

Роль экстракорпоральной фотохимиотерапии в индукции ингибирующих механизмов иммунного ответа при ограниченной склеродермии

Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Молочков А.В., Фомина О.А.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, Россия

Цель исследования – изучение роли ко-активационных молекул CD27 и CD28 на эффекторных клетках иммунной системы в формировании аутоиммунного процесса при ограниченной склеродермии (ОС) и механизмы их коррекции экстракорпоральной фотохимиотерапией (ЭФХТ). Установлено, что эффекторные клетки у больных ОС характеризуются активационным иммунофенотипом через повышенную экспрессию CD27 и CD28 на CD4⁺ Т-лимфоцитах и толерогенным иммунофенотипом CD3⁺CD8⁺CD62L⁺CD27⁺CD28⁺. В процессе ЭФХТ происходит снижение экспрессии CD27 и CD28 на CD4⁺ Т-лимфоцитах и увеличение количества CD8⁺ Т-лимфоцитов с супрессорной функцией, осуществляющих периферический контроль за аутоагрессивным клоном цитолитических лимфоцитов, что свидетельствует о восстановлении иммунологической толерантности к собственным антигенам. Полученные данные согласуются с результатами выраженной клинической эффективности ЭФХТ при лечении ОС.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия; экстракорпоральная фотохимиотерапия; ко-активационные молекулы CD27 и CD28.

Для цитирования: Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Молочков А.В., Фомина О.А. Роль экстракорпоральной фотохимиотерапии в индукции ингибирующих механизмов иммунного ответа при ограниченной склеродермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(4): 29-34.

ROLE OF EXTRACORPOREAL PHOTOCHEMOTHERAPY IN INDUCTION OF THE INHIBITORY MECHANISMS OF IMMUNE RESPONSE REGULATION IN LOCAL SCLERODERMA

Kildyushevsky A.V., Molochkov V.A., Molochkov A.V., Fomina O.A.

M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russia

The role of CD27 and CD28 co-activation molecules on immune effector cells in the formation of the auto-immune process in local scleroderma (LS) and the mechanisms of their correction by extracorporeal photochemotherapy (EPCT) were studied. The CD4⁺ T-lymphocytes of LS patients were characterized by the activation immunophenotype, mediated by hyperexpression of CD27 and CD28, and by CD3⁺CD4⁺CD28⁺ tolerogenic immunophenotype. The expression of CD27 and CD28 on CD4⁺ T-lymphocytes decreased during EPCT, which indicated recovery of immunological tolerance of the intrinsic antigens. These data were in line with obvious clinical efficiency of EPCT in LS.

Key words: local scleroderma; extracorporeal photochemotherapy; CD27 and CD28 co-activation molecules.

Citation: Kildyushevsky A.V., Molochkov V.A., Molochkov A.V., Fomina O.A. Role of extracorporeal photochemotherapy in induction of the inhibitory mechanisms of immune response regulation in local scleroderma. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015; 18(4): 29-34. (in Russian)

Ограниченная склеродермия (ОС) – аутоиммунное заболевание с прогрессирующим поражением кожи и подкожной клетчатки с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых нарушений по типу облитерирующей микроангиопатии [1, 2].

В настоящее время в патогенезе склеродермии выделяют три взаимосвязанных патологических

процесса: поражение мелких артериол и капилляров, мононуклеарная инфильтрация и избыточная продукция коллагена фибробластами [3–6]. Клеточный инфильтрат на ранних стадиях заболевания состоит из Т-клеток, макрофагов, В-клеток. Т-клетки представлены преимущественно CD4⁺-клетками, обеспечивающими олигоклональную пролиферацию Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2), что подтверждается повышенным содержанием соответствующих цитокинов: IL-10, CTLA-4, TGF-β. В-клетки представлены CD20⁺-лимфоцитами, которые участвуют в иммунопатогенезе заболевания посредством синтеза аутоантител [3, 7].

Таким образом, современная концепция иммуногенеза ОС базируется преимущественно на аномально повышенной активности гуморальной составляющей иммунного ответа на собственные антигены, генерируя при этом специфические аутоантитела,

Сведения об авторах:

Кильдюшевский Александр Вадимович, доктор мед. наук, профессор (kildushev@yandex.ru); Молочков Владимир Алексеевич, доктор мед. наук, профессор (derma@monikiweb.ru); Молочков Антон Владимирович, доктор мед. наук, профессор (Antmd@yandex.ru), Фомина Ольга Александровна, аспирант (dr.fominaoa@gmail.com).

