Таблица 7. Фенотип зрелых *NK*-клеток [8, 15, 28]

| Мыши | | Человек | | |
|---|-----|---|--|--|
| экспрессия поверхностных клеточных маркеров, цитотоксичность, продукция цитокинов | | экспрессия поверхностных клеточных маркеров, цитотоксичность, продукция цитокинов | <i>CD56^{hi}CD16⁻</i> <i>NK</i> cells | <i>CD56^{lo}CD16⁺</i> <i>NK</i> cells |
| <i>CD122</i> | ++ | <i>CD94/NKG2A</i> | + | + |
| <i>NKG2D</i> | ++ | <i>CCR7</i> | + | - |
| <i>NK1.1</i> | ++ | <i>CD62L</i> | + | - |
| <i>CD94</i> | ++ | <i>CD25</i> | + | - |
| <i>Ly49</i> | ++ | <i>CD117</i> | + | - |
| <i>2B4</i> | + | <i>KIR</i> | - | + |
| <i>a_v</i> integrin | - | <i>CD161(NKR-P1A)</i> | + | + |
| <i>DX5</i> | ++ | <i>NKp46</i> | + | + |
| <i>CD11b</i> | +++ | <i>NKG2D</i> | + | + |
| <i>CD43</i> | ?/+ | <i>CD56</i> | + | - |
| <i>CD27</i> | + | <i>CD16</i> | - | + |
| <i>KLRG1</i> | ++ | <i>CD122(IL-2Rβ)</i> | + | + |
| Cytotoxicity | + | <i>KIRG1</i> | - | + |
| <i>IFN-γ</i> production | + | <i>CD11b(Mac-1)</i> | + | + |
| | | <i>IFN-γ</i> | +++ | + |
| | | <i>TNF-α</i> | +++ | + |
| | | <i>GM-CSF</i> | +++ | + |
| | | <i>IL-13</i> | +++ | + |
| | | <i>IL-10</i> | +++ | + |
| | | Perforin | + | +++ |
| | | Granzyme | + | +++ |

Ly49-рецепторного комплекса, но имеют слабую цитотоксичность и транзитно экспрессируют *CD51* и *CD69*.

В течение третьего этапа происходит формирование фенотипа зрелых *NK*-клеток. В этот период начинается экспрессия *CD49b (DX5)*, а позднее – *CD11b* и *CD43* рецепторов, играющих важную роль в цитотоксической функции этих клеток [8, 15].

Следует отметить, что развитие *NK*-клеток, по всей видимости, может проходить также в печени, селезенке, лимфатических узлах, тимусе, матке и кишечнике. *iNK*-, а, возможно, и *pNK*-клетки, оказавшись в этих органах, завершают свой путь коммитирования под влиянием *IL-15* и (или) других неизвестных факторов [8, 17, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемопоэтические стволовые клетки костного мозга дают начало всем клеткам крови, в том числе и лимфоидным популяциям. В результате действия активирующих стромально-клеточных сигналов, ГСК пролиферируют и мигрируют из них

в сторону васкулярных ниш, расположенных в центральной части костного мозга. В васкулярных нишах происходят основные этапы дифференцировки и созревания *B*- и *NK*-лимфоидных клеток, тогда как *T*-клеточный лимфопоэз разделен на костно-мозговой и тимический этапы. При этом все лимфопоэтические стадии сопровождаются направленной миграцией как гемопоэтических стволовых клеток, так и их потомков, механизмы которой досконально не изучены.

Накопление фактического материала, касающегося морфо-функциональной характеристики клеток на разных этапах гемопоэза приводит к все более неоднозначной интерпретации в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М., Широков В.Ю., Жданова О.Ю. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 4. С. 34–49.
2. Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции

