

ЛИТЕРАТУРА

данными препаратами составил в среднем 14 дней. Улучшение состояния кожи наступало на 4—7-е сутки лечения в зависимости от тяжести течения заболевания. После выписки из стационара больным было рекомендовано продолжить лечение препаратами «Айсида» с целью базового ухода за кожей 1—2 раза в сутки в течение 1 мес.

На фоне проводимой терапии отметили снижение индекса SCORAD на 42,1% (с $47,28 \pm 3,44$ до $27,35 \pm 2,84$). Эффективность терапии у пациентов, применявших «Айсиду», была на 19,98% выше, чем в контрольной группе (20 больных, получающие традиционную терапию) (см. рисунок). Клинически выявили уменьшение эритемы, инфильтрации в очагах поражения, значительно уменьшилась сухость кожи. Все больные указали на улучшение субъективных показателей: нормализовался сон и уменьшился зуд. Детский ДИКЖ снизился на 39,4% (с $13,72 \pm 1,31$ до $8,31 \pm 0,94$). Данные в зависимости от стадии АД представлены в таблице.

Побочных эффектов в процессе лечения препаратами «Айсида» не наблюдали. Улучшение в состоянии кожи у пациентов, использовавших препараты «Айсида», по сравнению с таковыми у тех, кто применял традиционные средства (ланолиновый крем, цинковая паста и т. д.), наступало быстрее. Дети и их родители отмечали хорошую переносимость препарата, удобство в использовании и высокие косметологические свойства (хорошая впитываемость, отсутствие блеска, не пачкает одежду).

Для оценки отдаленных результатов лечения требуется дальнейшее наблюдение за больными.

Таким образом, препараты косметической линии «Айсида» обеспечивают полноценный уход за кожей при лечении АД в подострой и хронической стадии заболевания. Применение средств «Айсида» в комплексной терапии позволяет сократить сроки лечения и пребывания пациентов в стационаре. К препаратам нет привыкания, они безопасны при длительном применении и могут использоваться на всех участках кожного покрова без ограничения площади.

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика: Научно-практическая программа. М.: Информатик; 2001.
2. Короткий Н.Г., ред. Атопический дерматит у детей: Руководство для врачей. Тверь: Триада; 2003.
3. Hanifin J.M., Chan S.C. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Dermatol. Therapy*. 1996; 1: 9—18.
4. Paller Amy S., Mancini A.J. Hurwitz clinical pediatric dermatology: A textbook of skin disorders of childhood and adolescence. Elsevier Saunders; 2011.
5. Weston W.L., Lane A.T., Morelli J.G. Color textbook of pediatric dermatology. Philadelphia: Mosby; 2007.
6. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Филиппова В.А. Consilium medicum. Дерматология. 2009; 3: 15—8.
7. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н., ред. Клиническая дерматология: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: т. 2.
8. Кубанова А.А., ред. Клинические рекомендации. Дерматология. М.: ДЭКС-Пресс; 2007.
9. Ott H., Hoeger P. Treatment of atopic eczema in childhood. *Padiatrische Praxis* 2004; 65: 445—58.
10. Aubert-Wastiaux H., Moret L., Le Rhun A., Fontenoy A.M., Nguyen J.M., Leux C., et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br. J. Dermatol.* 2011; 165(4): 808—14. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10449.x
11. Ключарева С.В. Результаты сравнительного исследования косметической линии «Айсида» и стандартных схем терапии у пациентов с чувствительной кожей и хроническими дерматозами. М.; 2010.
12. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venerol.* 1980; 114(suppl) (Stockh.): 146—8.
13. Uter W., Schwanz H.J., Pfahlberg A., Gefeller O. Atopic signs and symptoms: assessing the 'atopy score' concept. *Dermatology*. 2001; 202(1): 4—8.
14. Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C., Hay R.J. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br. J. Dermatol.* 1996; 135(1): 12—7.
15. Каурова Т.В. Изучение качества жизни в детской дерматологической практике. В кн.: Материалы II Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века». СПб.; 2010: 21—2.