Corresponding author:

Molochkov Vladimir, MD, PhD, DSc, prof. (derma@monikiweb.ru)

цитокины и другие факторы, которые обнаруживаются в сыворотке пациентов.

Известно, что контроль продукции гуморальных факторов зависит от функциональной направленности CD4⁺ Т-клеток, которая обеспечивается присутствием на мембране этих клеток активационных и ко-активационных сигнальных молекул, реализующих тип и направленность иммунного ответа. Нарушение регулирующей функции CD4⁺ Т-клеток может играть важную роль в патогенезе этого заболевания, зависящую от степени экспрессии мембранных аксессуарных (дополнительных) рецепторов. К наиболее значимым из них относят ко-активационные молекулы (CD28 и CD27), реализующие второй сигнальный путь активации Т-клеток, селектиновые и интегриновые молекулы адгезии (CD62L, CD11b, CD18), обеспечивающие трансэндотелиальную миграцию мононуклеарных клеток и их взаимодействие и др. [8–11].

Современная теория патогенеза ОС не учитывает значение и роль присутствия этих молекул на иммунокомпетентных клетках как ключевых факторов в формировании, поддержании и прогрессировании аутоиммунного процесса. Недостаточные знания в области иммуногенеза данного заболевания приводят к недостаточной клинической эффективности предлагаемых методов лечения, основанных преимущественно на подавлении активности гуморальной составляющей адаптивно-иммунного ответа.

В связи с этим представляло интерес выяснение роли молекул ко-активации CD28 и CD27 на CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитах в формировании аутоиммунного процесса при ОС, а также селектиновой молекулы адгезии CD62L. В последующем, основываясь на полученных результатах, разработать и обосновать целесообразность применения нового перспективного метода экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) в качестве лечебных процедур при ОС, а также механизм действия этого вида лечения.

Метод ЭФХТ основан на фотосенсибилизирующем действии 8-метоксипсоралена (8-МОП) и ультрафиолетового облучения А (УФА) на мононуклеарные клетки, которые выделяют с помощью цитафереза и реинфузируют пациенту. Имеются многочисленные данные об успешном применении ЭФХТ в лечении atopического дерматита [12], вульгарной пузырчатки [13], псориатического артрита [14], саркомы Капоши [15]. Об эффективности ЭФХТ при ограниченной склеродермии имеются только единичные публикации [16].

Цель исследования – изучение роли ко-активационных молекул CD27 и CD28 на эффекторных клетках иммунной системы в формировании аутоиммунного процесса при ограниченной склеродермии и механизмы их коррекции ЭФХТ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 50 больных (4 мужчин и 46 женщин) с различными формами ОС в возрасте от 14 до 68 лет (средний возраст $47,5 \pm 14,8$ года), которые были разделены на две группы.

В основную группу были включены 25 пациентов, получавших комплексное лечение с применением ЭФХТ и стандартной терапии (пенициллин, лидаза, сосудистые препараты). Ранее 20 (80%) пациентов данной группы неоднократно получали курс стандартной терапии (1–4 раза в год), делагил, плаквенил, преднизолон, однако выраженного клинического эффекта добиться не удавалось. Контрольную группу составили 25 пациентов, которые получали только стандартную терапию.

Методика ЭФХТ заключалась в следующем: проводили выделение мононуклеарных клеток с помощью клеточного сепаратора Naemonetics MCS+ по протоколу RBCP (выделение стволовых клеток). За одну процедуру выделяли от 40 до 70 мл концентрата мононуклеарных клеток, которые ресуспендировали в 0,9% растворе хлористого натрия, доводя общий объем до 200 мл. Клеточную суспензию подвергали УФ воздействию на аппарате «ЮЛИЯ» при длине волны 320–380 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8–1,2 Дж/см². В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат аммифуриин в дозе 0,6 мг/кг, который пациент принимал за 2 ч до процедуры. После облучения клетки реинфузировали в течение 30 мин.

Курс лечения включал 4 сеанса через 1–2 дня.

