

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 atop 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., Avouac 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.

Поступила 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, Острцова 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 массового 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., Острцова 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

The repertory of T-cell receptors in some immunassociated cutaneous disease is presented. We studied the T-cell receptor variety in involved and intact skin and in the blood of patients with psoriasis and atopic dermatitis and the time course of these receptors during immunosuppressive therapy by massive sequencing methods, in order to detect the probable specific antigen as a potential target for developing new methods for effective therapy of these diseases.

Key words: T-cell receptors; T-cells; psoriasis, atopic dermatitis; scleroderma; lupus erythematosus; vitiligo; acne; T-cell lymphoma.

Citation: Paramonov A.A., Kayumova L.N., Bruskin S.A., Kochergin N.G., Olisova O.Yu., Ostretsova M.N. T-cell receptor repertory in some immunodependent dermatoses. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18(4): 34-41. (in Russian)

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные проблеме аутоиммунных дерматозов, до сих пор нет полной ясности в вопросах этиопатогенеза: невозможно указать единственную причину, которая вызывает развитие и, главное, непрекращающийся рост частоты той или иной патологии. Одной из актуальных задач современной медицины является изучение молекулярных механизмов запуска и развития многофакторных заболеваний, а также обнаружение новых терапевтических мишеней и способов воздействия на них.

Целью данного обзора является анализ работ по изучению рецепторов Т-клеток при некоторых иммунозависимых дерматозах.

Как известно, кожа защищает организм от постоянного воздействия со стороны микробных патогенов и факторов окружающей среды. Иммунная система участвует в поддержании барьерной функции кожи. Важную роль в приобретенном иммунном ответе играют Т-лимфоциты. Эти клетки обеспечивают распознавание и уничтожение субстанций, несущих чужеродные антигены [1].

Развиваясь из предшественников, претимоцитов, в вилочковой железе (тимусе), Т-лимфоциты дифференцируются и приобретают специальные рецепторы для распознавания антигенов [2]. Активация Т-лимфоцита происходит при взаимодействии Т-клеточного рецептора (T-Cell Receptor, TCR) с молекулами главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex, MHC) и связанным с ним антигеном. Заметим, что Т-клетка несет только один вариант рецептора для своего антигена, т.е. каждый лимфоцит способен распознать только одну пространственную конфигурацию чужеродных макромолекул. Это событие является ключевым при запуске иммунного ответа, а TCR – решающим звеном функционирования Т-лимфоцита [3] (рис. 1).

TCR представляет собой трансмембранный белок-гетеродимер и состоит из двух различных субъединиц: для Т-клеток 2-го типа (Th2) характерны

так называемые α - и β -цепи, а для Т-клеток 1-го типа (Th1) – γ - и δ -. Каждая цепь этого рецептора содержит по одному наружному варибельному V- и константному C-домену, за которыми следует трансмембранный участок и короткий цитоплазматический хвост. Цепи соединены между собой дисульфидной связью, которую образуют их C-домены вблизи клеточной мембраны. V-домены отвечают за связывание антигена, презентируемого молекулами MHC. В составе варибельного домена содержится характерный для иммуноглобулинов гиперварибельный участок CDR (complementarity determining regions – участок, определяющий комплементарность). Стоит отметить, что TCR, состоящие из $\alpha\beta$ -цепей и $\gamma\delta$ -цепей, весьма близки по структуре. Эти формы рецепторов по-разному представлены в различных тканях организма [3] (рис. 2).

В роли ко-рецепторов TCR выступают трансмембранные гликопротеины CD8 и CD4 (Cluster of Differentiation – кластер дифференцировки). При этом CD8 связывается с молекулой MHC класса I, ответственной за определение тканевых антигенов, а CD4 – с молекулой MHC класса II, которая контролирует ответ к тимусзависимым антигенам. Кроме того, на поверхности Т-лимфоцитов находится мультипротеиновый комплекс CD3, обеспечивающий передачу сигнала в клетку, а также стабилизацию TCR на поверхности мембраны. CD3 содержит от- ричательно, а TCR – положительно заряженный ами-

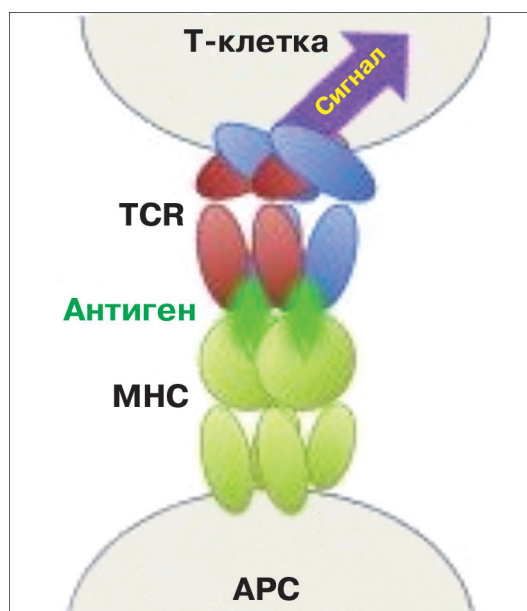


Рис. 1. Схема комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), антигена (Ag), MHC II и CD8 [4].

Сведения об авторах:

Парамонов Алексей Александрович, аспирант (paramonov_aleksey@mail.ru); Каюмова Ляйля Наилевна, аспирант (avestohka2005@inbox.ru); Брускин Сергей Александрович, кандидат биол. наук, доцент (brouskin@vigg.ru); Кочергин Николай Георгиевич, доктор мед. наук, профессор (nkocha@yandex.ru); Олисова Ольга Юрьевна, доктор мед. наук, профессор (olisovaolga@mail.ru); Острецова Мария Николаевна, аспирант (mostretsova@gmail.com).

