

Олисова О.Ю.¹, Грекова Е.В.¹, Горенкова Л.Г.², Алексеева Е.А.^{3,4}, Залетаев Д.В.^{3,4}

ГИПЕРЭКСПРЕССИЯ *STAT4* – ВОЗМОЖНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР РАННИХ СТАДИЙ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия;

²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;

³Лаборатория медицинской генетики Института молекулярной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;

⁴Лаборатория эпигенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», 115522, г. Москва, Россия

Грибовидный микоз (ГМ) является наиболее частым (85–90%) заболеванием среди Т-клеточных лимфом кожи. Достоверность диагноза ГМ, подтвержденного только клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими признаками, составляет 50–75%.

Цель исследования – изучение генетических маркеров (*FOXP3*, *STAT4*, *IL-12B*) для ранней диагностики ГМ.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 42 больных ГМ и бляшечным параспориозом (БП), получавших терапию на базе клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) и ФГБУ «НМИЦ гематологии». Группу больных ГМ составили 29, группу больных БП – 13 пациентов, группу контроля – 10 здоровых лиц. Анализ экспрессии генов *FOXP3*, *STAT4*, *IL-12B* проводили методом TaqMan ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Объектами исследования были пораженные участки кожи больных ГМ, БП и здоровых лиц.

Результаты. В ходе исследования выявлено, что уровень экспрессии гена *STAT4* показал значительное (в 9 раз) повышение экспрессии мРНК транскриптов *STAT4* у больных ГМ (166) по сравнению с больными БП (17,9; $p < 0,05$) и в 553 раза – со здоровыми лицами (0,3; $p < 0,05$).

Также было отмечено статистически значимое преобладание уровня экспрессии мРНК транскриптов *STAT4* у больных пятнистой и бляшечной стадиями ГМ (180; 318) по сравнению с больными БП (17,9; $p < 0,05$) и здоровыми лицами (0,3; $p < 0,05$), а также его резкое снижение у больных эритродермической формой ГМ (7,19).

Выводы. Для ранней диагностики ГМ приобретает большое значение уровень экспрессии мРНК транскриптов *STAT4*. Включение *STAT4* в список диагностических признаков повышает точность дифференциальной диагностики ГМ и БП с 59,1 до 81,8% соответственно.

Ключевые слова: грибовидный микоз; ранняя диагностика; *STAT4*; *FOXP3*; молекулярно-генетический метод диагностики.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Грекова Е.В., Горенкова Л.Г., Алексеева Е.А., Залетаев Д.В. Гиперэкспрессия *STAT4* – возможный диагностический маркер ранних стадий грибовидного микоз. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2018; 21(2): 94-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-2-94-100>

Olisova O.Yu.¹, Grekova E.V.¹, Gorenkova L.G.², Alekseeva E.A.^{3,4}, Zaletayev D.V.^{3,4}

OVEREXPRESSION OF *STAT4* – A POSSIBLE DIAGNOSTIC MARKER OF EARLY STAGES OF MYCOSIS FUNGOIDES

¹V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation;

²National Medical Hematology Research Center, Moscow, 125167, Russian Federation;

³Laboratory of medical genetics, Institute of molecular medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

⁴Laboratory of epigenetics of Research Centre of Medical Genetics, 115522, Moscow, Russian Federation

Background. *Mycosis fungoides (MF)* is the most common disease among the cutaneous T-cell lymphomas (85–90%). The accuracy of the diagnosis of MF, which is confirmed only by clinical, histological and immunohistochemical signs, is 50–75%.

The aim of the study was to investigate genetic markers (*FOXP3*, *STAT4*, *IL-12B*) for early diagnosis of *mycosis fungoides*.

Material and methods. A study involving 42 patients with MF and plaque parapsoriasis (PP) treated at the Dermatology Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University and National Medical Hematology Research Center, was performed. The analysis of gene expression *FOXP3*, *STAT4*, *IL-12B* was carried out by TaqMan Real time-PCR. The objects of the study were lesional skin samples of patients.

A group with MF consisted of 29 patients, a group with PP consisted of 13 patients, a control group included 10 healthy volunteers.