Поступила 20.04.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.517-092:612.017.1]-078.33-091.8

Роль CD45RA⁺, CD45RO⁺-лимфоцитов в патогенезе псориаза

В.Р. Хайрутдинов¹, А.Ф. Михайличенко¹, А.Л. Пискунова², М.С. Мухина³, Г.Н. Тарасенко⁴, А.В. Самцов¹

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. А.В. Самцов) ФГОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ²кафедра дерматовенерологии и косметологии (зав. — проф. А.В. Самцов) Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ³лаборатория иммуногистохимии (зав. — К.М. Пожарисский) Российского научного центра радиологии и хирургических технологий Росмедтехнологий, Санкт-Петербург; ⁴кожно-венерологическое отделение (зав. — доцент Г.Н. Тарасенко) ФГКУ 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого Минобороны России, Красногорск, Московская область

Псориаз является хроническим иммунозависимым дерматозом, в патогенезе которого основную роль играет формирование Т-клеточного иммунного ответа, приводящего к развитию аутоиммунного воспаления. Нарушения иммунологической памяти могут играть важную роль в развитии псориаза. Цель работы — изучение численности субпопуляций CD45RA⁺, CD45RO⁺-клеток и пролиферативной активности клеток кожи у больных псориазом в разные периоды заболевания. Объектом исследования были биоптаты кожи у 41 больного псориазом в прогрессирующей период, у 18 — в ремиссии и у 16 здоровых людей. Проведено иммуногистохимическое исследование кожи с использованием анти-CD45RA, анти-CD45RO, анти-Bcl-2, анти-Bcl-6, анти-Ki-67, анти-CD3ε—Ki-67-антител. Результаты: количество CD45RO⁺-клеток в коже больных псориазом в прогрессирующей период оказалось в 3,7 раза больше, чем в ремиссию, и в 14 раз больше, чем в коже здоровых людей. Обнаружена высокая экспрессия белка Ki-67 в клетках дермального инфильтрата псориазных папул. Около 30% пролиферирующих клеток дермы больных псориазом в прогрессирующей период являются Т-лимфоцитами. Выявлено многократное увеличение количества Bcl-2⁺- и Bcl-6⁺-клеток у больных псориазом в прогрессирующей период и ремиссию по сравнению с таковыми у здоровых людей. Выводы: полученные данные свидетельствуют об участии в патогенезе псориаза Т-клеточной памяти и возможности пролиферации Т-лимфоцитов в коже больных при обострении заболевания.

Ключевые слова: псориаз, Т-клетки памяти, пролиферация Т-клеток, Bcl-2, Bcl-6

THE ROLE OF CD45RA⁺, CD45RO⁺ LYMPHOCYTES IN THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS

V.R. Khairutdinov, A.F. Mikhailichenko, A.L. Piskunova, M.S. Mukhina, G.N. Tarasenko, A.V. Samtsov

Psoriasis is a chronic immunity-dependent dermatosis. The formation of T-cellular immune response, leading to the development of autoimmune inflammation, plays the key role in its pathogenesis. Disorders in immunological memory are essential for psoriasis development. We studied the counts of CD45RA⁺, CD45RO⁺ cell subpopulations and the proliferative activity of skin cells in patients with psoriasis during different periods of the disease. The objects of our research were biopsy specimens collected from 41 psoriasis patients during disease progress, 18 psoriasis patients with remission, and from 16 normal subjects. Immunohistochemical study of the skin with anti-CD45RA, anti-CD45RO, anti-Bcl-2, anti-Bcl-6, anti-Ki-67, and anti-CD3ε — Ki-67 antibodies. The counts of CD45RO⁺ cells in the skin of psoriasis patients during the progressive stage were 3.7 times higher than during remission and 14 times higher than in the skin of normal subjects. High expression of Ki-67 protein in the dermal infiltration cells in psoriatic papules was detected. About 30% dermal proliferating cells of psoriasis patients during the progressive stage were T-lymphocytes. The counts of Bcl-2⁺ and Bcl-6⁺ cells were many-fold increased in psoriasis patients during the progressive stage and remission in comparison with the counts in normal subjects. These data indicate the involvement of T-cell memory in the pathogenesis of psoriasis and the probable proliferation of T-lymphocytes in the skin of patients during psoriasis exacerbation.

Key words: psoriasis, memory T-cells, T-cell proliferation, Bcl-2, Bcl-6

Организм человека отделен от окружающей его среды барьерами, основными из которых являются кожа и слизистые оболочки. Знание структуры и анатомии покровных тканей имеет большое значение для понимания функционирования иммунной системы. Значительная часть респираторного тракта, мочевыводящей системы и кишечника на границе с внешней средой имеет всего один слой клеток, покрытых защитным слизистым секретом. Устойчивость слизистых оболочек к инвазии патогенов существенно возрастает благодаря высокому содержанию в слизи разнообразных неспецифических антимикробных защитных факторов (лизоцим, антимикробные пептиды, лактоферрин и др.) и специфических антител — IgA, производимых плазмócитами. Иммунная система слизистых оболочек представлена ассоциированной с ней лимфоидной тканью (MALT — mucosa-associated lymphoid tissue), включающей лимфоидные фолликулы и мезентериальные лимфатические узлы. В этих лимфоидных структурах преобладают В-лимфоциты, являющиеся источником IgA, а также имеются зоны, содержащие Т-клетки. Морфофункциональную структуру кожи, включающую антигенпрезентирующие клетки (АПК), лим-