- и нарушения // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 2. С. 72–96.
3. *Acar M., Koehlerlakota K.S., Murphy M.M. et al.* 2015. Deep imaging of bone marrow shows non-dividing stem cells are mainly perisinusoidal // *Nature*. 2015. V. 526. № 7571. P. 126–30.
 4. *Allman D., Pillai S.* Peripheral B cell subsets // *Curr. Opin. Immunol.* 2008. V. 20. № 2. P. 149–157.
 5. *Allman D., Miller J.P.* Common lymphoid progenitors, early B-lineage precursors, and IL-7 // *Immunol. Res.* 2003. V. 27. № 2–3. P. 131–139.
 6. *Besin G., Gaudreau S., Menard M. et al.* Thymic stromal lymphopoietin and thymic stromal lymphopoietin – conditioned dendritic cells induce regulatory T-cell differentiation and protection of NOD mice against diabetes // *Diabetes*. 2008. V. 57. № 8. P. 2107–2117.
 7. *Bhandoola A., von Boehmer H., Petrie H.T., Zuniga-Pflucker J.C.* Commitment and developmental potential of extrathymic and intrathymic T cell precursors: plenty to choose from // *Immunity*. 2007. V. 26. № 9. P. 678–689.
 8. *Boos M.D., Ramirez K., Kee B.L.* Extrinsic and intrinsic regulation of early natural killer cell development // *Immunol. Res.* 2008. V. 40. № 3. P. 193–207.
 9. *Carlyle J.R., Zuniga-Pflucker J.C.* Requirement for the thymus in $\alpha\beta$ T lymphocyte lineage commitment // *Immunity*. 1998. V. 9. № 2. P. 187–197.
 10. CD4+ CD25+ regulatory T cells - origin, function and therapeutic potential / Eds. Kyewski B., Suri-Payer E. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2005. 341 p.
 11. *Chapman J., Zhang Y.* Histology, Hematopoiesis // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018–2019 Jan 9.
 12. *Chen W.* The late stage of T cell development within mouse thymus // *Cell Mol. Immunol.* 2004. V. 1. № 1. P. 3–11.
 13. *Crane G.M., Jeffery E., Morrison S.J.* Adult haematopoietic stem cell niches // *Nat. Rev. Immunol.* 2017. V. 17. № 9. P. 573–590.
 14. *D’Cruz L.M., Yang C.Y., Goldrath A.W.* Transcriptional regulation of NKT cell development and homeostasis // *Curr. Opin. Immunol.* 2010. V. 22. № 2. P. 199–205.
 15. *Di Santo J.P., Vosshenrich C.A.J.* Bone marrow versus thymic pathways of natural killer cell development // *Immunol. Rev.* 2006. V. 214. № 1. P. 35–46.
 16. *Ding L., Saunders T.L., Enikolopov G., Morrison S.J.* Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells // *Nature*. 2012. V. 481. № 457.
 17. *Dorshkind K., Montecino-Rodriguez E.* Fetal B-cell lymphopoiesis and the emergence of B-1-cell potential // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. V. 7. № 3. P. 213–219.
 18. *Foudi A., Hochedlinger K., Van Buren D. et al.* Analysis of histone 2B-GFP retention reveals slowly cycling hematopoietic stem cells // *Nat. Biotechnol.* 2009. V. 27. № 1. P. 84–90.
 19. *Galán-Díez M., Kousteni S.* A bone marrow niche-derived molecular switch between osteogenesis and hematopoiesis // *Genes Dev.* 2018. V. 32. № 5–6. P. 324–326.
 20. *Gu H., Rajewsky K.* Cell Migration: Developmental Methods and Protocols. (Methods in Molecular Biology). Humana Press. 2005. 304 p. 51.
 21. *Hardy R.R., Wei C.J., Hayakawa K.* Selection during development of VH11+ B cells: a model for natural autoantibody-producing CD5+ B cells // *Immunological Reviews*. 2004. V. 197. № 1. P. 60–74.