Results. The study revealed that the level of STAT4 gene expression showed a significant (9 times) increase in the mRNA expression of STAT4 transcripts in patients with MF (166) compared with patients with PP (17.9; $p < 0.05$) and 553 times – with healthy volunteers (0.3; $p < 0.05$). There was also a statistically significant predominance of the level of mRNA expression of STAT4 transcripts in patients with spotted and plaque stages of MF (180; 318) compared with patients with PP (17.9; $p < 0.05$) and healthy volunteers (0.3; $p < 0.05$), as well as a sharp decrease in patients with erythrodermic form of MF (7.19).

For early diagnosis of MF the level of expression of mRNA transcripts STAT4 is of great importance. Inclusion of STAT4 in the list of diagnostic features increases the accuracy of differential diagnosis of MF and PP from 59.1 to 81.8%.

Key words: mycosis fungoides; early diagnosis; STAT4; FOXP3; molecular genetic method of diagnosis.

For citation: Olisova O.Yu., Grekova E.V., Gorenkova L.G., Alekseeva E.A., Zaletayev D.V. Overexpression of STAT4 – a possible diagnostic marker of early stages of mycosis fungoides. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2018; 21(2): 94-100. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-2-94-100>

Commendation. The authors thank Olimpieva S.P. for his help with the statistical processing of data when writing the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09 March 2018

Accepted 21 March 2018

Грибовидный микоз (ГМ) – хроническое лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией и первичным накоплением опухолевых Т-лимфоцитов в коже. ГМ является наиболее частым (85–90%) заболеванием при Т-клеточных лимфомах кожи [1]. Заболеваемость ГМ в мире оценивают в 0,3–1,18 случая на 100 тыс. населения и она продолжает увеличиваться [2].

Классический ГМ – медленно прогрессирующее заболевание, развивающееся многие годы. Клинически ГМ может прогрессировать от зудящих пятен розово-красного цвета (Т1) или возвышающихся плоских инфильтративных красновато-синюшных бляшек (Т2) до куполообразных, с гладкой поверхностью опухолевых узлов буровато-красного цвета (Т3) или развития эритродермии (Т4) и вовлечения в патологический процесс других органов и систем.

Согласно WHO-EORTC-классификации Т-КЛК (2016) [3] выделяют следующие подтипы ГМ: фолликулотропный, педжетоидный ретикулез и синдром гранулематозной вялой кожи. Помимо этого, описано 16 атипичных форм ГМ [4].

Диагноз грибовидного микоза устанавливают на основании клинических проявлений заболевания, гистологических (часто неоднократных) и иммунофенотипических исследований биоптатов из очагов поражения кожи в сочетании с молекулярно-генетическим анализом (определение реаранжировки гена γ -цепи Т-клеточного

рецептора) [4]. Выявлено, что средний срок до установления диагноза, даже у больных классической формой ГМ, составляет около 5 лет, и может значительно удлиниться при других вариантах его течения [5].

На ранних стадиях ГМ дифференциальная диагностика достаточно сложна ввиду клинического сходства с некоторыми доброкачественными воспалительными дерматозами: псориазом, экземой, нейродермитом, красным отрубевидным лишаем Девержи. Наименее информативной в диагностическом плане является пятнистая стадия ГМ, дифференциальную диагностику которой проводят в первую очередь с мелко- и крупнобляшечным параспориозом [4, 6].

Достоверность диагноза грибовидного микоза, подтвержденного только клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими признаками, составляет 50–75% [7]. Вероятность установления диагноза ГМ молекулярно-биологическим методом (ПЦР-исследование для идентификации реаранжировки гена Т-клеточного рецептора) на поздних стадиях (III–IV) составляет 90%, на ранних (I–IIA) – 50% [8]. Таким образом, в настоящее время отсутствуют надежные, более информативные и специфичные генетические маркеры для ранней диагностики ГМ.

Молекулярно-генетические исследования, проведенные в последние годы, убедительно доказывают роль генетических факторов в инициации злокачественного процесса и развития опухоли.

Патогенетические механизмы развития ГМ до конца не установлены, но в последнее время все большее значение придается микроокружению малигнизированных лимфоцитов. Считается, что клетки, окружающие опухоль, могут оказывать влияние на инициацию или течение опухолевого процесса [9]. К микроокружению малигнизированных лимфоцитов относятся Т-регуляторные (Трег) клетки, которые являются специализированной субпопуляцией Т-лимфоцитов, обладающие иммуносупрессивными свойствами. Они поддерживают гомеостаз иммунной системы, подавляя избыточную активность эффекторных Т-клеток в реакциях с чужеродными антигенами. Избыточная активность Трег клеток часто наблюдается при злокачественных новообразованиях [10].