Имунофенотипические исследования проводили в иммунологической лаборатории Московского городского центра СПИД Департамента здравоохранения города Москвы (руководитель – доктор мед. наук А.И. Мазус, руководитель лабораторного отдела – А.Я. Ольшанский) методом проточной цитометрии на цитометре Cytomics-FC 500 (“Beckman Coulter”). Предподготовку проводили на автоматической станции TQ-prep. Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex ICH-21.

Проводили 5-параметровый проточно-цитофлуориметрический субпопуляционный анализ поверхностных антигенов с использованием коммерческих моноклональных антител к поверхностным антигенам CD3, CD4, CD8, CD27, CD28, CD62L, CD19, CD16, CD56 фирмы “Beckman Coulter”, конъюгированных FITC, PE, ECD, PC5, и PC7. В качестве контроля применяли коммерческие сыворотки, содержащие изотипические антимышинные Ig, конъюгированные соответствующим флуорохромом.

Статистическую обработку результатов проводили по общепринятым методикам, с помощью пакета анализа MS Office 2007 для Windows 7 и программы Statistica v. 6.0.

Результаты

Клиническая оценка эффективности лечения

Для оценки эффективности лечения у каждого больного рассчитывали индексы относительного уменьшения клинических признаков в процентах: снижение выраженности эритемы, снижение интенсивности индурации и площади поражения. Далее по формуле выводили суммарный индекс относительного уменьшения поражения кожи:

$$I_k = [I_3 + (I_n + I_{и}):2] / 2,$$

где I_k – индекс относительного уменьшения поражения кожи, I_3 – индекс снижения интенсивности эритемы, I_n – индекс снижения площади поражения, $I_{и}$ – индекс снижения интенсивности индурации.

Таблица 1
Экспрессия линейных лимфоцитарных антигенов у больных ограниченной склеродермией в сравнении с показателями контрольной группы (доноров крови) ($M \pm m$)

Кластер дифференцировки лимфоцитов	Обследуемая группа	
	контроль (доноры), % (n = 20)	больные ОС, % (n = 25)
CD3 ⁺	62,8 ± 1,1	71,1 ± 5,7
CD3 ⁺ CD4 ⁺	37,1 ± 1,2	48,8 ± 8
CD3 ⁺ CD8 ⁺	25,5 ± 1,2	21,3 ± 6,7
ИРИ (CD4/CD8)	1,45 ± 0,6	2,63 ± 1,34
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	10,3 ± 2,3	10,1 ± 4
CD3 ⁺ CD19 ⁺	11,2 ± 2,1	10,9 ± 2,9

Примечание. Здесь и в табл. 3: $p > 0,05$ – различия в обследованных группах статистически незначимы.

Критерии эффективности лечения: клиническое выздоровление – I_k составляет 95% и более, значительное улучшение – I_k 51–94%, улучшение – I_k 25–50%, отсутствие эффекта – I_k менее 25%.

Среднее значение I_k ($M \pm m$) у пациентов основной группы после комплексного лечения с применением ЭФХТ составило $57,96 \pm 4,38\%$, из них у 24 (96%) пациентов результаты трактовали как значительное улучшение, у 1 (4%) – улучшение. Среднее значение I_k ($M \pm m$) у пациентов контрольной группы составило только $34,94 \pm 4,23\%$, из них у 24 (96%) пациентов наблюдали улучшение, у 2 (8%) пациентов не удалось добиться достаточно значимого клинического улучшения.

Таким образом, значительно более выраженный клинический результат был достигнут у пациентов основной группы.

Динамика иммунологических показателей в периферической крови до и после лечения ЭФХТ

Для оценки иммунологического профиля у больных основной группы была изучена экспрессия основных линейных дифференцировочных антигенов. Существенных изменений в экспрессии основных линейных лимфоцитарных антигенов у больных ОС по отношению к здоровым донорам мы не отметили (табл. 1).

