

Д.В. Шевырев, В.А. Козлов

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии,  
Новосибирск, Российская Федерация

# Роль гомеостатической пролиферации и мутаций генов МНС в развитии ревматоидного артрита

*Этиология и патогенез ревматоидного артрита остаются малоизученными, несмотря на большое число исследований, посвященных этому вопросу. В данном обзоре мы выдвигаем гипотезу, согласно которой развитие ревматоидного артрита связано с генетически детерминированными изменениями в ландшафте презентации аутоантигенов, на которые накладывается изменение репертуаров TCR эффекторных и регуляторных клеток вследствие процесса гомеостатической пролиферации. Мы предполагаем, что в результате этого процесса происходит качественное изменение клональной организации популяций эффекторных и регуляторных лимфоцитов, которое приводит к нарушению иммунного равновесия. Другими словами, возникает состояние, когда существуют аутореактивные клоны, для подавления которых нет специфических клонов T-регуляторных клеток. Если такие аутореактивные клоны имеют специфичность TCR к антигенным детерминантам, презентация которых усиливается в результате SNP мутаций в генах МНС, то происходит активация адаптивного иммунитета и развивается аутоиммунный процесс. По-видимому, терапия, основанная на специфической делеции аутореактивных клонов эффекторных клеток или на восполнении клонов T-регуляторных клеток с помощью технологий CAR-T-лимфоцитов, является перспективным подходом персонализированной медицины.*

638

**Ключевые слова:** гомеостатическая пролиферация, SNP мутации, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, репертуары TCR  
**Для цитирования:** Шевырев Д.В., Козлов В.А. Роль гомеостатической пролиферации и SNP мутаций генов МНС в развитии ревматоидного артрита. *Вестник РАМН.* 2020;75(6):638–646. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1298>

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое системное аутоиммунное заболевание (АИЗ), поражающее преимущественно суставы, а также другие системы органов, которое в отсутствие адекватного лечения часто приводит к инвалидности и ложится тяжелым социально-экономическим бременем. Заболеванию чаще подвержены женщины трудоспособного возраста — манифестация приходится на возраст от 45 до 60 лет. Распространенность РА в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [1]. В настоящее время считается, что РА — это мультифакториальное заболевание, обусловленное генетической предрасположенностью и воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды. В основе

патогенеза РА лежит нарушение толерантности к собственным антигенам. На начальной стадии заболевания происходит последовательная активация системы врожденного, а затем адаптивного иммунного ответа с продукцией аутоантител к различным молекулам, включая модифицированные антигенные детерминанты. На последующих стадиях РА клетки первичного и адаптивного иммунитета способствуют усилению и персистенции хронического воспаления [2].

Несмотря на то что в настоящее время накоплено огромное количество разнообразных данных относительно этиологии и патогенеза РА, точные причины и механизмы развития этого заболевания остаются в значительной степени неизвестными. Низкая конкордантность по развитию РА у монозигот-

D.V. Shevyrev, V.A. Kozlov

Research Institute for Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

## The Role of Homeostatic Proliferation and Mutations in MHC Genes in the Development of Rheumatoid Arthritis

*Great efforts have been made to study the etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis in the last few decades, but this issue remains widely unknown. In this review, we suggest a hypothesis according to which the development of rheumatoid arthritis is associated with a genetically determined enhancement of self-antigens presentation and decrease in TCR repertoire diversity due to homeostatic proliferation (HP). We suppose that qualitative changes in the TCR landscape of effector and regulatory T-cells populations lead to immune disequilibrium. I.e. HP results in the condition when self-reactive T-cell clones appear to which no specific T-regulatory cells exist. If such self-reactive clones have TCR specific to modified auto-antigens, which presentation increased due to SNP mutations in MHC genes, then the adaptive immunity is activated, and rheumatoid arthritis develops. Obviously, therapy based on the deletion of self-reactive T-cells clones involved in the RA process or on the replenishment of Treg clones by CAR-T-cells is the perspective approach of personalized medicine.*

**Keywords:** homeostatic proliferation, single nucleotide polymorphism, autoimmunity, rheumatoid arthritis, TCR diversity

**For citation:** Shevyrev DV, Kozlov VA. The Role of Homeostatic Proliferation and Mutations in MHC Genes in the Development of Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(6):638–646. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1298>

ных близнецов накладывает определенные ограничения на представление о первостепенной роли генетических факторов в развитии РА. Предполагается, что влияние неблагоприятных факторов внешней среды приводит к реализации риска РА у лиц с генетической предрасположенностью. В данном обзоре мы предполагаем, что определенные изменения в разнообразии презентруемых антигенных детерминант, связанные с (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) SNP мутациями в генах главного комплекса гистосовместимости, и изменения репертуаров TCR эффекторных и регуляторных клеток вследствие гомеостатической пролиферации являются ключевыми в развитии РА.