Для корреспонденции:

Грекova Екатерина Владимировна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия. E-mail: grekova_kate@mail.ru

For correspondence:

Grekova Ekaterina V., postgraduate at the Department of Skin and Venereal Diseases n.a. V.A. Rakhmanov of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation. E-mail: grekova_kate@mail.ru

Information about authors:

Olisova O.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
Grekova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-7968-9829>;
Gorenkova L.G., <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>.

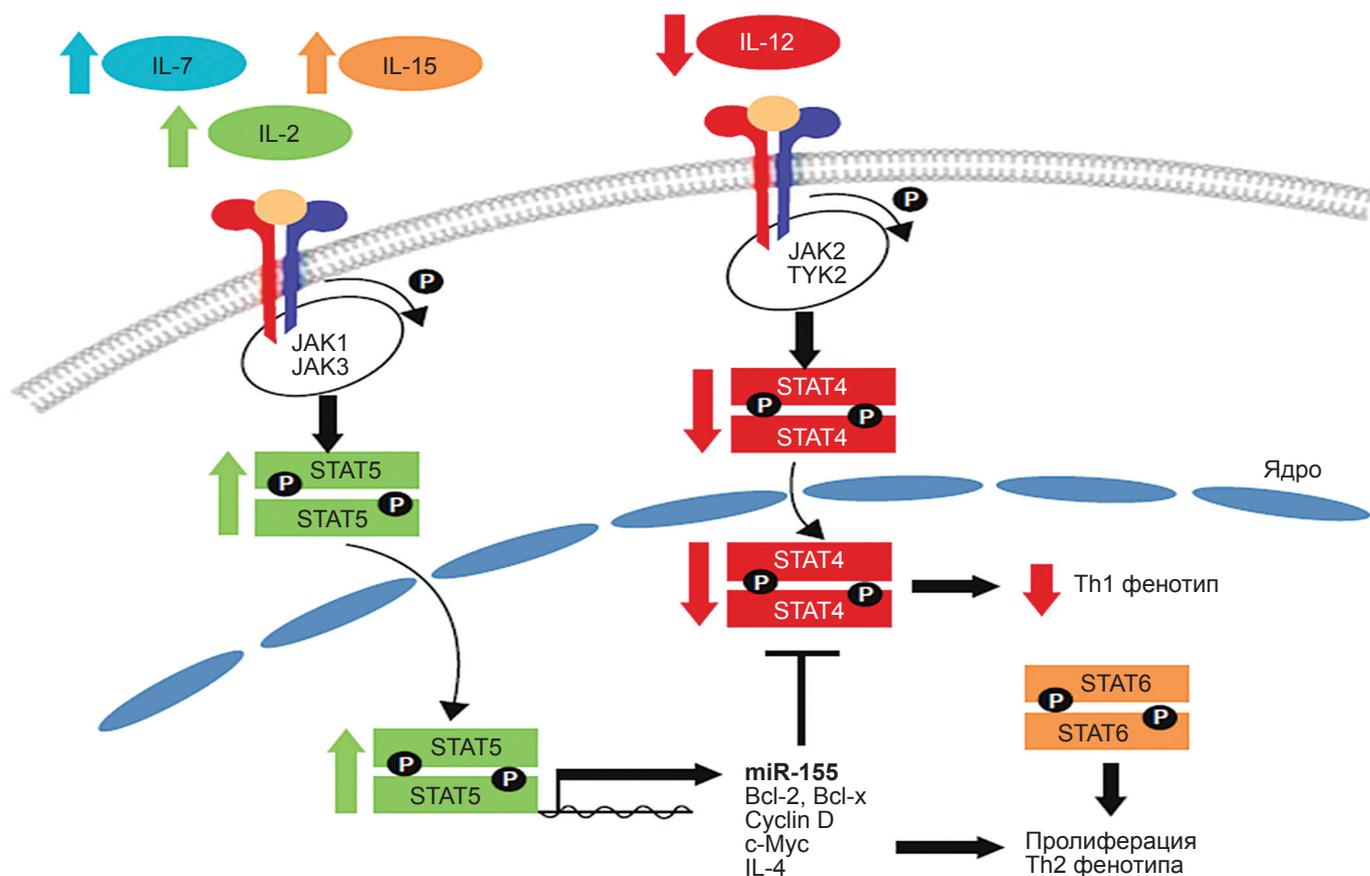


Рис. 1. *STAT*-передача импульсов в лимфоцитах у больных грибвидным микозом [14, 16].