Это послужило основанием провести детальные иммунологические исследования, характеризующие процессы активации и пролиферации на основании изучения экспрессии молекул ко-активации CD28 и CD27 и селективной молекулы адгезии CD62L на эффекторных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах. Известно, что молекула CD27 является основным дифференцировочным антигеном, реализующим потенциал дифференцировки В- и Т-лимфоцитов путем взаимодействия со своим лигандом CD70 на этих клетках, а CD28 является одним из основных ко-активационных рецепторов, участвующих в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Для изучения функциональных особенностей иммунокомпетентных клеток у больных ОС был проведен анализ экспрес-

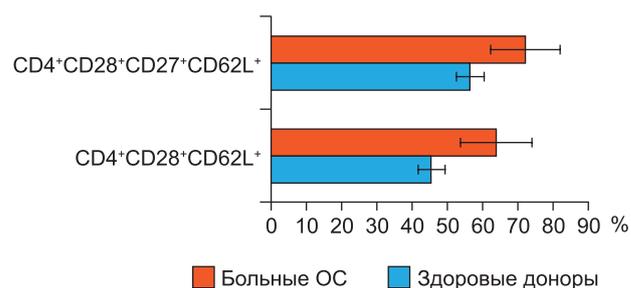


Рис. 1. Экспрессия ко-активационных маркеров CD27 и CD28, а также селективной молекулы адгезии CD62L на CD4⁺ Т-лимфоцитах у больных ограниченной склеродермией и в группе контроля (доноры крови).

сии селективной (CD62L) молекулы адгезии на лимфоцитах периферической крови. Необходимость такого изучения была обусловлена сведениями о взаимодействии молекул адгезии со своими лигандами в строме органов, в результате которого возникают сигналы, блокирующие апоптоз и приводящие к накоплению лимфоидных клеток с развитием соответствующей клинической симптоматики.

Относительное количество CD4⁺ Т-клеток, имеющих фенотип CD4⁺CD28⁺CD27⁺CD62L⁺ у больных ОС, было статистически значимо выше ($72,3 \pm 12,2\%$), чем в контрольной группе (доноры крови) ($56,6 \pm 3,2\%$) ($p < 0,05$) (табл. 2 и рис. 1). Это увеличение обусловлено преимущественно за счет молекулы CD27 и в меньшей степени CD28, хотя уровень ее экспрессии на CD4⁺ Т-лимфоцитах у больных ОС также был статистически значимо повышен ($64,1 \pm 10\%$) в сравнении со здоровыми донорами ($45,6 \pm 3,2\%$) ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что наиболее существенную роль в патогенезе ОС имеет не столько количественное значение, сколько функциональное состояние CD4⁺ Т-клеток. Оно определяется присутствием на их мембране ко-активационных маркеров и молекул адгезии, регулирующих направленность иммунного ответа благодаря синтезу соответствующих цитокинов и молекул межклеточного взаимодействия.

Можно предположить, что пусковым моментом экспрессии мембранных молекул CD27 является полная активация Т-клеток, которая реализуется через второй сигнальный путь благодаря взаимодействию рецептора CD28 на CD4⁺ Т-лимфоцитах со

Таблица 2
Экспрессия молекул ко-активации и адгезии на эффекторных Т-лимфоцитах у больных ограниченной склеродермией в сравнении с показателями контрольной группы (доноров крови) и в процессе ЭФХТ ($M \pm m$)

Иммунофенотип	Обследуемая группа		
	контроль (доноры), % (n = 18)	больные ОС, % (n = 25)	
		до ЭФХТ	после ЭФХТ
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD28 ⁺ CD27 ⁺ CD62L ⁺	56,6 ± 3,2	72,3 ± 6,5*	54,2 ± 6,1**
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD28 ⁺ CD62L ⁺	45,6 ± 3,2	64,1 ± 7,1*	47,5 ± 5,1**
CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD27 ⁺ CD28 ⁺ CD62L ⁺	16,4 ± 2,1	20,8 ± 3,4	30,1 ± 5,2***

Примечание. $p < 0,05$ – статистически значимые различия между: * – больными ОС до ЭФХТ и показаниями контрольной группы (доноры крови); ** – больными ОС до и после ЭФХТ; *** – больными ОС после ЭФХТ и показаниями контрольной группы (доноры крови).

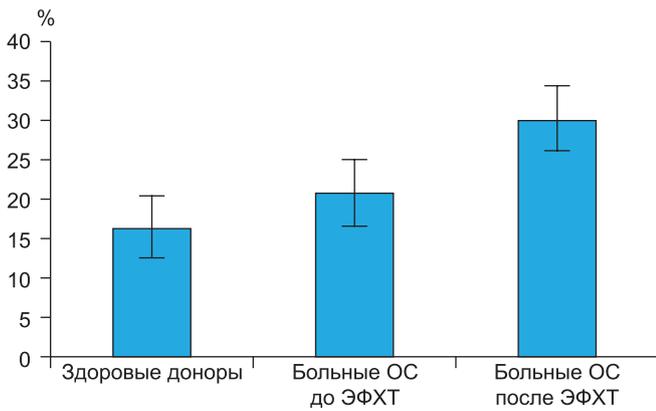


Рис. 2. Экспрессия ко-активационных маркеров CD27 и CD28, а также селективной молекулы адгезии CD62L на CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах у больных ограниченной склеродермией в процессе ЭФХТ.