Corresponding author:

Kochergin Nicolay, MD, PhD, DSc, prof. (nkocha@yandex.ru).

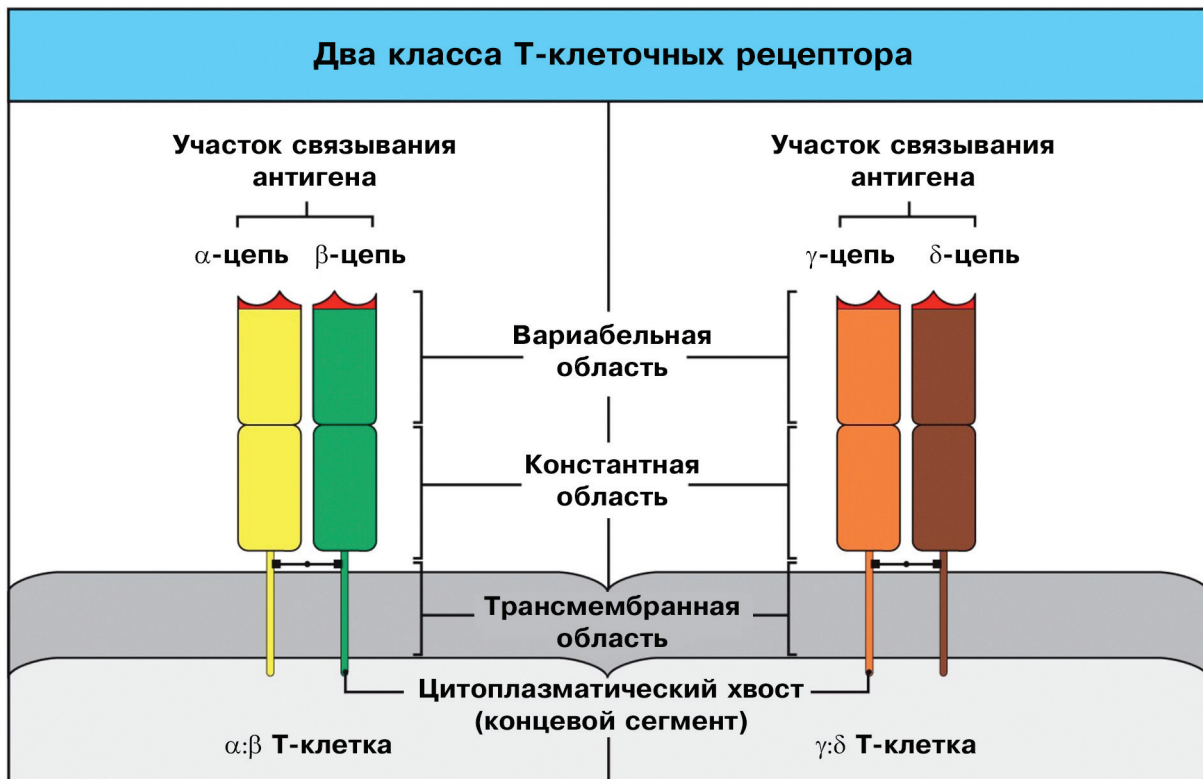


Рис. 2. Структура Т-клеточного рецептора (TCR) [3].

ноокислотный остаток, и за счет электростатических взаимодействий они объединяются в общий функциональный комплекс TCR [2].

Интересным и сложным является механизм формирования TCR. В результате ряда процессов образуется огромное их разнообразие, способное распознавать миллиарды чужеродных антигенов. Сначала гемопоэтические стволовые клетки мигрируют из костного мозга в тимус, где начинается их созревание и поначалу отсутствуют поверхностные маркеры CD4 и CD8. В процессе созревания клеток начинается рекомбинация генов одновременно для β -, γ - и δ -цепей. Если γ - и δ -цепи успели синтезироваться раньше β -цепи, то сформированный $\gamma\delta$ -рецептор передает сигнал в клетку о прекращении реорганизации генов β -цепи и образуется $\gamma\delta$ Т-лимфоцит. Если β -цепь формируется раньше комплекса $\gamma\delta$, то она соединяется с α -цепью, образуя $\alpha\beta$ -рецептор, который передает сигнал об остановке дальнейшей рекомбинации генов β -, γ - и δ -цепей и запуске пролиферации. После приобретения Т-лимфоцитом маркеров CD4, CD8 начинается их позитивная и негативная селекция. В первом случае – процесс удаления Т-лимфоцитов, неспособных распознавать комплекс собственный пептид МНС, во втором – апоптоз тимоцитов, активно взаимодействующих с собственными антигенами, т.е. освобождение от потенциального источника аутоиммунных заболеваний. В результате созревания большая часть Т-клеток приобретает $\alpha\beta$ -рецепторы, меньшая – $\gamma\delta$. Последние составляют менее 10% всех лимфоцитов в организме человека, присутствуя не только в крови и лимфоидных тканях, но также и в коже, эпителии кишечника и легких.

В эмбриогенезе $\gamma\delta$ Т-клетки появляются раньше, чем $\alpha\beta$ Т-лимфоциты [2].

У взрослого человека насчитывается примерно 10^{12} Т-лимфоцитов, а репертуар различных TCR оценивается в примерно 10^7 разных переменных участков. В геноме изначально нет такого количества вариантов для кодирования TCR, поэтому данное разнообразие достигается за счет так называемой соматической рекомбинации переменных участков. Гены TCR состоят из повторяющихся сегментов, принадлежащих к трем классам: V (variable – переменный), D (diversity – разнообразный) и J (joining – соединяющий). В процессе V(D)J-перестройки генные сегменты по одному из каждого класса соединяются вместе. Объединенная последовательность сегментов V(D)J кодирует переменные домены каждой из цепей рецептора [2].