Рис. 2. Больной П., 45 лет. Диагноз: мелкобляшечный параспориоз.

Трег экспрессируют транскрипционный фактор *FOXP3* (*Forkhead Box Protein*), важный для поддержания иммунологической толерантности [11].

Немаловажное значение имеет цитокиновый профиль, который у больных ГМ различается в зависимости от стадии заболевания. Если в начале развития ГМ преобладает экспрессия Th1-цитокинов, интерферона (*IFN*) γ и интерлейкинов (*IL-2*, *IL-12*), то в прогрессирующих стадиях происходит «сдвиг» к Th2-профилю (*IL-4*, *IL-5*, *IL-10*, *IL-13*) [12]. *IL-12* – мощный противоопухолевый цитокин, основными эффектами которого являются увеличение продукции *IFN* γ , а также стимуляция роста и цитотоксичности активированных NK-клеток, CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток, смещение дифференцировки CD4⁺ Th0-клеток в сторону Th1-фенотипа [13].

Также установлено, что *STAT*-сигнальная система играет центральную роль в процессе канцерогенеза [14]. *STATs* (signal transducers and activators of transcription – сигнальные передатчики и активаторы транскрипции) – семейство из шести транскрибируемых факторов, которые фосфорилируются одной из четырех рецептор-связанных Янус-киназ (Janus kinases – *JAKs*) вследствие цитокиновой стимуляции (рис. 1). Значимость белков данного семейства в иммунных реакциях обусловлена их ядерным расположением, что обеспечивает возможность *STAT3* прямо регулировать множество генов-мишеней в патогенезе ГМ, включая гены апоптоза (например, *Bcl-2/Bax*) и цитокинов (например, *IL-5* и *IL-13*) [15]. По данным R. Nishikomori [16] экспрессия *STAT4* играет ключевую роль в процессе дифференцировки



Рис. 3. Больной С., 34 года. Диагноз: крупноплащечный парапсориаз.

Th1 вследствие цитокиновой стимуляции (*IL-12*), а также в последующем переходе от Th1- к Th2-фенотипу ГМ [17].

Цель исследования – изучение генетических маркеров (*FOXP3*, *STAT4*, *IL-12B*) для ранней диагностики грибовидного микоза.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 42 больных ГМ и БП, получавших терапию на базе Клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова и ФГБУ «НМИЦ гематологии». Группу больных ГМ составили 29 пациентов, группу больных БП – 13 пациентов. Средний возраст пациентов группы ГМ составил $54 \pm 4,5$ года (от 28 до 80), из них было 15 (52%) мужчин и 14 (48%) женщин (соотношение 1,1:1). Средний возраст больных БП составил $56 \pm 3,5$ года (от 32 до 78 лет), из них было 7 (54%) мужчин и 6 (46%) женщин (соотношение 1,2:1). Группа контроля представлена 10 здоровыми лицами (средний возраст $44 \pm 2,5$ года).

В группу БП были включены пациенты со следующими диагнозами: мелкоплащечный парапсориаз –



Рис. 5. Больная Н., 53 года. Диагноз: грибовидный микоз, бляшечная стадия, ПА.

6 (46%) пациентов (рис. 2), крупноплащечный – 7 (54%) (рис. 3). По клиническим стадиям ГМ больных распределили следующим образом: пятнистая – 12 (41%) больных (рис. 4), бляшечная – 8 (28%) (рис. 5), опухолевая – 6 (21%) (рис. 6), эритродермия – 3 (10%) (рис. 7).

Стадирование ГМ осуществлялось согласно классификации TNM (tumor-node-metastasis) [3]. По стадиям заболевания больных распределили следующим образом: IA – 3 (10%), IB – 10 (34%), ПА – 6 (21%), ПВ – 5 (17%), IIIA – 4 (14%), IVA – 1 (4%) больной.