своим лигандом CD80/CD86 на дендритных антигенпрезентирующих клетках. Это дает основание рассматривать CD4⁺ Т-лимфоциты, имеющие иммунофенотип CD4⁺CD28⁺CD27⁺CD62L⁺, в качестве индукторов повышения пролиферативных, дифференцировочных и адгезивных свойств, а молекулу CD27 на этих клетках – в качестве маркера активности иммунной системы при ОС.

Присутствие селективной молекулы адгезии на CD4⁺ Т-лимфоцитах у здоровых людей обеспечивает их адгезию к активированному сосудистому эндотелию в начальной фазе воспаления и хоминг их из кровотока в периферические лимфоузлы. С их помощью осуществляется антигеносредованная активация Т-клеточного рецептора CD28, молекул ко-активации класса В7 (CD80, CD86), а также взаимодействие с В-лимфоцитами. Статистически значимое и значительное повышение экспрессии лимфоцитарной селективной молекулы адгезии CD62L на CD4⁺-лимфоцитах у больных ОС, свидетельствовало об активации процессов трансэндотелиальной миграции этих лимфоцитов к клеткам мишеням. Присутствие адгезионных молекул на поверхности CD4⁺-клеток может быть одной из причин повышенной активации Т-клеточного рецептора, что влечет усиление аутоиммунного воспалительного процесса при ОС.

Очевидно, что CD4⁺ Т-клетки с таким иммунофенотипом обеспечивают пролиферацию аутоагрессивных цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также способны трансформировать В-лимфоциты в

плазматические клетки, что обеспечивается присутствием на В-клетках лиганда для рецептора CD27 – молекулы CD70. В последующем плазматические клетки способны синтезировать в растворимой форме антигенспецифические аутоантитела. Преобладающий характер экспрессии молекулы CD27 на CD4 Т-лимфоцитах дает основание предположить, что она вместе с молекулой CD28 играет ключевую роль в иммуногенезе ОС, отражая степень и стадию патологического процесса.

При анализе иммунофенотипа косвенно, отражающего степень негативной активации Т-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺CD62L⁺CD27⁺CD28⁺, в плане обеспечения процессов анергии к презентруемым аутоантигенам, было установлено увеличение относительного количества этих клеток у больных ОС, хотя и недостоверное (20,8 ± 3,4% по сравнению с нормой 16,4 ± 2,1%; $p > 0,05$) (см. табл. 2 и рис. 2). Из этого следует, что механизмы, ингибирующие Т-клеточную активацию и иницирующие процессы толерантности к презентруемым аутоантигенам при ОС, также повышены, однако они недостаточны для того, чтобы сдерживать процессы активации и дифференцировки.

Таким образом, эффекторные клетки иммунной системы у больных ОС характеризуются, с одной стороны, выраженным активационным иммунофенотипом, реализующимся через повышенную экспрессию CD27- и CD28-молекул на CD4⁺ Т-лимфоцитах, а с другой – присутствием антигеносредованных клеток с толерогенным иммунофенотипом CD3⁺CD8⁺CD62L⁺CD27⁺CD28⁺.

Полученные данные позволяют рассматривать модификацию иммунной системы у больных ОС как результат, обусловленный функциональными изменениями иммунокомпетентных клеток, приводящий к дисрегуляции их взаимодействия через молекулы межклеточной адгезии и ко-активации, что предопределяет возможность аутоиммунной агрессии.

Выявленные особенности изучаемых биомаркеров иммунной системы при ОС послужили основанием для использования их в качестве мишеней патогенетического воздействия ЭФХТ.

В процессе проведения ЭФХТ мы не наблюдали статистически значимых изменений экспрессии основных линейных дифференцировочных антигенов (табл. 3).