### Вклад SNP мутаций генов МНС II в патогенез ревматоидного артрита

В настоящее время хорошо известно, что наследственные факторы являются предикторами развития и тяжести течения РА. Однако конкордантность по развитию РА у монозиготных близнецов составляет всего 12–15%, у дизиготных — 2–5% [3]. Такая относительно низкая конкордантность объясняется необходимостью реализации средовых факторов для развития заболевания. Наиболее значимым генетическим фактором риска развития РА является носительство аллели, расположенной в локусе главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II), — HLA-DR4. Отношение шансов развития РА у носителей аллели HLA-DR4 составляет 5:1. Связь между HLA-DR и РА была описана еще в 1970-х годах в исследовании, где было показано, что HLA-DR4 присутствует у 70% пациентов с РА в сравнении с 30% в контрольной группе условно здоровых доноров. В третьей гипервариабельной области цепи DRβ был идентифицирован так называемый эпитоп восприимчивости (susceptibility epitope, SE) [4], который расположен между 70-м и 74-м аминокислотными остатками и представляет последовательность глутамин–лизин–аргинин–аланин–аланин (QKRAA), которая присутствует в DR1β, а также в некоторых DR4- и DR14-цепях. Аллельные варианты, в которых наблюдается эпитоп восприимчивости, включают DRB\*0401, DRB\*0404, DRB\*0405, DRB\*0101 и DRB\*1402. Более 90% пациентов с РА являются носителями по крайней мере одного из представленных аллелей [5–7]. Интересно отметить, что аминокислотные остатки эпитопа восприимчивости QKRAA расположены вне антигенсвязывающего желобка молекулы МНС II, и прямое участие в связывании антигенных детерминант этой последовательностью аминокислот остается под вопросом. Однако не вызывает сомнений связь эпитопа восприимчивости QKRAA с тяжестью заболевания, повышенной склонностью к внесуставным проявлениям и продукцией антител к цитруллинированным пептидам [8]. Не так давно в исследованиях, посвященных роли эпитопа восприимчивости в развитии РА, были идентифицированы дополнительные аминокислоты, помимо QKRAA, связанные с повышенным риском реализации заболевания. Было установлено, что три аминокислотных позиции (11, 71 и 74) цепи HLA-DRβ, а также аминокислотный полиморфизм в позиции 9 цепи HLA-B и в позиции 9 цепи HLA-DPβ1 практически полностью объясняют связь различных вариантов МНС с развитием РА. Аминокислоты во всех этих позициях расположены в антигенсвязывающем желобке молекул МНС и могут увеличивать риск заболевания через избирательную презентацию артрит-

ассоциированных антигенных детерминант, например фрагментов цитруллинированных протеинов. Например, валин или лейцин в положении I1 цепи HLA-DRβ значительно увеличивает аффинность связи желобка молекулы HLA-DR к цитруллинированному виментину, чем к неизмененному виментину, и соответственно увеличивает риск развития РА. В то время как серин в этом положении снижает риск развития заболевания [9]. Таким образом, РА-ассоциированные аллели обеспечивают более эффективную презентацию антигенных детерминант поврежденных (в основном цитруллинированных) протеинов Т-лимфоцитам, чем неизменных белков, что является первым шагом вовлечения адаптивного иммунитета в патогенез РА [10]. Стоит отметить, что кроме генов МНС на данный момент выявлено более 100 однонуклеотидных полиморфизмов генов, связанных с повышенным риском развития РА и других аутоиммунных заболеваний. Определенные аллельные варианты цитокинов и их рецепторов, различных ферментов и молекул, участвующих в активации и миграции лимфоцитов, связаны с повышенным риском развития РА [11, 12]. Например, некоторые функциональные гаплотипы фермента пептидил-аргинин-деиминазы (Peptidylarginine Deiminase, PAD), который участвует в цитруллинировании аминокислот, связаны с более высокой стабильностью и пролонгированным существованием мРНК данного фермента, что может усиливать цитруллинирование пептидов. Так, носители изоформы фермента PAD4 в 2 раза чаще подвержены развитию РА [13]. Установлено, что кроме генетических факторов эпигенетические изменения также способствуют развитию РА, что особенно хорошо проявляется у монозиготных близнецов. Было продемонстрировано высокое сходство профилей метилирования ДНК у монозиготных близнецов в отличие от дизиготных, что определяет более низкую конкордантность по реализации РА у дизиготных близнецов [14].

Негативное влияние факторов окружающей среды является необходимым для реализации РА. Установлена тесная связь между курением, ожирением, нерациональным питанием, особенностями микробиоты и различными инфекциями с развитием РА [15]. Однако в конечном итоге все эти факторы приводят к повреждению различных протеинов и последующему развитию иммунного ответа против «измененного своего» у лиц с генетической предрасположенностью, которая и определяет усиление презентации таких измененных аутоантигенов Т-лимфоцитам.

Начальная фаза заболевания (фаза инициации, или триггерная) связана с посттрансляционными модификациями различных протеинов под влиянием фермента нейтрофилов — пептидил-аргинин-деиминазы (PAD), которая преобразует положительно заряженный аргинин в полярный, но нейтральный цитруллин. Цитруллинированию подвергаются различные белки межклеточного матрикса, такие как виментин, фибрин, фибронектин, коллаген II типа, а также EBNA-1 (Epstein-Barr Nuclear Antigen 1), гистоны, α-енолаза и др. Стоит отметить, что цитруллинирование пептидов повсеместно встречается в организмах млекопитающих в ходе физиологических или патологических процессов и не является уникальной особенностью РА. Однако продукция антител, распознающих цитруллинированные пептиды, отличает лиц, подверженных высокому риску развития РА. Такие антитела обнаруживаются более чем у 90% пациентов с РА. Наличие аутоантител к другим посттрансляционно модифицированным антигенам, появившимся в результате кар-

бамелирования или ацелирования протеинов, может наблюдаться в группе пациентов, негативных по антителам к цитруллинированным пептидам (АСРА). Существование АСРА-позитивных и негативных вариантов РА связано с особенностями антигенной презентации и ассоциировано с определенными аллельными вариантами МНС II, которые были описаны выше [16]. Посттрансляционные модификации протеинов в большей степени вызваны деятельностью нейтрофилов, в то время как появление антител к этим измененным протеинам отражает вовлеченность адаптивного иммунитета. Как было отмечено ранее, именно изменения в спектре презентуемых аутоантигенов играют ключевую роль в активации вторичного иммунного ответа при РА, что является одним из центральных факторов срыва аутоотолерантности.