Для установления диагноза проводили клинический осмотр; морфологическое исследование кожи (часто неоднократное); иммуногистохимический метод (ИГХ) исследования кожи с изучением иммунофенотипов $\beta F1^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD7^+$, $CD45RO^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, $CD117^+$ и индекса пролиферативной активности *Ki-67*; молекулярно-генетический метод с определением клоноальности по реаранжировке гена γ -цепи Т-клеточного



Рис. 4. Больной Н., 46 лет. Диагноз: грибовидный микоз, пятнистая стадия, IB.



Рис. 6. Больной С., 78 лет. Диагноз: грибовидный микоз, опухолевая стадия, ПВ.



Рис. 7. Больной С., 58 лет. Диагноз: грибовидный микоз, эритродермическая форма, IIIb.

рецептора с помощью ПЦР. Две трети исследуемой группы составили пациенты с верифицированным диагнозом ГМ на поздних стадиях (IIIb–IVb).

Определение уровня экспрессии генетических маркеров (*FOXP3*, *STAT4*, *IL-12B*) выполняли на базе Лаборатории медицинской генетики Института молекулярной медицины Сеченовского университета. Анализ экспрессии генов *FOXP3*, *STAT4*, *IL-12B* проводили методом ТаqМан ПЦР-РВ с обратной транскрипцией в термоциклере для ПЦР-РВ (“Bio-Rad”, США) с использованием

зондов ТаqМан, меченых флюоресцентным красителем FAM (рис. 8). Зонды и праймеры предоставлены фирмой “Applied Biosystems”. В качестве эндогенного контроля использовали ген *ACTB*, меченный FAM. Объектами исследования были пораженные участки кожи больных ГМ, БП и здоровых лиц, взятые методом инцизионной биопсии (6 мм). Уровень экспрессии измеряли в относительных единицах (отн.ед.) относительно *ACTB*.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Excel 2003 и Statistica 6.0. Для сравнения данных между группами применяли U-критерий Манна–Уитни и T-критерий Стьюдента. Для всех критериев и тестов различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Таблица частот встречаемости диагностических показателей была построена с помощью статистического непараметрического критерия – точного метода Фишера, независящего от характера распределения показателя.

Результаты

Средний срок до установления у пациентов диагноза ГМ составил 6,22 года, что свидетельствует о сложности диагностики на ранних стадиях заболевания. У 3 (16%) больных ГМ стадии IB и IIA реаранжировка гена T-клеточного рецептора отсутствовала, что может не противоречить диагнозу ГМ, так как результаты ПЦР-исследования не являются универсальным методом в начальных стадиях заболевания, и определение клональности не может быть интерпретировано без корреляции с морфологическими признаками и данными иммунофенотипирования инфильтратов, причем часто для этого требуются неоднократные повторные исследования.

В ходе исследования выявлено, что уровень экспрессии гена *STAT4* показал значительное (в 9 раз) повышение экспрессии мРНК транскриптов у больных ГМ (166 отн.ед.) по сравнению с больными БП (17,9 отн.ед.; $p < 0,05$) и в 553 раза – со здоровыми лицами (0,3 отн.ед.; $p < 0,05$).

Анализ экспрессии гена *FOXP3* показал у больных ГМ повышение экспрессии мРНК транскриптов *FOXP3*