Приводим результаты исследований, посвященных изучению репертуара TCR при различных иммунозависимых заболеваниях.

Псориаз

До конца 1970-х годов псориаз рассматривали как заболевание, в основе которого первично лежит неправильное функционирование кератиноцитов [5]. В последующем в ряде исследований было показано, что в развитии данного дерматоза важную роль играют иммунные механизмы и, в частности, активация Т-клеток.

При лечении псориаза некоторые авторы отмечают высокую эффективность циклоспорина, ингибирующего пролиферацию Т-клеток и выработку ряда цитокинов [6–8]. Широкую популярность получили и другие препараты, действие которых направлено

на Т-клетки, такие как моноклональные антитела [9–11].

Американские ученые при пересадке участка кожи от человека, больного псориазом, на здоровую мышиную модель доказали с использованием определенных видов Т-клеток (иммуноцитов) последующее развитие в приживленной ткани воспаления, подобного псориазу. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что развитие псориаза обусловлено способностью иммуноцитов индуцировать активацию и рост кератиноцитов и сосудистого эндотелия [12].

Современным исследователям предстоит определить, каким образом происходит активация Т-клеток при псориазе. На сегодняшний день причины избыточной инфильтрации иммуноцитов в кожу до конца не установлены. В качестве возможных триггеров стимуляции Т-клеток рассматривают антигены стрептококка [13–16]. Кроме того, стрептококковый М-протеин имеет сходство по структуре с кератинами I-го типа [17]. Исходя из этого, предложена теория молекулярной мимикрии об активации Т-клеток посредством взаимодействия их TCR со специфическим тканевым антигеном-мишенью, подобным антигену стрептококка [18, 19].

Поиск и идентификация специфических комбинаций TCR, ассоциированных с заболеванием, позволит выявить другие специфические антигены, вызывающие ошибочную реакцию Т-клеток.

При псориазе сохраняется клональная перегруппировка TCR, т.е. в очагах поражения длительно присутствуют определенные типы клонов Т-клеток. При этом перестройки TCR в пораженной и непораженной коже различны. Это позволяет предположить активацию специфических Т-клеток под воздействием общего антигена либо антигенов, что может играть решающую роль в хронизации заболевания [20, 21].

Th17-клетки участвуют в защите организма от внеклеточных бактерий и грибов [22, 23]. Некоторые авторы рассматривают псориаз как аутоиммунное заболевание, обусловленное Th17-клетками [24–27]. Однако до сих пор специфический антиген для TCR, на который могла бы реагировать иммунная система, не обнаружен. В исследовании, проведенном на трансгенных мышах, показано, что CD4⁺ Т-клетки способны распознавать эпидермальный гликопротеин (десмоглеин 3), в результате чего происходит развитие кожного воспаления, напоминающего псориаз. Иными словами, авторы полагают, что псориаз может развиваться как следствие специфического узнавания эпидермального аутоантигена рецептором Th17-клетки [28].

В другом исследовании, проведенном на мышах, показано, что отдельные популяции $\gamma\delta$ Т-клеток, обнаруженные преимущественно в дерме, играют важную роль в развитии воспаления кожи, напоминающего псориаз. При этом они склонны секретировать IL-17 и устойчивы к определенным патогенам. Возможно, что в коже у людей имеется аналогичная субпопуляция $\gamma\delta$ Т-клеток и поэтому секреция цитокинов смещена в сторону IL-17 [29].

Активированные CD4⁺ Т-клетки в очагах поражения псориазом могут усиливать пролиферацию кератиноцитов посредством секреции интерферона- γ (IFN γ) [30].

С помощью методов проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) изучено влияние антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α) – инфликсимаба, на изменение уровня и многообразия $\gamma\delta$ Т-клеток в периферической крови 45 мужчин и 10 женщин, страдающих псориазом [31]. У 17 мужчин проводили повторный анализ в течение 48 ч после вливания инфликсимаба для того, чтобы выявить возможный рост уровня $\gamma\delta$ Т-клеток. В группу контроля вошли 10 больных псориазом, которые никогда не получали биологической терапии, и 20 здоровых лиц. Спустя 11 мес терапии было обнаружено, что у большинства больных псориазом уровень и клональный паттерн $\gamma\delta$ Т-клеток были стабильны в течение всего периода лечения. У 1 пациента неоднократно наблюдалось значительное увеличение уровня $\gamma\delta$ Т-клеток после вливаний инфликсимаба. Моноклональный состав $\gamma\delta$ Т-клеток (присутствие определенного типа клонов Т-клеток) на фоне поликлонального встречался чаще у пациентов, получавших анти-ФНО α препараты по сравнению с группой контроля. Возможно, что биологическая терапия способствует клональной селекции $\gamma\delta$ Т-клеток у больных псориазом [31].

Инвариантные натуральные Т-киллеры (invariant natural killer, iNK) являются важными иммунорегулирующими элементами и несут на своей поверхности TCR V α 24⁺. Количество iNK в коже коррелирует с протяженностью гиперплазии сосочков дермы и индексом распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) [32], что позволяет видеть iNKT возможными будущими терапевтическими мишенями при разработке новых персонализированных подходов к лечению больных псориазом [32].

Атопический дерматит

Работы по изучению репертуара TCR при атопическом дерматите (АД) немногочисленны.

Подтвердили факт, что $\alpha\beta$ ⁺ и реже $\gamma\delta$ ⁺ Т-клетки играют роль эффекторов в развитии и поддержании АД [33]. Предполагается, что $\gamma\delta$ Т-клетки являются 1-й линией защиты против определенных патогенов, способствуя выделению цитокинов и привлечению $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов в очаг инфекции с развитием приобретенного иммунного ответа [34].

Показано, что доля TCR $\gamma\delta$ ⁺-лимфоцитов в периферической крови детей и взрослых страдающих атопией значительно ниже, чем у здоровых индивидуумов [35].