фоциты, кератиноциты, фибробласты, эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов, рассматривают как единую систему — лимфоидную ткань, ассоциированную с кожей (SALT — skin-associated lymphoid tissue) [1, 2]. Многослойное строение эпидермиса, его ороговение, непроницаемость для воды и дефицит влаги на поверхности создает условия, неблагоприятные для реализации в коже гуморального иммунного ответа. В развитии специфического воспалительного процесса при различных дерматозах участвует преимущественно клеточное звено иммунитета. Первичный контакт наивных Т-клеток с антигеном, представленным АПК сопровождается их клональной экспансией и дифференцировкой в различные субпопуляции эффекторных клеток. После созревания Т-клеток у них формируется определенный фенотип и экспрессируется характерная комбинация цитокинов. Фенотипическим признаком дифференцировки наивных Т-лимфоцитов принято считать появление на поверхности клеток изоформы CD45RO взамен изоформы CD45RA [3].

После развития иммунного ответа большинство активированных лимфоцитов элиминируется путем программируемой клеточной гибели, часть (5—10%)

Сведения об авторах:

Хайрутдинов В.Р. — канд. мед. наук, ассистент (haric03@list.ru); Михайличенко А.Ф. — ст. лаборант (dr_nastya@mail.ru); Пискунова А.Л. — аспирант (annakmp@mail.ru); Мухина М.С. — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. (mukhina.mar@yandex.ru); Тарасенко Г.Н. — канд. мед. наук, доцент (drtarasenko@yandex.ru); Самцов А.В. — д-р мед. наук, проф. (avsamtsov@mail.ru).

антигенспецифических В- и Т-клеток остается в организме, формируя иммунологическую память [4]. Некоторые исследователи предполагают появление клона Т-клеток памяти в результате асимметричного деления наивных Т-лимфоцитов [5]. Повторный контакт клеток памяти с антигеном приводит к развитию более быстрой иммунной реакции за счет пролиферации и образования клона клеток-эффекторов или продукции антител. Для активации клеток памяти требуются более низкие дозы антигена, чем для примирования наивных Т-лимфоцитов [6]. Среди Т-клеток памяти выделяют субпопуляцию эффекторных (effector memory T cells — T_{EM}) и центральных Т-клеток памяти (central memory T cells — T_{CM}). T_{EM} при контакте с антигеном способны к немедленной реактивации и реализации своих эффекторных функций, приобретенных ранее в процессе дифференцировки. T_{CM} после антигенной стимуляции интенсивно пролиферируют, что приводит к значительному увеличению их численности и быстрой генерации новых антигенспецифических Т-лимфоцитов [7]. Предполагалось, что T_{EM} локализованы в периферических нелимфоидных тканях для непосредственного осуществления защитных функций, а T_{CM} находятся во вторичных лимфоидных органах, являясь резервом антигенспецифических клеток. T_{EM} отличаются тканеспецифичностью благодаря экспрессии на их поверхности хоуминговых (homing — возвращающийся домой) молекул — рецепторов, лиганды к которым имеются только в определенных типах тканей: коже, слизистой оболочке кишечника, легких и др. Результаты последних исследований показали возможность рециркуляции клеток памяти между лимфоидными и нелимфоидными органами благодаря изменению фенотипа с T_{EM} ($CD45RO^+CCR7^-CD62L^-$) на T_{CM} ($CD45RO^+CCR7^+CD62L^+$) и обратно. Последовательная экспрессия различных хоуминговых рецепторов на поверхности Т-клеток памяти позволяет им покидать кожу, в которой развился иммунный ответ, мигрировать в лимфатические узлы или другие лимфоидные образования и возвращаться назад [8]. T_{EM} могут присутствовать в периферических тканях не только при наличии в них воспаления, но и при его отсутствии. Они составляют до 95% всех лимфоцитов кожи и имеют фенотип $CD3^+CLA^+CD45RO^+$. Количество T_{EM} в коже у здорового человека в 2 раза

превышает таковое в периферической крови. Эти клетки перемещаются на границе с внешней средой и постоянно осуществляют скрининг патогенов [9].