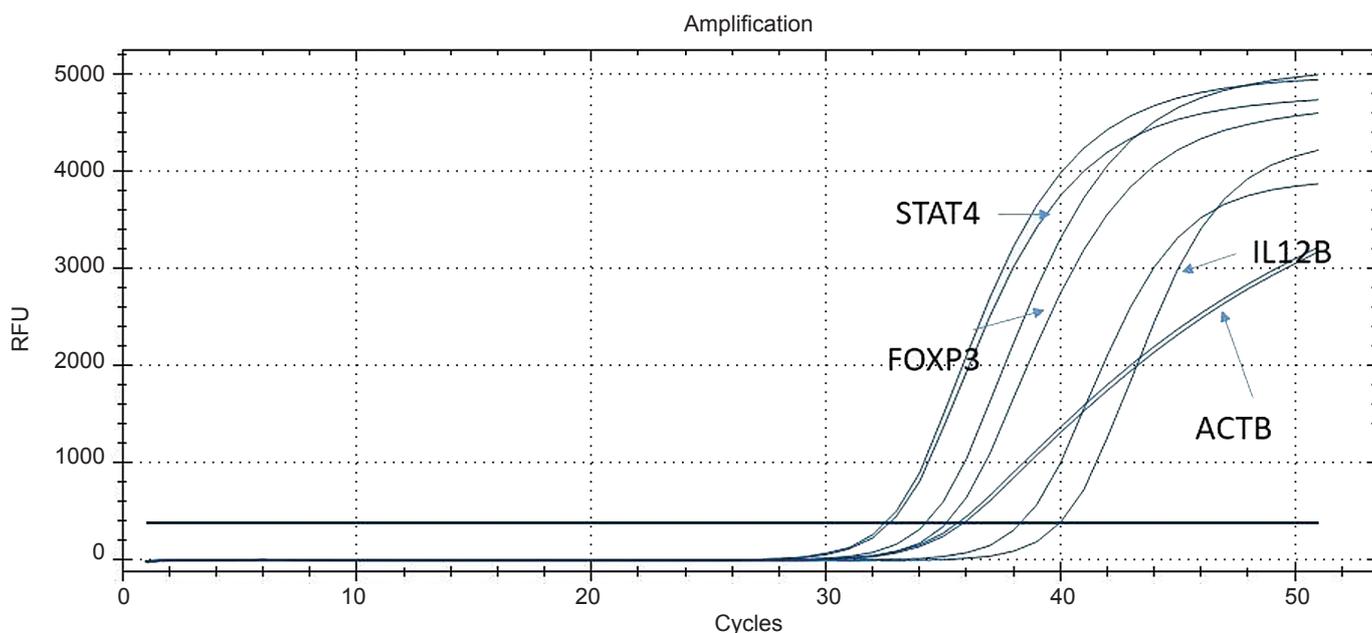


Рис. 8. Полученные кинетические кривые ПЦР-РВ для *STAT4*, *FOXP3*, *IL-12B* и *ACTB*.

Таблица 1

Распределение значений уровня экспрессии генетических маркеров FOXP3, STAT4, IL-12B в группах больных грибковым микозом, бляшечным параспориозом и у здоровых лиц; Me (Q25; Q75)

Группа	FOXP3	STAT4	IL-12B
Здоровые лица (группа контроля)	0,2 (0,01–0,6)	0,3 (0,01–0,7)	0,03 (0,01–0,1)
Бляшечный параспориоз:	3,2 (0,01–16,5)	17,9 (0,36–88,3)	0,7 (0,09–5,5)
Мелкобляшечный параспориоз	1,59 (0,01–4,87)	5,43 (0,36–26,80)	0,3 (0,16–1,45)
Крупнобляшечный параспориоз	8,93 (4,72–16,5)	56,42 (7,3–88,3)	1,95 (0,09–5,5)
Грибовидный микоз:	16,3 (1,0–49,3)	166* (1,0–456)	2,2 (0,03–15)
Пятнистая стадия	21,53 (5,35–37,7)	180* (147–240)	5,3 (0,04–150)
Бляшечная стадия	25,34 (1,32–49,3)	318* (180–456)	0,54 (0,05–1,02)
Опухолевая стадия	25,58 (20,4–30,8)	151 (76,7–225)	0,31 (0,03–0,3)
Эритродермическая форма	0,93 (1,1–1,5)	7,19 (1,0–13)	1,36 (1,0–1,72)

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами больных ГМ и БП. Уровень экспрессии указан в относительных единицах (отн.ед.) относительно АСТВ.

(16,3 отн.ед.) в 5 раз по сравнению с группой с БП, однако это не является статистически значимым (3,2 отн.ед.; $p > 0,05$), и в 82 раза по сравнению со здоровыми лицами (0,2 отн.ед.; $p < 0,05$).

Выявлена слабая экспрессия IL-12B в обеих анализируемых группах. Также было отмечено статистически значимое преобладание уровня экспрессии мРНК транскриптов STAT4 у больных пятнистой и бляшечной стадиями ГМ (180; 318) отн.ед. по сравнению с больными БП (17,9 отн.ед.; $p < 0,05$) и здоровыми лицами (0,3 отн.ед.; $p < 0,05$), а также его резкое снижение у больных эритродермической формой ГМ (7,19 отн.ед.) (табл. 1).