Через 14 лет итальянскими учеными было показано, что уровень циркулирующих в периферической крови $\gamma\delta$ ⁺ Т-лимфоцитов у детей с АД в возрасте от 7 мес до 10 лет независимо от показателей IgE значительно выше, чем в группе здорового контроля. При этом была выявлена прямая корреляция между количеством Т-лимфоцитов и степенью тяжести АД. Однако, репертуар δ ⁺-рецепторов клеток памяти и

наивных Т-лимфоцитов был значительно снижен у больных АД [33].

М. Katsuta и соавт. [36] выявили, что частота $\gamma\delta^+$ -лимфоцитов у больных АД снижена по сравнению со здоровыми индивидуумами, а апоптоз этих клеток приводит к уменьшению цитокиновой продукции 1-го типа, тем самым увеличивая восприимчивость организма к инфекциям.

Японские коллеги также оценили многообразие TCR V β в развитии АД в работе над трансгенными мышами с использованием различных методов ПЦР, ими была выявлена олигоклональная инфильтрация иммуноцитов в кожу, что может быть связано с присутствием определенного антигена, на который реагирует иммунная система [37–39]. Американские ученые выявили, что у мышей, у которых отсутствовали TCR $\alpha\beta$ клеточное воспаление не развивалось, а уровень иммуноглобулина IgE не повышался в ответ на сенсибилизацию яичным альбумином, из чего авторы делают вывод, что именно $\alpha\beta$ Т-клетки играют ключевую роль в развитии АД [40].

Кроме того, у TCR $\gamma\delta$ Т-клеток обнаружены два маркера – CD8 и CD4. Первый из них обнаруживают лишь у некоторых здоровых лиц, а второй может выявляться как у здоровых, так и у больных. При АД отмечается низкий уровень CD8 $^+$ TCR $\gamma\delta^+$ -клеток [35].

Известно, что у больных АД выражена чувствительность к антигенам клещей домашней пыли. При изучении состава TCR-клеток, несущих CD4 $^+$ -специфические антигены в разные годы у одних и тех же больных АД, доказано существование «долгоживущих» клональных популяций, что имеет значение для понимания механизма узнавания аэроаллергенов рецепторами Т-лимфоцитов и их роли в «хроническом» иммунном ответе [41].

Хронический характер колонизации кожи *Staphylococcus aureus* является характерной чертой АД. Около 60% штаммов золотистого стафилококка, выделенных с кожи пациентов, секретируют энтеротоксин. В свою очередь стафилококковые энтеротоксины А и В во время воспаления приводят к стимуляции TCR V β в периферической крови [42–44].

С. На и соавт. [45] также оценивали роль стафилококкового антигена, наблюдая за экспрессией TCR V β в клетках пораженной и непораженной кожи у 14 больных АД с использованием моноклональных антител. В ходе исследования у 4 больных отмечена тенденция к экспрессии специфических рецепторов в очагах инфильтрации. Данные результаты продемонстрировали, что стафилококковый антиген и субпопуляции Т-клеток могут выступать в качестве причинных факторов АД [45].

В роли триггеров АД могут выступать также дрожжевые грибы *Pityrosporum orbiculare*. Однако каких-либо различий в специфических TCR V β моноклеарных клеток периферической крови и *P. orbiculare*-реактивных Т-клеточных линий TCLs (*P. orbiculare*-reactive T-cell lines) между больными АД и здоровыми людьми не выявлено [46].

Склеродермия

При изучении моноклеарных клеток периферической крови 50 больных склеродермией было обнаружено, что число CD8 $^+$ -клеток, натуральных киллеров (NK-клеток) и Т-лимфоцитов, экспрессирующих TCR $\gamma\delta$, было меньше по сравнению с таковыми у здоровых людей, что могло спровоцировать измененный иммунный ответ, имеющий важное значение в развитии заболевания [47].

Выдвинута гипотеза [48], что повышенное количество фетальных клеток, сохраняющихся после беременности, может быть вовлечено в патогенез склеродермии и других аутоиммунных заболеваний. Известно, что TCR $\gamma\delta$ распознают антигены трофобласта. Такие же клетки присутствуют и в очагах при системном склерозе, активность которых посредством разных механизмов может меняться. На ранних стадиях беременности в децидуальной ткани повышена концентрация $\gamma\delta$ Т-клеток, что связано с необходимостью подавления иммунного ответа против плода и распознаванием большого количества его антигенов. Возможно, в коже больных склеродермией под влиянием фетальных клеток или других факторов происходит смещение фенотипа Т-клеток в сторону фенотипа Th1 с последующей активацией цитотоксичности и модуляцией цитотоксического приобретенного иммунного ответа с участием $\alpha\beta$ Т-клеток.

Патологические процессы при склеродермии, приводящие к характерным для нее изменениям в коже и в других органах, возможно, возникают вследствие продукции ряда цитокинов активированными Т-клетками. Тем не менее антиген или антигены, запускающие Т-клетки, не выявлены. У ряда пациентов со склеродермией методом секвенирования в биоптатах обнаружена олигоклональная инфильтрация, что может свидетельствовать о возможном воздействии какого-то неизвестного антигена на пролиферацию клеток [49].

Красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) характеризуется продукцией широкого спектра аутоантител и классифицируется как «В-клеточная болезнь». Однако для запуска воспалительного процесса необходимо участие Т-лимфоцитов. Стимулируя В-клеточную продукцию аутоантител, Т-клетки имеют решающее значение в патогенезе СКВ [50].

СКВ характеризуется аутореактивным фенотипом Т-клеток. Одним из важнейших звеньев в системе передачи сигналов в клетке является TCR и связанный с ним протеин тирозинкиназы–PTKs (protein tyrosine kinases). Нарушения передачи сигналов (signaling) способны привести к измененному Т-клеточному ответу и последующему развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе и СКВ [51, 52].