Роль иммунологической памяти при некоторых заболеваниях может иметь негативное значение. Клетки памяти, образованные в результате нарушения толерантности к собственным антигенам, в дальнейшем могут приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, инициируя иммунное воспаление. Псориаз является хроническим иммунозависимым дерматозом, в патогенезе которого основную роль играет формирование Т-клеточного иммунного ответа, провоцирующего развитие аутоиммунного воспаления. Нарушения иммунологической памяти могут играть важную роль в развитии псориаза [4, 10].

Цель настоящего исследования — изучение численности субпопуляций $CD45RA^+$ - $CD45RO^+$ -клеток и пролиферативной активности клеток кожи у больных псориазом в разные периоды заболевания.

Материалы и методы

В группу исследования вошел 41 больной вульгарным псориазом (средний возраст $43,2 \pm 1,84$ года). Все пациенты подписали информированное согласие. Получено разрешение Комитета по вопросам этики при ФГОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова на проведение исследования. Группу контроля составили 16 здоровых лиц (средний возраст $39,4 \pm 2,62$ года). Все пациенты получали общую гипосенсибилизирующую терапию, сосудистые препараты, витамины, наружное лечение. Объектами исследования были пораженные участки кожи больных псориазом в прогрессирующем периоде (папулы), больных псориазом в период ремиссии (вторичные пятна), здоровых лиц (получены после пластических операций), взятые методом панч-биопсии (6 мм). Повторная биопсия кожи была выполнена 18 больным в период ремиссии. Для иммуногистохимической детекции лимфоцитов, пролиферативной активности клеток и их устойчивости к апоптозу использовали первичные мышиные и кроличьи моноклональные и поликлональные античеловеческие антитела к $CD45RO$ (UCHL1), Bcl-2 (124), Bcl-6 (PG-B6p), Ki-67 (MIB1) ("Dako", Дания), $CD45RA$ (4KB5), $CD3\epsilon$ — Ki-67 ($CD3\epsilon$ — F7.2.38; Ki-67 — SP6) ("Thermo Fisher Scientific", США), систему визуализации Envision ("Dako", Дания) и Multivision Polymer ("Thermo Fisher Scientific", США). Количество окрашенных цветовой меткой (позитивных) клеток определяли при 200-кратном увеличении светового микроскопа в трех полях зрения (размером 720×530 мкм), выбранных с учетом наибольшего количества меченых клеток, используя компьютерную программу анализа изображения UTHSCSA ImageTool 3.0. Полученные данные представлены в виде среднего количества (медианы) позитивных клеток на изучаемой площади среза ($0,38$ мкм²).

Данные статистически обрабатывали с помощью программы SPSS 13.0 for Windows (SPSS, Inc). В случае отклонения от

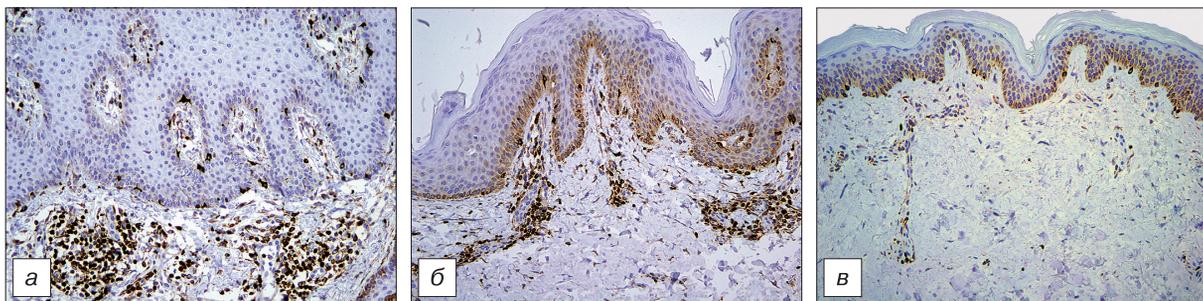


Рис. 1. Субпопуляция $CD45RO^+$ -лимфоцитов в коже человека. Иммуногистохимическое исследование. Для детекции позитивных клеток использовали хромоген диаминобензидин (темно-коричневое окрашивание). Ув. 200.

Здесь и на рис. 2: *a* — кожа больного псориазом, прогрессирующий период; *b* — кожа больного псориазом на месте разрешившихся высыпаний в период ремиссии; *v* — кожа здорового человека.