### Патологическая активация иммунной системы на разных клинических стадиях ревматоидного артрита

Важно отметить, что на этапе выработки антител в процесс включаются вторичные лимфоидные органы, которые зачастую не связаны с какими-либо суставами, так как посттрансляционные модификации протеинов и продукция соответствующих антител могут быть вызваны первичным инфекционным процессом или каким-либо повреждающим фактором, не связанным с суставами [15, 16]. Данная стадия может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет и характеризуется наличием циркулирующих аутоантител, увеличением концентрации различных воспалительных цитокинов и хемокинов, а также нарушением обмена веществ [17].

Клиническая манифестация болезни (ранний артрит) связана с развитием симметричного синовита в мелких суставах и различными коморбидными состояниями [6]. На этом этапе в синовиальную оболочку проникают лейкоциты, которые продуцируют различные медиаторы воспаления, что приводит к изменению функциональной активности фибробластоподобных синовиоцитов (FLS). Массивная инфильтрация макрофагами и моноцитами играет ключевую роль в развитии синовиального воспаления [18]. АСРА вызывают продукцию TNF- $\alpha$  макрофагами и моноцитами через взаимодействие с цитруллинированным HSPA5 (Heat-shock 70kD protein-5) [19]. Увеличение соотношения провоспалительных моноцитов к противовоспалительным в синовиальной оболочке способствует остеокластогенезу и последующей костной деструкции [20]. Также было показано, что АРСА через TLR могут активировать тучные клетки, которые наряду с Th17-лимфоцитами являются одними из основных продуцентов провоспалительного IL-17 в синовии [21, 22]. Накопление дендритных клеток (преимущественно миелоидных) в полости сустава индуцирует дифференцировку и активацию T- и B-клеток, которые на данной стадии становятся основными патогенетическими факторами РА, поддерживают синовит, участвуют в продукции аутоантител и провоспалительных цитокинов [16].

Стадия развитого артрита характеризуется гиперплазией синовия, повреждением хрящевой и костной тканей, а также системными проявлениями заболевания. Чрезмерная пролиферация фибробластоподобных синовиоцитов (FLS) возникает в результате потери контактного торможения, а также повышенной устойчивости к апоптозу этих клеток из-за изменения функциональной активности транскрипционного фактора p53, избыточной экс-

прессии HSP70 и активации HSF1 (Heat Shock Factor 1) в условиях воспаления. Активация FLS приводит к продукции провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ, что создает микроокружение для пролиферации эффекторных T- и B-клеток и способствует привлечению и накоплению нейтрофилов в синовии. Все это обеспечивает персистенцию воспаления и дальнейшее повреждение тканей сустава [23–25]. Происходит прогрессирующее снижение числа хондроцитов из-за апоптоза, деградация компонентов хрящевого матрикса, что проявляется сужением суставной щели на рентгенографии. Повышенные концентрации TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и RANKL, а также взаимодействие АСРА-антител с предшественниками остеокластов вызывают усиление остеокластогенеза, нарушают формирование костной ткани *de novo*, приводят к костной резорбции и потере костной массы [26–28].

Также РА характеризуется рядом системных внесуставных проявлений, развитие которых не только влияет на физическое и эмоциональное здоровье пациентов, но также усугубляет прогноз и влияет на выживаемость [29]. Внесуставные проявления РА могут возникнуть на любом этапе после начала заболевания и включают поражение кожи, глаз, сердца, легких, почек, нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Вовлечение в патологический процесс перечисленных систем органов чаще наблюдается у пациентов с тяжелым, активным течением заболевания, связано с повышенной смертностью и ассоциировано с носительством аллели HLA-DR4. Внесуставные проявления РА встречаются примерно у 40% пациентов вне зависимости от пола и возраста [30]. Например, показано, что при РА риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 4 раза выше, чем в общей популяции, и они представляют основную причину повышенной смертности пациентов с РА. Главными причинами развития этой группы патологий являются эндотелиальная дисфункция и склонность к повышенному атерогенезу при РА [31]. Глазные патологии, связанные с РА, также выступают факторами, ухудшающими течение заболевания. Наиболее часто встречаются кератоконъюнктивиты, кератиты, увеиты и склериты. Последние две патологии могут приводить к потере зрения [32]. Наиболее частым кожным симптомом являются ревматические узелки, которые встречаются в 20% всех внесуставных проявлений. В центральной части узелка наблюдается фибриноидный некроз, окруженный фибробластами: считается, что он возникает из-за воспаления мелких сосудов. Другими кожными проявлениями ревматоидного васкулита являются точечные кровоизлияния, периунгулярные инфаркты и язвы на ногах [33]. Заболевание легких встречается примерно у 7% пациентов с РА, преимущественно это интерстициальные болезни легких, они также наблюдаются чаще в группе АСРА-позитивных пациентов, и их развитие ассоциировано с повышенной смертностью [34]. Гематологические проявления РА включают анемию, нейтропению, склонность к злокачественным процессам, а также изменения числа тромбоцитов [35]. Множество различных факторов приводит к развитию анемии, к ним можно отнести действие медикаментов, повышенную склонность к желудочно-кишечным кровотечениям, подавление костномозгового кроветворения и эритропоэза [36]. При этом тяжесть анемии коррелирует с активностью течения РА и выраженностью суставного синдрома [37].

В ряде исследований было показано, что центральная роль в патогенезе внесуставных проявлений при РА

принадлежит провоспалительным цитокинам, особенно семейству фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-17 [38]. Опосредованное цитокинами воспаление определяет развитие васкулита и формирование ревматических узелков, является основой повышенного атерогенеза при развитии сердечно-сосудистых осложнений, участвует в патогенезе глазных симптомов и легочных проявлений. Установлено, что повышенный уровень TNF- $\alpha$  негативно влияет на кроветворение и выступает одной из причин нарушения эритропоэза [39]. Повышенная сывороточная концентрация IL-6 стимулирует выработку гепсидина гепатоцитами, который нарушает поступление железа в клетки эритроидного дифферона, что также является одним из факторов развития анемии [40].