Известно, что $\gamma\delta$ Т-клетки способны узнавать эндогенные антигены, участвуя в противоопухолевом и противомикробном ответе. Однако их роль в развитии аутоиммунных заболеваний до конца не ясна.

Уровень $\gamma\delta$ Т-клеток периферической крови больных СКВ значительно снижен независимо от активности воспалительного процесса [53, 54]. Проведена оценка корреляции уровня этих клеток и активности заболевания. В ходе исследования обнаружено, что число $\gamma\delta$ Т-клеток значительно снижено в стадии обострения СКВ по сравнению с периодами ремиссии и у здоровых лиц группы контроля, что свидетельствует об обратной корреляции между $\gamma\delta$ Т-клетками и активностью процесса. Данные клетки продемонстрировали высокую способность к апоптозу, низкий пролиферативный ответ и повышенную экспрессию внутриклеточных цитокинов (IFN γ , IL-4, IL-10, TGF- β) [55].

Интерес заслуживают исследования [56, 57], в которых оценивали роль TCR $\alpha\beta$ в патогенезе СКВ. Так, анализ участка CDR3 (complementarity-determining region 3), определяющего комплементарность, показал динамические изменения в этой области в зависимости от степени активности процесса. Была выдвинута гипотеза, что TCR $\alpha\beta$ распознают ограниченное число антигенных эпитопов (epitope – антигенная детерминанта, часть макромолекулы антигена, которая распознается иммунной системой). В другой работе [58] обнаружили увеличение TCR $\alpha\beta$ в периферической крови больных СКВ, особенно в период обострения. Уровни IL-17 и IL-21 в крови и в TCR $\alpha\beta$ ⁺CD4⁺CD8⁺ Т-клетках были увеличены. Авторы считают, что «блокада» данных интерлейкинов может быть использована в будущем в качестве новой иммунотерапевтической стратегии при СКВ.

Большой интерес представляет изучение кольцевых структур ДНК, так называемых Т-рецепторных эксцизионных колец (T cell receptor excision circles, TRECs), которые обнаруживаются во время созревания Т-лимфоцитов. Данные молекулярные элементы образуются в результате реаранжировки V-генов при замыкании в кольцо участков ДНК, при этом сигнальное кольцо удаляется из зародышевых V-генов. Иными словами, TRECs формируются на этапе перестройки генов TCR. Учитывая то, что данные структуры присутствуют, главным образом, в Т-клетках, недавно мигрировавших из тимуса, содержание TRECs можно рассматривать как показатель Т-лимфопоэтической функции тимуса [59]. Кроме того, при СКВ показано уменьшение количества Т-клеток периферической крови, содержащих сигнальные TRECs, что свидетельствует о снижении миграции Т-клеток из тимуса [60]. Выявление TRECs с помощью ПЦР в настоящее время является наиболее надежным и достаточно широко используемым методом оценки функционального состояния тимуса человека, нарушения которого могут привести к развитию аутоиммунной патологии.

Витилиго

В доступной научной литературе не обнаружено ни одной работы, касающейся изучения рецепторов Т-клеток у больных витилиго. Известно, что данная патология имеет аутоиммунную природу, а тяжесть его течения коррелирует с присутствием в очагах специфических CD8 Т-клеток [61].

В опытах на трансгенных мышах показано, что TCR их лимфоцитов способны распознавать эпитопы меланоцитарного белка – тирозиназы. У таких мышей развивается клиническая картина витилиго, аналогичная для человека. При этом CD8 Т-клетки присутствуют в коже и при отсутствии прогрессирования процесса, что, возможно, связано с изменением восприимчивости и/или иммунологических механизмов меланоцитов в течение определенного времени. Витилиго зависит от IFN γ и рецептора хемокина CXCR3. Предполагают, что антагонисты данных цитокинов в периоде обострения смогут ограничить «приток» Т-клеток в кожу и сохранить пигментацию [61].

Вульгарные угри

Изучение репертуара TCR при вульгарных акне представляет собой значительный интерес и находится в состоянии активного изучения. Важным остается вопрос о патогенезе и роли воспалительного процесса в индукции дерматоза, а именно изучение путей активации лимфоцитарной активности. В воспалительных очагах при вульгарных акне первоначально преобладают инфильтраты преимущественно с мононуклеарными CD4⁺ $\alpha\beta$ Т-клетками, при этом клетки Лангерганса, экспрессирующие HLA-DR (Human Leucocyte Antigens – система генов тканевой совместимости человека), обнаружены в тесной связи с этими $\alpha\beta$ Т-клетками, что предполагает наличие механизмов локальной антигенной стимуляции. Кроме того, воспалительный инфильтрат при вульгарных акне является олигоклональным, что подтверждается присутствием в нем определенных клонов Т-клеток. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что воспалительный процесс при вульгарных акне является антигенпровоцируемым [62].

Propionibacterium acnes могут проявлять не только антигенную активность, но и дополнительно вызывать активацию Т-лимфоцитов за счет митогенной стимуляции [63].

Т-клеточная лимфома

При Т-клеточной лимфоме кожи (Т-КЛК) одним из ключевых моментов адьювантной диагностики является выявление клональной перестройки генов, кодирующих β - или γ -цепь TCR [64].

При исследовании биоптатов больных эритродермией неясной этиологии с помощью ПЦР и гетеродуплексного анализа была обнаружена перестройка генов клонального TCR γ , что позволило подтвердить «гистологически сомнительные» диагнозы грибкового микоза и синдрома Сезари [65].