Показатели толщины эпидермиса, численности пролиферирующих клеток, CD45RA⁺- и CD45RO⁺-клеток в коже больных псориазом и здоровых лиц

Группа больных	n	Толщина эпидермиса X ($X_{0,25}$ — $X_{0,75}$)	Количество Ki-67 ⁺ -клеток X ($X_{0,25}$ — $X_{0,75}$)		Отношение Ki-67 ⁺ - клеток дермы к Ki-67 ⁺ - клеткам эпидермиса	Количе- ство CD3ε ⁺ Ki-67 ⁺ -клеток X ($X_{0,25}$ — $X_{0,75}$)	Количество клеток X ($X_{0,25}$ — $X_{0,75}$)			
			эпидермис	дерма			эпидермис	дерма	эпидермис	дерма
Псориаз, прогрессирующий период	41	454 (381—617)*	187 (139—259)*,**	40 (22—54)*,**	0,21*	12 (5—17)*,**	1 (1—4)	25 (15—30)*,**	31 (19—40)*,**	208 (152—268)*,**
Псориаз, период ремиссии	18	167 (126—202)*,**	38* (27—46)	7 (4—13)*	0,18*	2 (1—3)	0	8 (3—11)*	5 (3—11)*	59 (41—73)*
Здоровые люди	16	88 (80—110)	32 (23—43)	3 (2—6)	0,09	0	0	3 (1—4)	2 (1—4)	15 (11—21)

Примечание. X — медиана, $X_{0,25}$ — нижний квартиль, $X_{0,75}$ — верхний; $p < 0,05$: * — по сравнению с показателями у здоровых лиц; ** — с показателями у больных псориазом в период ремиссии.

нормального распределения для сравнения данных применяли U-критерий Манна—Уитни, при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента. Для выявления взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент (r) ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные результаты анализа количества клеток в коже у больных псориазом в прогрессирующий период, ремиссию и здоровых людей представлены в **таблице**. Морфологические изменения кожи больных псориазом в прогрессирующий период характеризовались увеличением толщины эпидермиса — 454 мкм по сравнению с аналогичными показателями у пациентов в период ремиссии — 167 мкм ($p < 0,01$) и у здоровых лиц — 88 мкм ($p < 0,01$), а также высокой пролиферативной активностью клеток эпидермиса и дермы.

Маркеры пролиферации и программируемой клеточной гибели: Ki-67⁺, CD3ε⁺Ki-67⁺, Bcl-2⁺, Bcl-6.

В коже больных псориазом в прогрессирующий период белок Ki-67 интенсивно экспрессировался в кератиноцитах базального и нижних рядов шиповатого слоя эпидермиса, а также в клетках дермального инфильтрата (**рис. 1, а—в**). Уровень Ki-67⁺-кератиноцитов в прогрессирующий период псориаза — 247 (189—339) в поле зрения, в 6,9 раза превышал аналогичный показатель в ремиссию — 36 (23—52) и был в 13,7 раза выше, чем у здоровых лиц — 18 (14—33) в поле зрения ($p < 0,01$ при каждом сравнении). Ki-67⁺-клетки у пациентов с псориазом в оба периода обнаруживали в дерме преимущественно в составе периваскулярных инфильтратов. У здоровых людей встречали единичные дермальные Ki-67⁺-клетки, имеющие морфологическое сходство с фибробластами и эндотелием сосудов. Различия в количестве дермальных Ki-67⁺-клеток в коже больных псориазом в прогрессирующий период, ремиссию и у здоровых людей — 40 (22—54), 7 (4—13), 3 (2—6) в поле зрения соответственно — также были статистически значимы ($p < 0,01$ при каждом сравнении). Отношение Ki-67⁺-клеток дермы к Ki-67⁺-клеткам эпидермиса в прогрессирующий период псориаза составило 0,21, в ремиссию — 0,18, у здоровых людей — 0,09.

Система визуализации двух антигенов в одном срезе позволила определить, что около 1/3 всех пролиферирующих клеток дермы в прогрессирующий период псориаза составили Т-лимфоциты (CD3ε⁺Ki-67⁺) — 11 (7—14) в поле зрения, что было выше, чем в ремиссию — 2 (1—3) ($p < 0,01$). У здоровых людей CD3ε⁺Ki-67⁺-клетки в коже не встречались (**рис. 2, а, б**).

В биоптатах всех групп антиапоптотический белок Bcl-2 обнаруживали в клеточных дермальных инфильтратах и единичных клетках (морфологически сходны с меланоцитами), располагающихся в базальном слое эпидермиса. Количество Bcl-2⁺-клеток у больных псориазом в прогрессирующий период — 159 (104—221) в поле зрения оказалось в 2,8 раза больше, чем у пациентов в период ремиссии — 57 (41—86), и в 13,2 раза больше, чем у здоровых людей — 12 (11—24) ($p < 0,01$ при каждом сравнении).