Системные и внесуставные проявления РА обычно развиваются после манифестации заболевания и связаны с вовлечением в процесс адаптивного иммунитета. Несмотря на важную роль генетических факторов как предикторов развития РА, в настоящее время аутоиммунные заболевания ревматологического профиля рассматриваются как клинические синдромы, развитие которых связано с избыточной, патологической активацией Т- и В-клеток, антигенпрезентирующих (АПК) и других клеток, что приводит к прогрессирующему воспалению и деструкции внутренних органов. Таким образом, в основе патогенеза РА лежит нарушение аутоотолерантности, которое происходит в результате комбинированного действия генетических и средовых факторов, и нарушение баланса между эффекторными и регуляторными компонентами иммунной системы играет ключевую роль в развитии РА [41].

### **Значение лимфопении в развитии аутоиммунных заболеваний и ревматоидного артрита**

По-видимому, одного усиления презентации измененных аутоантигенов недостаточно для развития всех описанных выше иммунологических проявлений, и требуется некое качественное изменение иммунной системы, которое приведет к дальнейшему развитию патологических процессов, связанных с различными клиническими стадиями РА.

В этом контексте интересно отметить, что в последние годы широко обсуждается общая модель развития аутоиммунных заболеваний, в которой в качестве причин нарушения аутоотолерантности рассматриваются два фактора: триггер в виде лимфопении и какое-либо нарушение, связанное с абсолютным или относительным снижением функции регуляторного звена иммунитета [42, 43], например истощение пула Т-регуляторных клеток, локальное воспаление тканей вследствие действия какого-либо повреждающего фактора или избыточная продукция провоспалительных цитокинов в мышечных моделях аутоиммунных заболеваний. По-видимому, усиление презентации собственных антигенов Т-лимфоцитам также может являться нарушением, которое приводит к относительному дефициту функции регуляторного звена иммунитета. Исследования на мышцах четко демонстрируют связь между нарушением аутоотолерантности и лимфопенией, однако оба состояния часто существуют независимо. Мыши с лимфопенией, полученные в результате генетических манипуляций или постнатального облучения, в большинстве случаев не демонстрируют развитие аутоиммунных патологий [44]. Кроме того, некоторые мышеч-

ные аутоиммунные синдромы явно возникают у мышей с нормальным количеством Т-клеток. Тем не менее многие хорошо описанные мышечные модели аутоиммунитета встречаются у мышей с лимфопенией, и тщательный анализ существующих данных показывает, что сама лимфопения вносит вклад в патогенез аутоиммунных патологий [45]. Например, для мышей линии NOD характерна лимфопения, и у них развивается аутоиммунный диабет, при этом восстановление пула Т-клеток за счет иммунизации или адаптивного переноса значительно отсрочивает или предотвращает развитие диабета [46]. Важно отметить, что сама по себе лимфопения не является достаточной для развития аутоиммунных симптомов. Так, для конгенных мышей линии Idd3.NOD также характерна лимфопения, однако у них не наблюдаются признаки аутоиммунных заболеваний. При изучении генетических отличий между этими линиями мышей было обнаружено, что NOD-мыши имеют повышенную продукцию IL-21 и повышенную экспрессию рецептора этого цитокина на Т-клетках [42]. Таким образом, самопроизвольное развитие аутоиммунного диабета у мышей NOD, по-видимому, является результатом сочетания лимфопении и увеличения продукции IL-21. При этом по отдельности одной лимфопении или повышенной экспрессии IL-21 недостаточно для развития аутоиммунных проявлений. Из этого следует, что лимфопения является триггером развития аутоиммунного синдрома, по крайней мере у мышей линии NOD.

Релевантность данной двухфакторной модели развития АИЗ хорошо демонстрируют исследования, проведенные Zhang и Bevan на мышечных моделях с нокаутом гена, отвечающего за экспрессию рецептора TGF- $\beta$  на Т-клетках [47]. В этих исследованиях было показано, что для развития аутоиммунных проявлений требуются триггер, такой как лимфопения, и одновременное нарушение сигнального пути TGF- $\beta$ . При этом сохранение передачи сигнала от TGF- $\beta$  на фоне лимфопении предотвращает развитие аутоиммунных проявлений, и, наоборот, нарушение сигнального пути TGF- $\beta$  в отсутствие лимфопении не вызывает аутоиммунных заболеваний [43, 47]. В предыдущих исследованиях было показано, что Т-регуляторные клетки при адаптивном переносе от мышей дикого типа не предотвращают развитие аутоиммунных синдромов у мышей с дефицитом экспрессии рецептора TGF- $\beta$  [48, 49]. Однако роль этих клеток в данной модели не может быть полностью проигнорирована. Учитывая, что продукция TGF- $\beta$  является одним из основных механизмов действия Treg-клеток, можно предположить, что Т-клетки, дефицитные по экспрессии рецептора к TGF- $\beta$ , имеют повышенную резистентность к супрессорным влияниям со стороны Treg-лимфоцитов в данной модели [42]. Являясь одними из основных продуцентов TGF- $\beta$ , Treg-клетки могут играть важную роль в контексте двухфакторной модели аутоиммунных заболеваний, так как недостаточность их функций может представлять второй фактор, помимо лимфопении, необходимый для развития АИЗ. Действительно хорошо описано развитие аутоиммунных заболеваний у человека и животных при тотальной недостаточной функциональной активности Treg-лимфоцитов вследствие дефицита FoxP3 или нарушения сигналинга IL-2 [50, 51].