 22. *Hardy R.R., Kincade P.W., Dorshkind K.* The protean nature of cells in the B lymphocyte lineage // *Immunity*. 2007. V. 26. № 6. P. 703–14.
 23. *Hardy R.R., Hayakawa K.* B cell development pathways // *Annu. Rev. Immunol.* 2001. V. 19. P. 595–621.
 24. *Hardy R.R.* B-1 B cell development // *J. Immunol.* 2006. V. 177. P. № 5. P. 2749–2754.
 25. *Heissig B., Hattori K., Dias S. et al.* Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand // *Cell*. 2002. V. 109. P. 625–37.
 26. *Hoggatt J., Pelus L.M.* Eicosanoid regulation of hematopoiesis and hematopoietic stem and progenitor trafficking // *Leukemia*. 2010. V. 24. № 12. P. 1993–2002.
 27. *Hsu P., d Qu C.-K.* Metabolic Plasticity and Hematopoietic Stem Cell Biology // *Curr. Opin. Hematol.* 2013 July; 20(4): 289–294.
 28. *Huntington N.D., Mention J.-J., Vosshenrich C. et al.* Dissecting human NK cell development and differentiation // *Natural Killer Cells. At the Forefront of Modern Immunology*. Editor Zimmer J. Verlag Berlin Heidelberg : Springer, 2010. 428 p.
 29. *Johanson T.M., Skinner J.P., Kumar A. et al.* The role of microRNAs in lymphopoiesis // *Int. J. Hematol.* 2014. V. 100. № 3. P. 246–253.
 30. *Kiell M.J., Morrison S.J.* Maintaining hematopoietic stem cells in the vascular niche // *Immunity*. 2006. V. 25. № 6. P. 862–4.
 31. *Kollet O., Dar A., Shivtiel S. et al.* Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells // *Nat. Med.* 2006. V. 12. P. 657–64.
 32. *Kondo M.* Lymphoid and myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors // *Immunol. Rev.* 2010. V. 238. № 1. P. 37–46.
 33. *Kreslavsky T., Garbe A.I., Krueger A., von Boehmer H.* T cell receptor – instructed $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment revealed by single-cell analysis // *J. Exp. Med.* 2008. V. 205. № 5. P. 1173–1186.
 34. *Krueger A., von Boehmer H.* Identification of a T lineage-committed progenitor in adult blood // *Immunity*. 2007. V. 26. № 1. P. 105–116.
 35. *Labrecque N., Baldwin T., Lesage S.* Molecular and genetic parameters defining T-cell clonal selection // *Immunol. Cell Biol.* 2011. V. 89. № 1. P. 16–26.
 36. *Lai A.Y., Kondo M.* T and B lymphocyte differentiation from hematopoietic stem cell // *Semin Immunol.* 2008. V. 20. № 4. P. 207–212.
 37. *Lamorte S., Remédio L., Dias S.* Communication between bone marrow niches in normal bone marrow function and during hemopathies progression // *Hematol. Rev.* 2009. V. 1. № 2. e 14.
 38. *Lauritsen J.P.H., Haks M.C., Lefebvre J.M. et al.* Recent insights into the signals that control $\alpha\beta/\gamma\delta$ -lineage fate // *Immunol. Rev.* 2006. V. 209. № 1. P. 176–90.
 39. *Luc S., Buza-Vidas N., Jacobsen S. E. W.* Biological and molecular evidence for existence of lymphoid-primed multipotent progenitors // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. V. 1106. P. 89–94.
 40. *Ma Q., Jones D., Borghesani P.R. et al.* Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis, and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. № 16. P. 9448–53.
 41. *Martin C.H., Aifantis I., Scimone M.L. et al.* Efficient thymic immigration of B220+ lymphoid-restricted