По результатам проведенного нами исследования был определен список диагностических признаков, статистически значимо чаще встречающихся у больных ГМ по сравнению с больными БП (табл. 2). С помощью Байесовской последовательной диагностической процедуры была определена информативность комплекса информативных признаков, приведенных в табл. 2. При проведении скользящего экзамена на списке информативных признаков без включения в него признака «Уровень экспрессии STAT4» было получено 100% и 59,1% правильных отнесений к группе больных ГМ и БП соответственно. При проведении скользящего экзамена на списке диагностических признаков с включением в него признака «Уровень экспрессии STAT4» было получено 100 и 81,8% правильных отнесений к группе больных ГМ и БП соответственно.

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для ранней диагностики ГМ приобретает большое значение уровень экспрессии мРНК транскриптов

Таблица 2

Частота встречаемости диагностических показателей, достоверно различающих группы больных грибковым микозом и бляшечным параспориозом

Признак	Грибовидный микоз (n = 29)	Бляшечный параспориоз (n = 13)	p
Локализация при поступлении:			
живот	19 (70,4%)	5 (33,3%)	0,03
нижние конечности	20 (74,1%)	6 (40%)	0,05
Иммунофенотип: CD3+	11 (73,3%)	0	0,02
Молекулярно-генетическое исследование: моноклональность по генам γ -цепи Т-клеточного рецептора	15 (57,7%)	2 (16,7%)	0,03
Гистологическое заключение:			
обильный поверхностный лимфоидный инфильтрат	22 (84,6%)	3 (25%)	0,0006
эпидермотропизм без спонгиоза	26 (100%)	8 (66,7%)	0,007
лимфоидная атипия	26 (100%)	2 (16,7%)	0,000001
паракаратоз	8 (30,8%)	10 (83,3%)	0,004
акантоз	8 (30,8%)	10 (83,3%)	0,004
Уровень экспрессии STAT4:			
менее 40 отн.ед.	2 (22,2%)	9 (81,8%)	0,02
120 отн.ед. и более	6 (66,7%)	0	0,002

STAT4, который статистически значимо преобладает у больных ГМ по сравнению с больными БП.

I. Litvinov и соавт. [17] установили, что в ранних стадиях Т-КЛК отмечается повышенная экспрессия STAT4 по сравнению с кожей здоровых лиц. V. Johnson и соавт. [18] выявили, что при прогрессировании заболевания, когда начинает преобладать экспрессия Th2-фенотипа, наблюдается уменьшение экспрессии данного маркера, что согласуется с полученными нами данными. При этом авторы не выявили статистически значимого различия в уровне экспрессии STAT4 у больных БП и ранних стадиями ГМ.

Вместе с тем выявляемая у всех больных экспрессия маркера Трег-клеток FOXP3, а также IL-12B не является диагностически значимой при исследовании БП и ГМ и может интерпретироваться только как вспомогательный диагностический признак в совокупности с другими. По данным А.С. Жукова и соавт. [10] с помощью иммуногистохимического исследования установлено, что доля Трег-клеток от всех Т-лимфоцитов кожи у больных пятнистой стадией ГМ и БП статистически значимо не различается, что согласуется с полученными нами данными. Можно предположить, что многократное увеличение количества Трег-клеток в коже больных ГМ по сравнению со здоровыми лицами (группа контроля) позволяет рассматривать избыточное иммуносупрессивное действие этих клеток с позиции важного патогенетического фактора развития злокачественной пролиферации Т-лимфоцитов [10].

Дальнейшие исследования в области молекулярных и эпигенетических механизмов патогенеза JAK/STAT сигнального пути при ГМ смогут позволить разработать эффективные методы терапии.

Выводы

1. У больных ГМ по сравнению с больными БП отмечается статистически значимое преобладание экспрессии *STAT4* ($p < 0,05$).

2. Включение в список клинических, гистологических, иммуногистохимических признаков определение уровня экспрессии *STAT4* повышает точность дифференциальной диагностики ГМ и БП с 59,1 до 81,8% соответственно.