Однако было выявлено, что в результате ЭФХТ происходит снижение экспрессии ко-активационных

Таблица 3
Экспрессия кластеров (в %) дифференцировки лимфоцитов у больных с ограниченной склеродермией до и после ЭФХТ ($M \pm m$)

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	до ЭФХТ (n = 25)	после ЭФХТ (n = 25)
CD3 ⁺	71,1 ± 5,7	69,8 ± 6,1
CD3 ⁺ CD4 ⁺	48,8 ± 8	47,3 ± 8,6
CD3 ⁺ CD8 ⁺	21,3 ± 6,7	20,8 ± 6,2
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	10,1 ± 4	11,7 ± 4
CD3 ⁺ CD19 ⁺	10,9 ± 2,9	10,2 ± 2

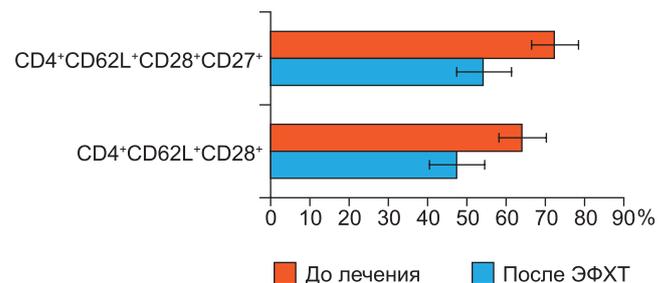


Рис. 3. Сравнительный анализ экспрессии CD3⁺CD8⁺ CD62L⁺CD27⁺CD28⁺ у больных с ограниченной склеродермией до и после лечения ЭФХТ и в группе контроля (доноры крови).

маркеров CD27 и CD28 на CD4⁺ Т-лимфоцитах, что приводит к индукции процессов негативной активации Т-клеточного рецептора и восстановлению механизмов иммунологической толерантности к собственным антигенным структурам (см. **табл. 2** и **рис. 3**).

Подтверждением этого служит уменьшение цитолитических свойств CD8 Т-лимфоцитов и увеличение их супрессорных функций за счет еще большего снижения коэкспрессии молекулы CD28 и CD27 на поверхности CD8⁺-клеток (до лечения ЭФХТ $20,8 \pm 3,4\%$, после лечения ЭФХТ $30,1 \pm 5,2\%$; $p > 0,05$) (см. **табл. 2** и **рис. 2**). В результате эти клетки приобретают регуляторный иммунофенотип: CD3⁺CD8⁺CD62L⁺CD27⁺CD28⁻, обеспечивающий и поддерживающий периферическую иммунологическую толерантность путем делеции аутореактивных цитолитических лимфоцитов, индуцируя в них процессы апоптоза. Примечательно, что это увеличение не носило статистически значимый характер, тем не менее различия между экспрессией супрессорных CD8⁺ Т-лимфоцитов после ЭФХТ и нормой были статистически значимыми ($30,1 \pm 5,2\%$ при норме $16,4 \pm 2,1\%$; $p < 0,05$) (см. **табл. 2** и **рис. 3**).

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что количественное определение основных линейных лимфоцитарных антигенов при ОС не имеет существенного прогностического и диагностического значения. Основное значение в формировании локального аутоиммунного процесса при ОС имеет изменение функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, играющих центральную роль в поддержании иммунологического гомеостаза. В процессе работы было установлено, что у больных ОС на разных стадиях патологического процесса происходит дисбаланс функциональных свойств этих клеток с преобладанием активационных сигнальных путей за счет повышенной экспрессии ко-активационных молекул CD28 и CD27 на CD4⁺ Т-клетках над сдерживающими – ингибирующими сигналами со стороны супрессорных CD8⁺-лимфоцитов, находящихся в терминальной стадии дифференцировки, благодаря лишению ко-активационных молекул в присутствии селективной молекулы адгезии CD62L.

Это приводит к пролиферации аутореактивного клона цитолитических лимфоцитов и активации гуморальной составляющей адаптивного иммунного ответа. Возможно, триггером этого процесса являются экзо- и эндогенные факторы, повреждающие геном клеток фибробластов [17–20]. В результате активируются транскрипционные факторы, запускающие процессы пролиферации клона специфических аутореактивных цитолитических лимфоцитов и синтез аутоантител с помощью рецепторно-лигандных молекул. Существует доказательство того, что основной эффект одновременного участия Т-клеточного рецептора и молекулы ко-активации CD28 заключается в увеличении амплитуды транскрипции генов, таких как IL-2, IL-4 и др. [21].