- bone marrow cells with T precursor potential // *Nat. Immunol.* 2003. V. 4. № 9. P. 866–873.
42. *Mick V.E., Starr T.K., McCaughy T.M. et al.* The regulated expression of a diverse set of genes during thymocyte positive selection in vivo // *J. Immunol.* 2004. V. 173. № 9. P. 5434–5444.
 43. *Molecular Basis of Hematopoiesis* / Eds Wickrema A., Kee B. Springer. 2009. 257 p.
 44. *Montecino-Rodriguez E., Dorshkind K.* Identification of B/macrophage progenitors in adult bone marrow // *Semin. Immunol.* 2002. V. 14. № 6. P. 371–376.
 45. *Nervi B., Link D.C., DiPersio J.F.* Cytokines and hematopoietic stem cell mobilization // *J. Cell Biochem.* 2006. V. 99. № 3. P. 690–705.
 46. *Omatsu Y., Sugiyama T., Kohara H. et al.* The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche // *Immunity.* 2010. V. 33. № 3. P. 387–399.
 47. *Papamichail M., Perez S.A., Gritzapis A.D., Baxevas C.N.* Natural killer lymphocytes: biology, development, and function // *Cancer Immunol. Immunother.* 2004. V. 53. № 3. P. 176–186.
 48. *Perez-Andres M., Paiva B., Nieto W.G. et al.* Human Peripheral Blood B-Cell Compartments: A Crossroad in B-Cell Traffic // *Cytometry. B. Clin. Cytom.* 2010. V. 78. № 1. P. 47–60.
 49. *Pui J.C., Allman D., Xu L., et al.* Notch1 expression in early lymphopoiesis influences B versus T lineage determination // *Immunity.* 1999. V. 11. № 3. P. 299–308.
 50. *Rodewald H.R., Kretzschmar K., Takeda S. et al.* Identification of pro-thymocytes in murine fetal blood: T lineage commitment can precede thymus colonization // *EMBO J.* 1994. V. 13. № 18. P. 4229–4240.
 51. *Rolink A.G., Massa S., Balciunaitė G., Ceredig R.* Early lymphocyte development in bone marrow and thymus. *Swiss Med. Wkly.* 2006. V. 136. № 43–44. P. 679–83.
 52. *Samitas K., Lötvall J., Bossios A.* B Cells: From early development to regulating allergic diseases // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2010. V. 58. P. 209–225.
 53. *Schwarz B.A., Bhandoola A.* Trafficking from the bone marrow to the thymus: a prerequisite for thymopoiesis // *Immunol. Rev.* 2006. V. 209. № 1. P. 47–57.
 54. *Schwarz B.A., Sambandam A., Maillard I. et al.* Selective thymus settling regulated by cytokine and chemokine receptors // *J. Immunol.* 2007. V. 178. № 9. P. 2008–2017.
 55. *Shimoto M., Sugiyama T., Nagasawa T.* Numerous niches for hematopoietic stem cells remain empty during homeostasis // *Blood.* 2017. V. 129. № 15. P. 2124–2131.
 56. *Sparkling Signals* / Eds Baier G., Schraven B., Zügel U., von Bonin A. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. 185 p.
 57. *Sugiyama T., Omatsu Y., Nagasawa T.* Niches for hematopoietic stem cells and immune cell progenitors // *Int. Immunol.* 2019. V. 31. № 1. P. 5–11.
 58. *Sugiyama T., Kohara H., Noda M., Nagasawa T.* Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches // *Immunity.* 2006. V. 25. № 6. P. 977–988.
 59. *van Lochem E.G., van der Velden V.H., Wind H.K. et al.* Immunophenotypic differentiation patterns of normal hematopoiesis in human bone marrow: Reference patterns for age-related changes and disease-induced shifts // *Cytometry. B. Clin. Cytom.* 2004. V. 60. № 1. P. 1–13.
 60. *Wilson A., Oser G.M., Jaworski M. et al.* Dormant and self-renewing hematopoietic stem cells and their niches // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007. V. 1106. P. 64–75.
 61. *Wolterink R.K., Garcı́a-Ojeda M.E., Vosshenrich C.A.J. et al.* The intrathymic crossroads of T and NK cell differentiation // *Immunol. Rev.* 2010. V. 238. № 1. P. 126–37.
 62. *Wright D.E., Wagers A.J., Gulati A.P. et al.* Physiological migration of hematopoietic stem and progenitor cells // *Science.* 2001. V. 294. № 5548. P. 1933–1936.
 63. *Wu M., Kwon H.Y., Rattis F. et al.* Imaging Hematopoietic Precursor Division in Real Time. // *Cell Stem Cell.* 2007. V. 1. № 5. P. 541–554.
 64. *Xiong N., Raulet D.H.* Development and selection of $\gamma\delta$ T cells // *Immunological Reviews.* 2007. V. 215. P. 15–31.
 65. *Yin T., Li L.* The stem cell niches in bone // *J. Clin. Invest.* 2006. V. 116. № 5. P. 1195–1201.
 66. *Yoon S.R., Chung J.W., Choi I.* Development of Natural Killer Cells from Hematopoietic Stem Cells // *Mol. Cells.* 2007. V. 24. № 1. P. 1–8.
 67. *Zhang J., Niu C., Ye L. et al.* Identification of the hematopoietic stem cell niche and control of the niche size // *Nature.* 2003 Oct 23. 425(6960): 836–41.
 68. *Zlotoff D.A., Schwarz B.A., Bhandoola A.* The long road to the thymus: the generation, mobilization, and circulation of T-cell progenitors in mouse and man // *Semin. Immunopathol.* 2008. V. 30. № 4. P. 371–82.

Lymphopoiesis and Migration Processes

A. F. Poveshchenko^a, V. I. Konenkov^a, G. A. Shkurat^{a, #}, and A. Y. Letyagin^a

^aResearch Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630117 Novosibirsk, Russia

[#]e-mail: gashkurat2016@yandex.ru

Received March, 7, 2019; revised April 14, 2019; accepted May 12, 2019

The review is devoted to the analysis of the mechanisms of differentiation, maturation and migration of lymphoid cell populations and their precursors. As a result of a complex multistep process of differentiation of hematopoietic stem cells, mature T-, B- and NKT-cells are formed.

Keywords: lymphopoiesis, hematopoietic stem cells (HSC), lymphocytes, cell migration