В данном контексте стоит отметить, что лимфопения часто сопровождается различными аутоиммунными заболеваниями человека. Снижение общего числа лимфоцитов наблюдается при ревматоидном артрите, сахарном диабете I типа, болезни Крона, системной красной волчан-

ке, первичных васкулитах и синдроме Шегрена [52, 53]. Однако трудно достоверно определить, является лимфопения причиной или следствием аутоиммунных заболеваний. Кроме того, сами терапевтические подходы к лечению АИЗ могут вызывать лимфопению. В 2000-х годах был проведен ряд исследований, в которых обнаружено, что у пациентов с АИЗ, в частности при РА, с самых ранних этапов заболевания и вне зависимости от стадии наблюдается значительное снижение тимопоэза, что может служить первичной причиной лимфопении [54]. Более того, в некоторых работах было показано, что при лечении заболеваний, которые требуют применения терапевтических методов, вызывающих лимфопению, с высокой частотой вторично развиваются различные аутоиммунные синдромы, индуцированные снижением числа лимфоцитов [55].

Таким образом, становится очевидным, что помимо генетических факторов лимфопения может играть роль триггера в развитии РА. Механизмы негативного влияния лимфопении разнообразны, сложны и напрямую связаны с процессом гомеостатической пролиферации (ГП). ГП — это физиологический процесс численного восстановления периферического пула Т-лимфоцитов после лимфопении любой этиологии путем антигенспецифической пролиферации лимфоцитов под влиянием ИЛ-7 и ИЛ-15, который в зависимости от выраженности лимфопении может приобретать патологические черты [56–58].

Стоит отметить, что в условиях лимфопении формируется относительный дефицит ИЛ-2 из-за снижения числа клеток — продуцентов этого цитокина, и *in vivo* это может являться дополнительным условием снижения функциональной активности Трег-клеток, для гомеостаза которых ИЛ-2 играет первостепенную роль. Это приводит к растормаживанию пролиферации различных клонов Т-клеток, в числе которых большую часть могут занимать аутореактивные клоны [59–62]. В этом контексте стоит отметить, что способность Трег-лимфоцитов подавлять пролиферацию эффекторных клеток, вызванную сильным сигналом ТCR, резко снижается в присутствии ИЛ-7 [63], уровень которого повышен при лимфопении. Это является дополнительным фактором, который обеспечивает ускользание аутореактивных клонов Т-лимфоцитов от супрессорного влияния Трег-клеток в условиях гомеостатической пролиферации. Отбор аутореактивных клонов в процессе ГП происходит благодаря конкуренции между различными клонами Т-лимфоцитов за сигналы к пролиферации, в числе которых наибольшую роль начинает играть сигнал, передающийся через ТCR. В этой конкуренции преимущество принадлежит тем клонам лимфоцитов, чьи ТCR с относительно более высокой аффинностью связывают пептид в комплексе МНС. Учитывая, что одновременно в организме не может презентироваться все разнообразие антигенных детерминант и в результате кросспрезентации большую часть представляемых антигенов составляют эпитопы собственных белков, можно предположить, что в пролиферацию вступают клетки с более высоким сродством ТCR к аутопептидам, а также небольшое число клонов, специфичных к чужеродным антигенам, которые в данный момент присутствуют в организме. Показано, что в процесс ГП вступает примерно 30% Т-лимфоцитов, и это клетки, обладающие относительно высоким аффинитетом к аутоантигенам [64]. Таким образом, в результате гомеостатической пролиферации происходят отбор потенциально аутореактивных клонов Т-клеток и их пролиферация.

Это приводит к снижению разнообразия репертуара Т-клеточных рецепторов и увеличивает вероятность развития аутоиммунных заболеваний.

Хорошо известно, что основными клетками, которые обеспечивают периферическую аутоотолерантность, являются Трег-лимфоциты, обладающие широким спектром супрессорных механизмов. Образование Трег-клеток в организме может происходить в тимусе (tTreg) и на периферии (pTreg) вследствие индукции Трег-лимфоцитов из эффекторных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в определенных условиях [65]. Известно, что репертуары ТCR между tTreg- и эффекторными CD4<sup>+</sup>-клетками перекрываются слабо [66]. По-видимому, во множестве клонов эффекторных Т-клеток с общим с tTreg-клетками набором специфичностей ТCR представлено наибольшее число аутореактивных клонов, которые должны быть подавлены на периферии с помощью Трег-лимфоцитов той же специфичности. В этом контексте важными с точки зрения понимания баланса между эффекторными и регуляторными клетками при ревматоидном артрите представляются исследования М. Rossetti et al., в которых был проведен анализ репертуаров ТCR для Трег-лимфоцитов и эффекторных Т-клеток в общем кровотоке, а также в синовиальной жидкости суставов, вовлеченных в патологический процесс. В результате исследования было выявлено несколько интересных особенностей. Во-первых, пулы эффекторных и регуляторных клеток в синовии были представлены узкими репертуарами ТCR, которые частично перекрывались, т.е. часть активированных Трег-клеток, связанных с воспалением в синовии, имеют общую антигенную специфичность ТCR с эффекторными Т-лимфоцитами, участвующими в поддержании воспаления в суставах. В противоположность этому репертуары эффекторных и регуляторных клеток, не принадлежащие синовиальному множеству ТCR, не перекрывались. Это подтверждает предположение, что Трег-лимфоциты действуют в высокой степени специфично по отношению к антигену. Стоит отметить, что эффекторные клетки, принадлежащие синовиальному множеству ТCR, имели активированный фенотип, присутствовали в периферическом кровотоке и характеризовались высокой продукцией провоспалительных цитокинов. Подобно эффекторам, Трег-клетки, принадлежащие синовиальному множеству ТCR, имели активированный фенотип и были представлены в периферическом кровотоке в популяции HLA-DR<sup>+</sup> Трег-клеток. Супрессорная активность этих клеток была сохранена и не отличалась от остальных Трег-лимфоцитов периферического кровотока. Кроме того, репертуары ТCR эффекторных и регуляторных клеток, принадлежащие синовиальному множеству, были индивидуальными для каждого пациента [67]. Таким образом, представляется важным принимать во внимание гетерогенность популяции Трег-клеток, которая определяется антигенной специфичностью ТCR. Возможно, дефект в регуляторных механизмах при РА определяется не на популяционном уровне, а на уровне, ограниченном набором клонов Трег-клеток, имеющих высокую специфичность к определенным антигенам, в отношении которых происходит нарушение толерантности. В этом контексте важно учитывать, что репертуары ТCR между ассоциированными с воспалением регуляторными и эффекторными клетками перекрывались лишь частично, что говорит о наличии «пробелов» в популяции Трег-лимфоцитов. Другими словами, существуют такие клоны эффекторных клеток, для которых нет Трег-клонов с соответствующей специфичностью ТCR, что может представлять основу для нарушения