Изучено изменение состава TCR при Т-КЛК кожи на фоне терапии (экстракорпоральный фотолиз, препараты интерферона или антинеопластический агент denileukin diftitox – Ontak), показавшее, что состав Т-клеток периферической крови до лечения был сильно изменен, а на фоне проводимой терапии наблюдалось восстановление нормального разнообразия TCR. Эти данные позволяют предположить, что состав Т-клеток мо-

жет быть восстановлен после успешного лечения Т-КЛК [66].

Таким образом, изучение состава TCR является актуальной задачей, так как ее решение позволяет обнаруживать новые молекулярные маркеры для ранней диагностики, прогноза и мониторинга различных заболеваний, разрабатывать методы лекарственной терапии, направленные на специфические комбинации TCR и блокирующие aberrантную аутоиммунную реакцию Т-лимфоцитов.

В настоящее время в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова совместно с Институтом общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН проводятся исследования, целью которых является изучение комбинаций TCR при псориазе и АД.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Nomura T., Kabashima K., Miyachi Y. The panoply of $\alpha\beta$ T cells in the skin. *J. Dermatol. Sci.* 2014; 76(1): 3–9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.07.010.
- Murphy K., Travers P., Walport M. *Janeway's Immunobiology*. New York: Garland Science; 2011.
- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science; 2002.
- Adams J.J., Narayanan S., Liu B., Birnbaum M.E., Kruse A.C., Bowerman N.A., et al. T cell receptor signaling is limited by docking geometry to peptide-major histocompatibility complex. *Immunity*. 2011; 35(5): 681–93. doi: 10.1016/j.immuni.2011.09.013.
- Voorhees J.J. Pathophysiology of psoriasis. *Annu. Rev. Med.* 1977; 28: 467–73.
- Mueller W., Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301(10): 555.
- Mrowietz U. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69(2): 308–9. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.005.
- Swimberghe S., Ghislain P.D., Daci E., Allewaert K., Denhaerynck K., Hermans C., et al. Clinical, quality of life, patient adherence, and safety outcomes of short-course (12 weeks) treatment with cyclosporine in patients with severe psoriasis (the practice study). *Ann. Dermatol.* 2013; 25(1): 28–35. doi: 10.5021/ad.2013.25.1.28.
- Nicolas J.F., Chamchick N., Thivolet J., Wijdenes J., Morel P., Revillard J.P. CD4 antibody treatment of severe psoriasis. *Lancet*. 1991; 338(8762): 321.
- Prinz J., Braun-Falco O., Meurer M., Daddona P., Reiter C., Rieber P., Riethmüller G. Chimeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalised pustular psoriasis. *Lancet*. 1991; 338(8762): 320–21.
- Abrams J.R., Kelley S.L., Hayes E., Kikuchi T., Brown M.J., Kang S., et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J. Exp. Med.* 2000; 192(5): 681–94.
- Wrone-Smith T., Nickoloff B.J. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J. Clin. Invest.* 1996; 98(8): 1878–87. doi:10.1172/JCI118989.
- Lewis H.M., Baker B.S., Bokth S., Powles A.V., Garioch J.J., Valdimarsson H., Fry L. Restricted T-cell receptor V beta gene usage in the skin of patients with guttate and chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1993; 129(5): 514–20.
- Leung D.Y., Travers J.B., Giorno R., Norris D.A., Skinner R., Aelion J., et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J. Clin. Invest.* 1995; 96(5): 2106–12.
- Telfer N.R., Chalmers R.J., Whale K., Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1992; 128(1): 39–42.
- Gudjonsson J.E., Thorarinnsson A.M., Sigurgeirsson B., Kristinnsson K.G., Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149(3): 530–4.
- Cai Y., Fleming C., Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell. Mol. Immunol.* 2012; 9(4): 302–9. doi: 10.1038/cmi.2012.15.
- Prinz J.C. Disease mimicry – a pathogenetic concept for T cell-mediated autoimmune disorders triggered by molecular mimicry? *Autoimmun. Rev.* 2004; 3(1): 10–5.
- Prinz J.C. Psoriasis vulgaris—a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001; 26(4): 326–32.
- Prinz J.C., Vollmer S., Boehncke W.H., Menssen A., Lainsay I., Trommler P. Selection of conserved TCR VDJ rearrangements in chronic psoriatic plaques indicates a common antigen in psoriasis vulgaris. *Eur. J. Immunol.* 1999; 29(10): 3360–8.