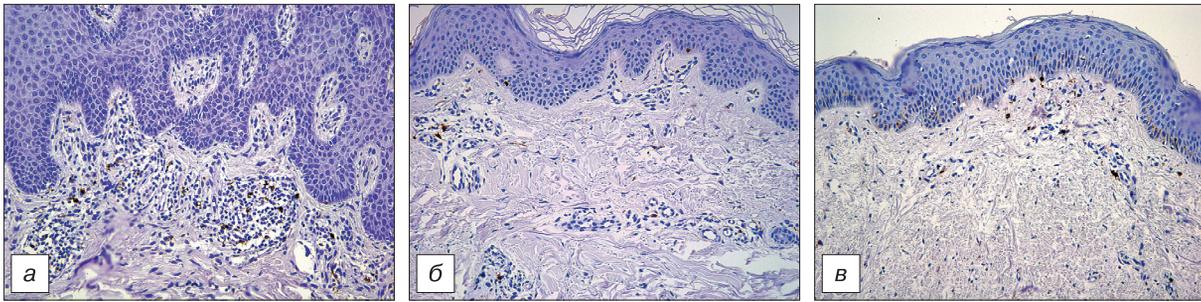


Рис. 2. Субпопуляция CD45RA⁺-лимфоцитов в коже человека. Иммуногистохимическое исследование. Для детекции позитивных клеток использовали хромоген диаминобензидин (темно-коричневое окрашивание). Ув. 200.

Белок Vcl-6 интенсивно экспрессировался в ядрах шиповатых кератиноцитов больных псориазом и здоровых людей. Были подсчитаны только клетки дермы, позитивные по Vcl-6. Наиболее высокую экспрессию Vcl-6 отмечали в коже больных псориазом в прогрессирующий период — 76 (53—101), в ремиссию псориаза — 11 (8—15), у здоровых людей Vcl-6⁺-клетки практически не встречали — 2 (1—3) в поле зрения ($p < 0,01$ при каждом сравнении).

Количество CD45RO⁺-клеток в коже больных псориазом в прогрессирующий период было в 3,7 раза больше, чем в ремиссию, и в 14 раз больше, чем в коже здоровых людей. Эти клетки локализовались в сосочковой части дермы у больных псориазом в прогрессирующий период (87%), в ремиссию (93%), у здоровых лиц (97%) и эпидермисе — в 13, 7 и 3% соответственно. CD45RA⁺-лимфоциты практически не встречали в коже здоровых людей, в то время как у больных псориазом в прогрессирующий период их было 26 (15—31) в поле зрения. CD45RA⁺-клетки располагались преимущественно (96%) в дерме в составе клеточных инфильтратов.

При проведении корреляционного анализа у больных псориазом выявили сильную прямую связь между PASI (Psoriasis area and severity index — индекс активности и распространенности поражения при псориазе) и количеством Ki-67⁺-клеток в эпидермисе ($r = 0,736$; $p < 0,01$), PASI и количеством CD45RA⁺-клеток ($r = 0,719$; $p < 0,01$), PASI и количеством Vcl-6⁺-клеток в эпидермисе ($r = 0,714$; $p < 0,01$), количеством Ki-67⁺-клеток в эпидермисе и количеством Ki-67⁺-клеток в дерме ($r = 0,709$; $p < 0,01$), умеренную прямую связь

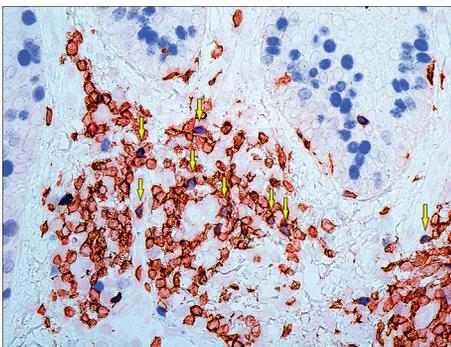


Рис. 3. Кожа больного псориазом в прогрессирующий период. Иммуногистохимическое исследование. Двойная система детекции: синее окрашивание — маркер Ki-67, красное — маркер CD3ε, стрелками показаны двойные позитивные (CD3ε⁺Ki-67⁺) клетки — пролиферирующие Т-лимфоциты. Ув. 400.

между PASI и количеством CD45RO⁺-клеток ($r = 0,554$; $p < 0,01$), PASI и количеством Ki-67⁺-клеток в дерме ($r = 0,473$; $p < 0,01$). Определили сильную прямую связь между количеством CD45RO⁺-клеток и количеством Ki-67⁺-клеток в дерме ($r = 0,847$; $p < 0,01$), количеством CD45RO⁺-клеток и количеством Ki-67⁺-клеток в эпидермисе ($r = 0,701$; $p < 0,01$), умеренную прямую связь между количеством CD45RO⁺-клеток и PASI ($r = 0,403$; $p < 0,01$).