На основании изучения механизма положительного действия ЭФХТ при ОС можно прийти к заключению о том, что точкой приложения ЭФХТ

являются только те мембранные рецепторы, экспрессия которых значительно увеличена по сравнению с нормой и не затрагивает экспрессию рецепторов, не вовлеченных в патологический процесс. Возможно, что под влиянием этой процедуры активируются процессы шеддинга (слушивания) мембранных рецепторов в результате ферментативного лизиса трансмембранных доменов этих рецепторов. Однако возможен и другой механизм, в основе которого лежит нарушение транскрипции соответствующей матричной РНК, что приводит к замедлению процессов трансляции кодируемого ею рецептора. Возможен и третий механизм: при формировании вторичной матричной РНК, происходит сплайсинг тех экзонов, которые кодируют трансмембранные домены данных рецепторов. Это может быть результатом воздействия активированной в результате УФ-света молекулы метоксипсоралена на пиримидиновые основания молекулы РНК во время ее ускоренной транскрипции. Известно, что молекула метоксипсоралена обладает высокой афинностью к тиминовым основаниям ДНК и РНК. В результате чего она интеркалирует между ними, а под воздействием УФ-света эта связь становится прочной, что приводит к нарушению процесса транскрипции. В результате транслируется рецепторная молекула в растворимой форме, которая в свою очередь может играть роль цитокина, взаимодействуя со своим лигандом, нарушая при этом процессы активации Т-клеток и уменьшая пролиферацию аутоагрессивных эффекторных клеток. Все это способствует восстановлению иммунного гомеостаза со стороны процессов активации и ее ингибирования на иммунокомпетентных клетках.

Метод ЭФХТ имеет выраженную патогенетическую направленность при ОС, воздействуя на избыточный синтез ко-активационных молекул, приводящий в последующем к снижению аутоиммунного воспаления и поддержанию длительной и стойкой ремиссии. В отличие от гормональной и иммуносупрессивной лекарственной терапии ЭФХТ не вызывает побочных реакций и осложнений, что позволяет рекомендовать его для внедрения в стандарты лечебной практики.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002; 4: 5–15.
- [Guseva N.G. Systemic sclerosis: clinical features, diagnosis, treatment. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2002; 4: 5–15]. (in Russian)
2. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Современные подходы к терапии ограниченной склеродермии. *Иммунология*. 2006; 3: 43–5.
- [Dvornikov A.S., Khamaganova I.V., Skripkin Yu.K., Bogush P.G. Modern approaches to the treatment of morphea. *Immunologiya*. 2006; 3: 43–5]. (in Russian)
3. Gabrielli A., Enrico V., Krieg T. Scleroderma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(19): 1989–2003.
4. Vierra E., Cunningham B.B. Morphea and localized scleroderma in children. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 1999; 18(3): 210–25.
5. Jimenez S., Derk C.T. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140(1): 37–50.
6. Amento E.P. Immunologic abnormalities in scleroderma. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 1998; 17(1): 18–21.