- Vollmer S., Menssen A., Prinz J.C. Dominant lesional T cell receptor rearrangements persist in relapsing psoriasis but are absent from nonlesional skin: evidence for a stable antigen-specific pathogenic T cell response in psoriasis vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117(5): 1296–301.
- Ye P., Rodriguez F.H., Kanaly S., Stocking K.L., Schurr J., Schwarzenberger P., et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXCL chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J. Exp. Med.* 2001; 194(4): 519–27.
- Huang W., Na L., Fidel P.L., Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-Candida albicans host defense in mice. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(3): 624–31.
- Elloso M.M., Gomez-Angelats M., Fourie A.M. Targeting the Th17 pathway in psoriasis. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 92(6): 1187–97. doi: 10.1189/jlb.0212101.
- Antiga E., Volpi W., Cardilicchia E., Maggi L., Fili L., Manuelli C., et al. Etanercept downregulates the Th17 pathway and decreases the IL-17+/IL-10+ cell ratio in patients with psoriasis vulgaris. *J. Clin. Immunol.* 2012; 32(6): 1221–32. doi: 10.1007/s10875-012-9716-x.
- Quaglino P., Bergallo M., Ponti R., Barberio E., Cicchelli S., et al. Th1, Th2, Th17 and regulatory T cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response. *Dermatology*. 2011; 223(1): 57–67. doi: 10.1159/000330330.
- Benham H., Norris P., Goodall J., Wechalekar M.D., FitzGerald O., Szentpetery A., et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arth. Res. Ther.* 2013; 15(5): R136. doi: 10.1186/ar4317.
- Nishimoto S., Kotani H., Tsuruta S., Shimizu N., Ito M., Shichita T., et al. Th17 cells carrying TCR recognizing epidermal autoantigen induce psoriasis-like skin inflammation. *J. Immunol.* 2013; 191(6): 3065–72. doi: 10.4049/jimmunol.1300348.
- O'Brien R.L., Born W.K. Dermal $\gamma\delta$ T cells - What have we learned? *Cell. Immunol.* 2015. pii: S0008-8749(15)00012-X. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.01.011.
- Bata-Csorgo Z., Hammerberg C., Voorhees J.J., Cooper K.D. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J. Clin. Invest.* 1995; 95(1): 317–27.
- Kelsen J., Dige A., Christensen M., D'Amore F., Iversen L. Frequency and clonality of peripheral $\gamma\delta$ T cells in psoriasis patients receiving anti-tumour necrosis factor-therapy. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 177(1): 142–8. doi: 10.1111/cei.12331.
- Kono F., Honda T., Aini W., Manabe T., Haga H., Tsuruyama T. Interferon- γ /CCR5 expression in invariant natural killer T cells and CCL5 expression in capillary veins of dermal papillae correlate with development of psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170(5): 1048–55. doi: 10.1111/bjd.12812.
- Cairo C., Arabito E., Landi F., Casati A., Brunetti E., Mancino G., Galli E. Analysis of circulating $\gamma\delta$ T cells in children affected by IgE-associated and non-IgE-associated allergic atopic eczema/dermatitis syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 141(1): 116–21. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02813.x.
- Goldsby R.A., Kindt T.J., Osborne B.A., Kuby J. *Immunology*. New York: W.H. Freeman and Company; 2003.
- Schauer U., Dippel E., Gieler U., Bräuer J., Jung T., Heymanns J., Rieger C.H. T cell receptor gamma delta bearing cells are decreased in the peripheral blood of patients with atopic diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1991; 86(3): 440–3.
- Katsuta M., Takigawa Y., Kimishima M., Inaoka M., Takahashi R., Shiohara T. NK cells and $\gamma\delta$ T cells are phenotypically and functionally defective due to preferential apoptosis in patients with atopic dermatitis. *J. Immunol.* 2006; 176(12): 7736–44. doi:10.4049/jimmunol.176.12.7736.
- Matsuoka A., Kato T., Soma Y., Takahama H., Nakamura M., Matsuoka H., Mizoguchi M. Analysis of T cell receptor (TCR) BV-gene clonotypes in NC/Nga mice developing dermatitis resembling human atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2005; 38(1): 17–24.
- Imura K., Yoshioka T., Hikita I., Hirasawa T., Sakata T., Matsutani T., et al. Association of T-cell receptor Vbeta haplotypes with dry skin in DS-Nh mice. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34(1): 61–7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02921.x.
- Yoshioka T., Imura K., Hikita I., Hirasawa T., Sakata T., Matsutani