У больных псориазом в прогрессирующем периоде в состав клеточного воспалительного инфильтрата в основании псориатической папулы входит значительное количество CD45RO⁺-клеток, встречаются CD45RA⁺-клеток и Vcl-6⁺-клетки. Большое количество CD45RO⁺-клеток в области псориатических высыпаний в прогрессирующий период заболевания обусловлено присутствием эффекторных Т-лимфоцитов. При затихании процесса воспаления значительная часть активированных Т-клеток элиминируется путем апоптоза, а часть остается в коже, дифференцируясь в T_{EM}. В результате корреляционного анализа выявили сильную прямую зависимость между количеством CD45RO⁺-клеток и пролиферативной активностью клеток эпидермиса. Эти данные могут свидетельствовать об усилении пролиферации кератиноцитов за счет увеличения количеством клеток-эффекторов, продуцирующих медиаторы воспаления. Присутствие CD45RA⁺-клеток может являться результатом рекрутирования из периферической крови наивных Т-лимфоцитов. Отметим высокую пролиферативную активность клеток дермального инфильтрата и экспрессию антиапоптозного белка Vcl-2. Высокий уровень экспрессии антиапоптозного белка Vcl-2, который обычно наблюдается в клетках Т-зоны лимфоидных фолликулов, при псориазе в разгар воспаления необходим для обеспечения деления клеток и преждевременной гибели эффекторных лимфоцитов, а в период ремиссии он создает условие для длительного выживания Т-клеток памяти.

С помощью иммуногистохимического метода двойной метки мы установили, что Т-лимфоциты могут делиться в коже больных псориазом, в прогрессирующий период заболевания CD3ε⁺Ki-67⁺-клетки составляют около 30% всех пролиферирующих клеток дермы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что образование клеточного инфильтрата в коже больных псориазом может происходить за счет не только миграции иммунокомпетентных клеток из периферической крови, но и интрадермальной пролиферации (рис. 3).

Мы обнаружили дермальные $V\alpha 1-6^+$ -клетки у больных псориазом. Идентифицировать эти клетки по одному маркеру не представляется возможным. Можно предположить, что обнаруженные в коже $V\alpha 1-6^+$ -клетки представляют T_{fh} -подобные (follicular helper T cells — T_{fh}) лимфоциты. T_{fh} -клетки представляют особую субпопуляцию Т-лимфоцитов, которая образуется в герминативных центрах лимфатических узлов. Наиболее изученной функцией T_{fh} -клеток является участие в дифференцировке В-лимфоцитов, но в коже больных псориазом В-клетки практически не встречаются [11]. Результаты недавних исследований показали, что T_{fh} -клетки могут локализоваться экстрафолликулярно и обладают рядом свойств, характерных для других субпопуляций Т-лимфоцитов. Обсуждается концепция, согласно которой T_{fh} -клетки не являются терминальным этапом дифференцировки лимфоцитов, а могут представлять промежуточное звено плюрипотентных Т-клеток [12, 13]. $V\alpha 1-6^+$ -клетки могут продуцировать интерлейкин (ИЛ) 21, который участвует в дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в Т-хелперы 17-го типа ($Th17$). ИЛ-21-зависимый путь образования $Th17$ является альтернативным и происходит при отсутствии ИЛ-6. Во вторичных лимфоидных органах источником ИЛ-6 являются фолликулярные дендритные клетки (ДК), в коже больных псориазом они отсутствуют [14]. Белок $V\alpha 1-6$ специфичен для T_{fh} -клеток, но его экспрессия может наблюдаться в ДК в процессе их созревания. Стимуляция ДК моноцитарного происхождения различными антигенами вызывает непродолжительную экспрессию $V\alpha 1-6$ [15]. При геномном анализе установили, что $V\alpha 1-6$ регулирует транскрипцию ряда генов, кодирующих воспалительные цитокины и хемокины [16]. Поэтому нельзя исключить того, что обнаруженные $V\alpha 1-6^+$ -клетки относятся к ДК. Значительные различия в количестве $V\alpha 1-6^+$ -клеток у больных псориазом в прогрессирующий период, ремиссию и у здоровых людей свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований этого фактора транскрипции.