7. Yamamoto T. Chemokines and chemokine receptors in scleroderma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006; 140(4): 345–56.
8. Huazhong J., Liu W., Li J. Expression of costimulatory molecules B7/CD28 in systemic lupus erythematosus. *Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2004; 24(3): 245–65.
9. Bossowski A., Stasiak-Barmuta A., Urban M., Rinderle C. Analysis of costimulatory molecules (CD28-CTLA-4/B7) expression on chosen mononuclear cells in adolescents with Graves disease during methimazole therapy. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2004; 10(2): 93–101.
10. Coquet J.M., Middendorp S., van der Horst G., Kind J., Veraar E.A., Xiao Y., et al. The CD27 and CD70 costimulatory pathway inhibits effector function of T helper 17 cells and attenuates associated autoimmunity. *Immunity.* 2013; 38(1): 53–65.
11. Strioga M., Pasukoniene V., Characiejus D. CD8⁺ CD28⁺ and CD8⁺CD57⁺T cells and their role in health and disease. *Immunology.* 2011; 134(1): 17–32.
12. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Аль-Бау Закария. Динамика межклеточных взаимодействий у больных atopическим дерматитом в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2007; 6: 20–2.
- [Molochkov V.A., Kildyushevskiy A.V., Karzanov O.V., Al-Bau Zakariya. The dynamics of cellular interactions in patients with atopie dermatitis during extracorporeal photochemotherapy. *Rosciyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2007; 6: 20–2]. (in Russian)
13. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008; 4: 71–6.
- [Molochkov V.A., Kildyushevskiy A.V., Karzanov O.V. Dynamics of cellular immunity in patients with true pemphigus in the course extracorporeal photochemotherapy. *Rosciyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2007; 6: 20–2]. (in Russian)
14. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Якубовская Е.С. Эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориагическом артрите. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2013; 4: 57–64.
- [Molochkov V.A., Kildyushevskiy A.V., Karzanov O.V., Yakubovskaya E.S. The effectiveness of extracorporeal photochemotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya.* 2013; 4: 57–64]. (in Russian)
15. Малиновская В.В., Молочков В.А., Молочков А.В., Кильдюшевский А.В., Карташова М.Г. Комплексное лечение идиопатического типа саркомы Капоши фототерапией и интерфероном. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008; 1: 6–11.
- [Malinovskaya V.V., Molochkov V.A., Molochkov A.V., Kildyushevskiy A.V., Kartashova M.G. Complex treatment of the idiopathic type of Kaposi's sarcoma photopheresis and interferon. *Rosciyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2008; 1: 6–11]. (in Russian)
16. Peterson L.S., Nelson A.M., Daniel W.P. Classification of morphea (Localized scleroderma). *Mayo Clin. Prac.* 1995; 70(11): 1068–76.
17. Leroy E.C. Connective tissue synthesis by scleroderma skin fibroblasts in cell culture. *J. Exp. Med.* 1972; 135(6): 1351–62.
18. Agarwal S.K., Tan F.K., Arnett F.C. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2008; 34(1): 17–40.
19. Luzina I.G., Atamas S.P. Fibrotic Skin Diseases. In: Gaspari A.A., Tyring S.K., eds. *Clinical and Basic Immunodermatology.* London: Springer; 2008: 721–37.
20. Wipff J., Avouae J., Le Charpentier M., Varret M., Houtteman A., Ruiz B., et al. Dermal tissue and cellular expression of fibrillin-1 in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Oxford Rheumatol.* 2010; 49(4): 657–61.
21. Diehn M., Alizadeh A.A., Rando O.J., Liu C.L., Stankunas K., Botstein D., et al. Genomic expression programs and the integration of the CD28 costimulatory signal in T cell activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99(18): 11796–801.

Получена 26.05.15
Received 26.05.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 616.5-092:612.017.1]-085.276.2-078.33

Репертуар Т-клеточных рецепторов при некоторых иммунозависимых дерматозах

Парамонов А.А.¹, Каюмова Л.Н.¹, Брускин С.А.², Кочергин Н.Г.¹, Олисова О.Ю.¹, Острецова М.Н.¹

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, Россия; ²ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, 119333, Москва, Россия

Представлены результаты исследований по изучению многообразия (репертуара) Т-клеточных рецепторов при некоторых иммунозависимых кожных заболеваниях. В нашем исследовании изучен репертуар Т-клеточных рецепторов в пораженной и непораженной коже, а также в крови при псориазе и atopическом дерматите, а также установлен характер изменений данного репертуара у больных в ходе иммуносупрессивной терапии при помощи методов массивного секвенирования с целью выявления возможного специфического антигена в качестве потенциальной мишени для разработки новых методов эффективной терапии данных заболеваний.

Ключевые слова: Т-клеточные рецепторы; Т-клетки; псориаз; atopический дерматит; склеродермия; красная волчанка; витилиго; акне; Т-клеточная лимфома.

Для цитирования: Парамонов А.А., Каюмова Л.Н., Брускин С.А., Кочергин Н.Г., Олисова О.Ю., Острецова М.Н. Репертуар Т-клеточных рецепторов при некоторых иммунозависимых дерматозах. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(4): 34–41.

T-CELL RECEPTOR REPERTORY IN SOME IMMUNASSOCIATED DERMATOSES

Paramonov A.A.¹, Kayumova L.N.¹, Bruskin S.A.², Kochergin N.G.¹, Olishova O.Yu.¹, Ostretsova M.N.¹

¹Department of Cutaneous and Sexually-Transmitted Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia; ²N. I. Vavilov Institute of Genetics, 119333, Moscow, Russia