равновесия между регуляторными и эффекторными звеньями иммунитета. Более того, для каждого пациента такое клональное несоответствие индивидуально. По-видимому, это объясняется тем, что в каждом конкретном случае в основе патологического процесса лежат разные наборы антигенных детерминант, в отношении которых нарушается толерантность.

Стоит отметить, что в последние годы большое внимание уделяется исследованиям разнообразия TCR различных субпопуляций Т-лимфоцитов. Показано значительное снижение такого разнообразия с возрастом [68], что может происходить вследствие гомеостатической пролиферации и негативно влиять на поддержание иммунного равновесия в организме. Возможно, вклад гомеостатической пролиферации в повышение вероятности АИЗ в большей степени сводится даже не к отбору потенциально аутореактивных клонов, а к снижению разнообразия TCR. По-видимому, во время инициации иммунного ответа против какого-либо антигенного вызова происходит одновременная активация широкого спектра клонов Т-клеток. При этом в процессе разворачивания полноценного иммунного ответа в зависимости от природы антигенного стимула происходят выбор наиболее оптимальных типов иммунного ответа и дальнейшая экспансия узкого спектра клонов, наиболее подходящих для элиминации антигена или выработки толерантности к нему. Логично предположить, что успех такого «маневра» иммунной системы напрямую связан с разнообразием специфичностей TCR, задействованных на начальных этапах иммунного ответа. И уменьшение разнообразия репертуара TCR сужает область для такого «маневра» и снижает вероятность развития оптимального иммунного ответа в отношении какого-либо антигенного стимула, будь то ауто-, опухолевые или инфекционные антигены. Таким образом, речь идет о защитном разнообразии TCR (Protective Diversity), которое, по-видимому, является основным гарантом сохранения иммунного равновесия.

### Заключение

В течение жизни организм человека подвергается действию множества негативных факторов, таких как различные стрессы, инфекции, радиация, другие физические и химические воздействия, которые могут приводить к развитию лимфопении. Основными механизмами, направленными на восполнение пула Т-лимфоцитов, после лимфопении являются тимопоэз и гомеостатическая пролиферация. Однако интенсивность тимопоэза резко снижается примерно к 20 годам и перестает играть существенную роль [69], что связано с возрастной инволюцией тимуса, и ГП приобретает первостепенное значение. Образование новых лимфоцитов в тимусе из костномозговых предшественников обеспечивает сохранение разнообразия репертуаров TCR эффекторных и регуляторных клеток, в то время как ГП сопровождается снижением такого разнообразия, что, по-видимому, приводит к качественным изменениям иммунной системы и ее способности поддерживать иммунное равновесие при встрече с различными антигенными вызовами в течение жизни. Стоит отметить, что ГП — это физиологический процесс, однако при частом возникновении выраженной лимфопении ее интенсивность значительно возрастает. Это приводит к количественно-качественным изменениям, и ГП приобретает черты патологического

процесса [56–58]. Так или иначе, любой человек в течение жизни сталкивается с лимфопенией и процессом гомеостатической пролиферации, однако аутоиммунные заболевания развиваются не у всех. Здесь, по-видимому, требуется наличие генетической предрасположенности, которая проявляется в изменении ландшафта презентации антигенных детерминант и в усилении презентации модифицированных аутоантигенов, в отношении которых нарушается толерантность при РА. Изменение спектров специфичностей TCR регуляторных и эффекторных клеток, которое носит индивидуальный и вероятностный характер, приводит к состоянию, когда одновременно присутствуют аутореактивные клоны эффекторных клеток и отсутствуют клоны регуляторных лимфоцитов, способных специфично подавить активацию соответствующих клонов эффекторных клеток. На этом фоне усиление презентации модифицированных аутоантигенов в результате SNP мутаций в генах МНС становится пусковым механизмом активации адаптивного иммунитета и приводит к развитию патологических процессов, характерных для ревматоидного артрита.

Таким образом, в данном обзоре мы постарались описать один из возможных механизмов инициации и дальнейшего развития РА, который, вероятно, может оказаться релевантным и для других аутоиммунных патологий. На наш взгляд, для уточнения и детализации описанных выше механизмов требуются масштабные исследования с использованием методов секвенирования РНК одиночных клеток у различных пациентов с РА и здоровых доноров с целью изучения клональной организации популяций эффекторных и регуляторных клеток, а также определение индивидуальных антигенных детерминант, в отношении которых происходит нарушение толерантности. Однако последнее сопряжено с рядом методических трудностей. Выявление специфических клонов Т-лимфоцитов, которые участвуют в нарушении толерантности, позволит использовать индивидуальные подходы к терапии пациентов с РА, основанные на специфическом воздействии на эти клоны с помощью моноклональных антител или CAR-Т-лимфоцитов [70, 71]. Причем такая специфичность может быть основана на целевом воздействии даже не на гипервариабельные, а на вариабельные участки TCR, что позволит производить клональную делецию узкого спектра клонов, в том числе клонов, ответственных за развитие заболевания. Такой подход даст возможность сохранять разнообразие репертуара TCR, а не уничтожать целые популяции клеток, как, например, при использовании анти-CD19 CAR-Т-лимфоцитов в лечении В-клеточных лейкозов [72, 73].