Мы обнаружили, что у больных псориазом в ремиссию в коже на месте разрешившихся псориазических высыпаний сохраняется избыточное количество $CD45RO^+$ -клеток по сравнению с таковым в коже здоровых людей. Эти клетки могут представлять субпопуляцию T_{EM} , которые остаются после окончания иммунного ответа и формируют иммунологическую память. При последующих рецидивах псориаза эти клетки реактивируются и принимают участие в развитии воспаления. Возможно, что $CD45RO^+$ -клетки кожи больных псориазом при вторичном иммунном ответе в присутствии зрелых АПК ведут себя как T_{CM} , реагируя на антигенную стимуляцию пролиферацией, приводящей к увеличению количества эффекторных клеток.

Данная работа посвящена исследованию роли иммунной системы кожи в патогенезе псориаза. Мы рассматриваем кожу больных псориазом с позиции периферического лимфоидного органа, в котором доминирует Т-клеточное звено. Возможно, что уча-

стие SALT в реализации адаптивного иммунитета не ограничивается распознаванием патогена и его презентацией в лимфатических узлах. В коже больных псориазом в прогрессирующий период клеточный инфильтрат может формировать организованные структуры, которые способны частично выполнять функции вторичных лимфоидных органов. В частности, мы продемонстрировали возможность пролиферации Т-лимфоцитов в дермальных инфильтратах, расположенных в основании псориазических папул. Результаты проведенного исследования позволят расширить наши представления о механизмах развития псориаза и иммунологических свойствах кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катунина О.П. Морфофункциональная организация лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей и её роль в иммунных реакциях. Архив патологии. 2011; 5: 40—3.
2. Mebius R.E. Organogenesis of lymphoid tissues. Nat. Rev. Immunol. 2003; 3(4): 292—303.
3. Woltman A.M., Van Der Kooij S.W., de Fijter J.W., van Kooten C. Maturation-resistant dendritic cells induce hyporesponsiveness in alloreactive $CD45RA^+$ and $CD45RO^+$ T-cell populations. Am. J. Transplant. 2006; 6: 2580—91.
4. Elyaman W., Kivisakk P., Reddy J., Chitnis T., Raddassi K., Imitola J. et al. Distinct functions of autoreactive memory and effector $CD4^+$ T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. Am. J. Pathol. 2008; 173(2): 411—22.
5. Chang J.T., Palanivel V.R., Kinjyo I., Schambach F., Intlekofer A.M., Banerjee A. et al. Asymmetric T lymphocyte division in the initiation of adaptive immune responses. Science 2007; 315 (5819): 1687—91.
6. Rogers P.R., Dubey C., Swain S.L. Qualitative changes accompany memory T cell generation: faster, more effective responses at lower doses of antigen. J. Immunol. 2000; 164: 2338—46.
7. Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T-cells subsets: function, generation and maintenance. Ann. Rev. Immunol. 2004; 22: 745—63.
8. Egawa G., Kabashima K. Skin as a peripheral lymphoid organ: revisiting the concept of skin-associated lymphoid tissues. J Invest Dermatol. 2011; 131(11): 2178—85. 214—20.
9. McLachlan J.B., Catron D.M., Moon J.J., Jenkins M.K. Dendritic cell antigen presentation drives simultaneous cytokine production by effector and regulatory T cells in inflamed skin. Immunity. 2009; 30: 277—88.
10. Литвинова Л.С., Селедцов В.И., Шуплецова В.В., Гуцол А.А., Анищенко Е.С. Стероидная регуляция иммунной памяти. Вестник РГУ им. И. Канта. 2011; 1: 77—86.
11. Campbell D.J., Kim C.H., Butcher E.C. Separable effector T cell populations specialized for B cell help or tissue inflammation. Nat. Immunol. 2001; 2: 876—81.
12. Crotty S. Follicular Helper $CD4^+$ T Cells (T_{fh}). Ann. Rev. Immunol. 2011; 29: 621—63.
13. King C. New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells. Nat. Rev. Immunol. 2009; 9: 757—66.
14. Korn T., Bettelli E., Gao W., Awasthi A., Jager A., Strom T.B. et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory $TH17$ cells. Nature. 2007; 448: 484—7.
15. Pantano S., Jarrossay D., Saccani S., Bosisio D., Natoli G. Plastic downregulation of the transcriptional repressor BCL-6 during maturation of human dendritic cells. Exp. Cell Res. 2006; 312(8): 1312—22.
16. Toney L.M., Cattoretti G., Graf J.A., Merghoub T., Pandolfi P.P., Dalla-Favera R., et al. BCL-6 regulates chemokine gene transcription in macrophages. Nat. Immunol., 2000; 1.

Поступила 18.06.12