- T., et al. Impact of T-cell receptor Vbeta haplotypes on the development of dermatitis in DS-Nh mice: synergistic production of interleukin-13 caused by staphylococcal enterotoxin C and peptide glycans from *Staphylococcus aureus*. *Immunology*. 2007; 121(1): 51–61.
40. Woodward A.L., Spergel J.M., Alenius H., Mizoguchi E., Bhan A.K., Castigli E., et al. An obligate role for T-cell receptor alphabeta+ T cells but not T-cell receptor gammadelta+ T cells, B cells, or CD40/CD40L interactions in a mouse model of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107(2): 359–66.
 41. Wedderburn L.R., O'Hehir R.E., Hewitt C.R., Lamb J.R., Owen M.J. In vivo clonal dominance and limited T-cell receptor usage in human CD4+ T-cell recognition of house dust mite allergens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993; 90(17): 8214–8.
 42. Neuber K., Löliger C., Köhler I., Ring J. Preferential expression of T-cell receptor V beta-chains in atopic eczema. *Acta. Derm. Venereol.* 1996; 76(3): 214–8.
 43. Yudate T., Yamada H., Tezuka T. Role of staphylococcal enterotoxins in pathogenesis of atopic dermatitis: growth and expression of T cell receptor V beta of peripheral blood mononuclear cells stimulated by enterotoxins A and B. *J. Dermatol. Sci.* 1996; 13(1): 63–70.
 44. Torres M.J., Gonzalez F.J., Corzo J.L., Giron M.D., Carvajal M.J., Garcia V., et al. Circulating CLA+ lymphocytes from children with atopic dermatitis contain an increased percentage of cells bearing staphylococcal-related T-cell receptor variable segments. *Clin. Exp. Allergy*. 1998; 28(10): 1264–72.
 45. Ha S.J., Lee H.J., Byun D.G., Kim J.W. Expression of T cell receptor V beta chain in lesional skin of atopic dermatitis. *Acta. Derm. Venereol.* 1998; 78(6): 424–7.
 46. Johansson C., Jeddi-Tehrani M., Grunewald J., Tengvall Linder M., Bengtsson A., Halldén G., Scheynius A. Peripheral blood T-cell receptor beta-chain V-repertoire in atopic dermatitis patients after in vitro exposure to *Pityrosporum orbiculare* extract. *Scand. J. Immunol.* 1999; 49(3): 293–301.
 47. Riccieri V., Parisi G., Spadaro A., Scrivo R., Barone F., Moretti T., et al. Reduced circulating natural killer T cells and gamma/delta T cells in patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2005; 32(2): 283–6.
 48. Giacomelli R., Cipriani P., Fulminis A., Nelson J.L., Matucci-Cerinic M. Gamma/delta T cells in placenta and skin: their different functions may support the paradigm of microchimerism in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004; 22(3, Suppl. 33): S28–30.
 49. Sakka L.I., Xu B., Artlett C.M., Lu S., Jimenez S.A., Platsoucas C.D. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J. Immunol.* 2002; 168(7): 3649–59.
 50. Mak A., Kow N.Y. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol. Res.* 2014; 2014: 419029. doi: 10.1155/2014/419029.
 51. Barrera-Vargas A., Gómez-Martín D., Alcocer-Varela J. T cell receptor-associated protein tyrosine kinases: the dynamics of tolerance regulation by phosphorylation and its role in systemic lupus erythematosus. *Hum. Immunol.* 2014; 75(9): 945–52. doi: 10.1016/j.humimm.2014.08.207.
 52. McDonald G., Deepak S., Miguel L., Hall C.J., Isenberg D.A., Magee A.I., et al. Normalizing glycosphingolipids restores function in CD4+ T cells from lupus patients. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(2): 712–24. doi: 10.1172/JCI69571.
 53. Li X., Kang N., Zhang X., Dong X., Wei W., Cui L., et al. Generation of human regulatory gammadelta T cells by TCR $\gamma\delta$ stimulation in the presence of TGF-beta and their involvement in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2011; 186(12): 6693–700. doi: 10.4049/jimmunol.1002776.
 54. Wang L., Kang N., Zhou J., Guo Y., Zhang X., Cui L., et al. Downregulation of CD94/NKG2A inhibitory receptor on decreased $\gamma\delta$ T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol.* 2012; 76(1): 62–9. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02705.x.
 55. Lu Z., Su D., Wang D., Li X., Feng X., Sun L. Elevated apoptosis and impaired proliferation contribute to downregulated peripheral $\gamma\delta$ T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 405395. doi: 10.1155/2013/405395.
 56. Luo W., Ma L., Yao X.S., Zou H.Y., Wen Q., Ruan G.P., Wang X.N. Complementarity-determining region 3 analysis of T cell receptor beta chain variable region in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2006; 26(8): 1128–31.
 57. Luo W., Ma L., Wen Q., Wang N., Zhou M.Q., Wang X.N. Analysis of the interindividual conservation of T cell receptor alpha- and beta-chain variable regions gene in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 154(3): 316–24. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03770.x.
 58. Wang H.X., Chu S., Li J., Lai W.N., Wang H.X., Wu X.J., et al. Increased IL-17 and IL-21 producing TCR $\alpha\beta$ CD4CD8+ T cells in Chinese systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2014; 23(7): 643–54.
 59. Al-Harthi L., Marchetti G., Steffens C.M., Poulin J., Sékaly R., Landay A. Detection of T cell receptor circles (TRECs) as biomarkers for de novo T cell synthesis using a quantitative polymerase chain reaction-enzyme linked immunosorbent assay (PCR-ELISA). *J. Immunol. Methods*. 2000; 237(1–2): 187–97.
 60. Kurosaka D., Yasuda J., Ikeshima-Kataoka H., Ozawa Y., Yoshida K., Yasuda C. Decreased numbers of signal-joint T cell receptor excision circle-containing CD4+ and CD8+ cells in systemic lupus erythematosus patients. *Mod. Rheumatol.* 2007; 17(4): 296–300.
 61. Gregg R.K., Nichols L., Chen Y., Lu B., Engelhard V.H. Mechanisms of spatial and temporal development of autoimmune vitiligo in tyrosinase-specific TCR transgenic mice. *J. Immunol.* 2010; 184(4): 1909–17. doi: 10.4049/jimmunol.0902778.
 62. Holland D.B., Cunliffe W.J., Morrison J.F.J. Oligoclonality in T-cell receptor V β gene usage in acne lesions. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 105(3): 482.
 63. Jappe U., Ingham E., Henwood J., Holland K.T. Propionibacterium acnes and inflammation in acne; P. acnes has T-cell mitogenic activity. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146(2): 202–9.
 64. Юсупова Л.А., Гараева З.Ш., Юнусова Е.И., Мавлютова Г.И. Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи. *Лечащий врач*. 2013; 6: 54–9.
 - [Yusupova L.A., Garaeva Z.Sh., Yunusova E.I., Mavlyutova G.I. Primary epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma. *Lechaschiy vrach*. 2013; 6: 54–9]. (in Russian)
 65. Cherny S., Mraz S., Su L., Harvell J., Kohler S. Heteroduplex analysis of T-cell receptor gamma gene rearrangement as an adjuvant diagnostic tool in skin biopsies for erythroderma. *J. Cutan. Pathol.* 2001; 28(7): 351–5.
 66. Yamanaka K., Fuhlbrigge R.C., Mizutani H., Kupper T.S. Restoration of peripheral blood T cell repertoire complexity during remission in advanced cutaneous T cell lymphoma. *Arch. Dermatol. Res.* 2010; 302(6): 453–9. doi:10.1007/s00403-009-1023-x.

Поступила 28.05.15
Received 28.05.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.527-036.11-07-035

Ошибки в диагностике акантолитической пузырчатки

Сердюкова Е.А., Родин А.Ю., Еремина Г.В.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, 400131, г. Волгоград

Описано клиническое наблюдение акантолитической вульгарной пузырчатки у мужчины 65 лет. Ошибочно у пациента был диагностирован рак губы, проведена резекция нижней губы. Авторы обращают внимание на ошибки, допускаемые врачами разных специальностей в диагностике и лечении акантолитической пузырчатки.

Ключевые слова: акантолитическая пузырчатка; диагностика; ошибки диагностики; терапия.

Для цитирования: Сердюкова Е.А., Родин А.Ю., Еремина Г.В. Случай ошибки в диагностике акантолитической пузырчатки. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(4): 41-44.