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Д.В. Шевырев — разработка концепции, написание обзора; В.А. Козлов — финальное утверждение публикации. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
2. Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio AF, et al. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):175–184.
3. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356–361. doi: <https://doi.org/10.1038/nature01661>
4. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205–1213. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780301102>
5. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992;117(10):801–806. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-10-801>
6. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
7. Ting YT, Petersen J, Ramarathinam SH, et al. The interplay between citrullination and HLA-DRB1 polymorphism in shaping peptide binding hierarchies in rheumatoid arthritis. *J Biol Chem*. 2018;293(9):3236–3251. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001013>
8. Okada Y, Kim K, Han B, et al. Risk for ACPA-positive rheumatoid arthritis is driven by shared HLA amino acid polymorphisms in Asian and European populations. *Hum Mol Genet*. 2014;23(25):6916–6926. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu387>
9. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291–296. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.1076>
10. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1117–1121. doi: <https://doi.org/10.1002/art.21739>
11. Rawlings DJ, Dai X, Buckner JH. The role of PTPN22 risk variant in the development of autoimmunity: finding common ground between mouse and human. *J Immunol*. 2015;194(7):2977–2984. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403034>
12. Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A, Kochi Y. Genetics of rheumatoid arthritis in Asia — present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(6):375–379. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.7>
13. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2003;34(4):395–402. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1206>
14. Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, et al. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet*. 2009;41(2):240–245. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.286>
15. Croia C, Bursi R, Suter D, et al. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):347–357
16. Guo Q, Wang Y, Xu D, et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018;6:15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
17. van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1554–1561. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.124537>
18. Burmester GR, Dimitriu-Bona A, Waters SJ, Winchester RJ. Identification of three major synovial lining cell populations by monoclonal antibodies directed to Ia antigens and antigens associated with monocytes/macrophages and fibroblasts. *Scand J Immunol*. 1983;17(1):69–82. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1983.tb00767.x>
19. Lu MC, Lai NS, Yu HC, et al. Anti-citrullinated protein antibodies bind surface-expressed citrullinated Grp78 on monocyte/macrophages and stimulate tumor necrosis factor alpha production. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1213–1223. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27386>
20. Fukui S, Iwamoto N, Takatani A, et al. M1 and M2 Monocytes in Rheumatoid Arthritis: A Contribution of Imbalance of M1/M2 Monocytes to Osteoclastogenesis. *Front Immunol*. 2018;8:1958. Published 2018 Jan 8. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01958>
21. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol*. 2010;184(7):3336–3340. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903566>
22. Suurmond J, Rivellesse F, Dorjée AL, et al. Toll-like receptor triggering augments activation of human mast cells by anti-citrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1915–1923. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205562>
23. Filer A, Parsonage G, Smith E, et al. Differential survival of leukocyte subsets mediated by synovial, bone marrow, and skin fibroblasts: site-specific versus activation-dependent survival of T cells and neutrophils. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2096–2108. doi: <https://doi.org/10.1002/art.21930>
24. Aupperle KR, Boyle DL, Hendrix M, et al. Regulation of synovio-cyte proliferation, apoptosis, and invasion by the p53 tumor suppressor gene. *Am J Pathol*. 1998;152(4):1091–1098
25. Schett G, Redlich K, Xu Q, et al. Enhanced expression of heat shock protein 70 (hsp70) and heat shock factor 1 (HSF1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue. Differential regulation of hsp70 expression and hsf1 activation in synovial fibroblasts by proinflammatory cytokines, shear stress, and antiinflammatory drugs. *J Clin Invest*. 1998;102(2):302–311. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI2465>
26. Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, et al. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1295–1349. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2016>
27. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravalles EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1068–1076. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1045>
28. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1791–1802. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI60975>
29. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(1):62–67
30. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(6):213–217. doi: <https://doi.org/10.1007/pl00006853>
31. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737–2745. doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2-%23)
32. Young S. Ocular involvement in connective tissue disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(4):323–326. doi: [10.1007/s11882-005-0076-y](https://doi.org/10.1007/s11882-005-0076-y)
33. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(2):88–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.04.006>
34. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement

- and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(11):2031–2038. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez177>
35. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(5):251–259. doi: <https://doi.org/10.1080/030097402760375124>
  36. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1091–1095. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0133-4>
  37. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl7A):50S–57S. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.012>
  38. Moreland LW, Curtis JR. Systemic nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis: focus on inflammatory mechanisms. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(2):132–143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.08.003>
  39. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody therapy. *Blood*. 2002;100(2):474–482. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0136>
  40. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI20945>
  41. Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev*. 2011;241(1):5–19. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x>
  42. Krupica T Jr, Fry TJ, Mackall CL. Autoimmunity during lymphopenia: a two-hit model. *Clin Immunol*. 2006;120(2):121–128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.04.569>
  43. L'Huillier A, Ren G, Shi Y, Zhang J. A two-hit model of autoimmunity: lymphopenia and unresponsiveness to TGF- $\beta$  signaling. *Cell Mol Immunol*. 2012;9(5):369–370. doi: <https://doi.org/10.1038/cmi.2012.25>
  44. Stutman O. Postthymic T-cell development. *Immunol Rev*. 1986;91:159–194. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1986.tb01488.x>
  45. Gleeson PA, Toh BH, van Driel IR. Organ-specific autoimmunity induced by lymphopenia. *Immunol Rev*. 1996;149:97–125. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1996.tb00901.x>
  46. King C, Ilic A, Koelsch K, Sarvetnick N. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell*. 2004;117(2):265–277. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00335-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00335-6)
  47. Zhang N, Bevan MJ. TGF- $\beta$  signaling to T cells inhibits autoimmunity during lymphopenia-driven proliferation. *Nat Immunol*. 2012;13(7):667–673. Published 2012 May 27. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2319>
  48. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, et al. Transforming growth factor- $\beta$  regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99–146. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737>
  49. Marie JC, Liggitt D, Rudensky AY. Cellular mechanisms of fatal early-onset autoimmunity in mice with the T cell-specific targeting of transforming growth factor- $\beta$  receptor. *Immunity*. 2006;25(3):441–454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.07.012>
  50. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*. 2001;27(1):68–73. doi: <https://doi.org/10.1038/83784>
  51. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(4):430–435. doi: <https://doi.org/10.1097/00002281-200307000-00010>
  52. Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):178–180. doi: <https://doi.org/10.1186/ar1208>
  53. Symmons DP, Farr M, Salmon M, Bacon PA. Lymphopenia in rheumatoid arthritis. *J R Soc Med*. 1989;82(8):462–463
  54. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, et al. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(16):9203–9208. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.9203>
  55. Jones JL, Thompson SA, Loh P, et al. Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(50):20200–20205. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1313654110>
  56. Шевырев Д.В., Терещенко В.П., Козлов В.А. Гомеостатическая пролиферация: от нормы к патологии // *Российский иммунологический журнал*. — 2018. — № 15. — С. 91–105 [Shevyrev DV, Tereshchenko VP, Kozlov VA. Homeostatic proliferation: from health to pathology. *Russian Journal of Immunology*. 2018;21(4):91–105 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.7868/S1028722118020016>
  57. Shevyrev D, Tereshchenko V, Manova O, Kozlov V. Homeostatic proliferation as a physiological process and a risk factor for autoimmune pathology. *AIMS Allergy and Immunology*. 2021;5(1):18–32. doi: <https://doi.org/10.3934/Allergy.2021002>
  58. Шевырев Д.В., Блинова Е.А., Козлов В.А. Влияние гуморальных факторов гомеостатической пролиферации на Т-регуляторные клетки in vitro // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2019. — Т. 18. — № 1. — С. 286–293 [Shevyrev DV, Blinova EA, Kozlov VA. The influence of humoral factors of homeostatic proliferation on T-regulatory cells in vitro. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):286–293. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-286-293>
  59. Ge Q, Rao VP, Cho BK, et al. 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*. 2001;98(4):1728–1733. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.1728>
  60. Theofilopoulos AN, Dummer W, Kono DH. T cell homeostasis and systemic autoimmunity. *J Clin Invest*. 2001;108(3):335–340. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI12173>
  61. Kassiotis G, Zamoyska R, Stockinger B. Involvement of avidity for major histocompatibility complex in homeostasis of naive and memory T cells. *J Exp Med*. 2003;197(8):1007–1016. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20021812>
  62. Kieper WC, Burghardt JT, Surh CD. A role for TCR affinity in regulating naive T cell homeostasis. *J Immunol*. 2004;172(1):40–44. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.1.40>
  63. Heninger AK, Theil A, Wilhelm C, et al. IL-7 abrogates suppressive activity of human CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells and allows expansion of alloreactive and autoreactive T cells. *J Immunol*. 2012;189(12):5649–5658. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201286>
  64. Ge Q, Rao VP, Cho BK, et al. 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*. 2001;98(4):1728–1733. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.1728>
  65. Zheng SG, Wang J, Wang P, Gray JD, Horwitz DA. IL-2 is essential for TGF- $\beta$  to convert naive CD4+CD25- cells to CD25+Foxp3+ regulatory T cells and for expansion of these cells. *J Immunol*. 2007;178(4):2018–2027. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2018>
  66. Pacholczyk R, Ignatowicz H, Kraj P, Ignatowicz L. Origin and T cell receptor diversity of Foxp3+CD4+CD25+ T cells. *Immunity*. 2006;25(2):249–259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.05.016>
  67. Rossetti M, Spreafico R, Consolaro A, et al. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):435–441. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208992>



68. Britanova OV, Putintseva EV, Shugay M, et al. Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling. *J Immunol.* 2014;192(6):2689–2698. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302064>
69. Murray JM, Kaufmann GR, Hodgkin PD, et al. Naive T cells are maintained by thymic output in early ages but by proliferation without phenotypic change after age twenty. *Immunol Cell Biol.* 2003;81(6):487–495. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2003.01191.x>
70. Shugay M, Bagaev DV, Zvyagin IV, et al. VDJdb: a curated database of T-cell receptor sequences with known antigen specificity. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D419–D427. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx760>
71. Oh J, Warshaviak DT, Mkrtychyan M, et al. Single variable domains from the T cell receptor  $\beta$  chain function as mono- and bifunctional CARs and TCRs. *Sci Rep.* 2019;9(1):17291. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53756-4>
72. Migalska M, Sebastian A, Radwan J. Profiling of the TCR $\beta$  repertoire in non-model species using high-throughput sequencing. *Sci Rep.* 2018;8(1):11613. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30037-0>
73. Israelson MA, Stepanov AV, Staroverov DB, et al. Testing of monoclonal antibodies against T-cell receptor associated with ankylosing spondylitis. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2018;(5):71–79. doi: <https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.064>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шевырев Даниил Вадимович**, к.м.н., м.н.с. [*Daniil V. Shevurev*, MD, PhD, Junior Research Associate];

**адрес:** 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14 [**address:** 14 Yadrintsevskaya str., 630099, Novosibirsk, Russia];

**e-mail:** dr.daniil25@mail.ru, **SPIN-код:** 2327-7486, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7084-081X>

**Козлов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir A. Kozlov*, MD, PhD, Academician of the RAS]; **e-mail:** vakoz40@yandex.ru, **SPIN-код:** 3573-7490, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1756-1782>