3. Выявляемая у всех больных БП и ГМ экспрессия маркера Трег-клеток *FOXP3* и *IL-12B* не является диагностически значимой и может рассматриваться только как вспомогательный диагностический признак в совокупности с другими морфологическими проявлениями.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Олимпиевой С.П. за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

4. Белоусова И.Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи. М.; 2015.
6. Сыдилов А.А., Заславский Д.В., Зайцев В.С., Насыров Р.А. Иммуногистохимические критерии диагностики мелкобляшечного параспориоза, крупнобляшечного параспориоза и грибовидного микоза. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; (6): 568.
7. Братцева Е.В., Ротанов С.В. Современные подходы к диагностике грибовидного микоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; (6): 16–22.
10. Жуков А.С., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Foxp3+ Т-лимфоциты в патогенезе грибовидного микоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014; (5): 68–72.
12. Жуков А.С., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунологические и молекулярно-генетические механизмы развития грибовидного микоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; (4): 42–50.

Остальные источники литературы пп. 1–3, 5, 8, 9, 11, 13–18 см. в References.

REFERENCES

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105(10): 3768–85.
2. Rodd A.L., Verweris K., Karagiannis T.C. Current and emerging therapeutics for cutaneous T-cell lymphoma: histone deacetylase inhibitors. *Lymphoma*. 2012; 2012: 1–10. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/290685>. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/lymph/2012/290685/>
3. Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y. H., Duvic M., Prince H. M. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task

- Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(18): 2598–607.
4. Belousova I.E. *Federal clinical practice guidelines for the management of patients with lymphomas of the skin*. Moscow; 2015. (in Russian)
5. Willerslev-Olsen A., Litvinov I.V., Fredholm S.M., Petersen D.L. IL-15 and IL-17F are differentially regulated and expressed in mycosis fungoides. *Cell Cycle*. 2014; 13(8): 1306–12.
6. Sydikov A.A., Zaslavskiy D.V., Zaytsev V.S., Nasyrov R.A. Immunohistochemical criteria of diagnostics of small-plaque parapsoriasis, large-plaque parapsoriasis and mycosis fungoides. *Modern problems of science and education. Russian Journal (Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya)*. 2013; (6): 568 (in Russian)
7. Brattseva E.V., Rotanov S.V. Modern approaches to the diagnosis of mycosis fungoides. *Herald of Venerology and Dermatology Russian Journal (Vestnic dermatologii i venerologii)*. 2010; (6): 16–22. (in Russian)
8. Bernier C., Nguyen J.M., Quereux G., Renault J.J., Bureau B., Dreno B. CD13 and TCR clone: markers of early mycosis fungoides. *Acta Derm. Venereol.* 2007; 87(2): 155–9.
9. Berger C.L., Hanlon D., Kanada D., Dhodapkar M., Lombillo V. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood*. 2002; 99(8): 2929–39.
10. Zhukov A.S., Belousova I.E., Samtsov A.V. Foxp3+ T-lymphocytes in the pathogenesis of mycosis fungoides. *Herald of Venerology and Dermatology Russian Journal (Vestnic dermatologii i venerologii)*. 2014; (5): 68–72. (in Russian)
11. Krejsgaard T., Odum N., Geisler C., Wasik M.A., Woetmann A. Regulatory T cells and immunodeficiency in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Leukemia* 2012; 26(3): 424–32.
12. Zhukov A.S., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immunological and molecular-genetic mechanisms of development of mycosis fungoides. *Herald of Venerology and Dermatology Russian Journal (Vestnic dermatologii i venerologii)*. 2015; (4): 42–50. (in Russian)
13. Lasek W., Zagodzoon R., Jakobisiak M. Interleukin 12: still a promising candidate for tumor immunotherapy? *Cancer Immunol. Immunother.* 2014; 63(5): 419–35.
14. Netchiporouk E., Litvinov I.V., Moreau L., Gilbert M., Sasseville D., Duvic M. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. *Cell Cycle*. 2014; 13(21): 3331–5.
15. Sommer V.H., Clemmensen O.J., Nielsen O., Wasik M., Lovato P., Brender C., et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3. *Leukemia*. 2004; 18(7): 1288–95.
16. Nishikomori R., Usui T., Wu C.Y., Morinobu A., O'Shea J.J., Strober W. Activated STAT4 has an essential role in Th1 differentiation and proliferation that is independent of its role in the maintenance of IL-12R beta 2 chain expression and signaling. *J. Immunol.* 2002; 169(8): 4388–98.
17. Litvinov I., Cordeiro B., Fredholm S., Odum N., Zargham H., Huang Y. Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines. *Cell Cycle*. 2014; 13(18): 2975–82.
18. Johnson V.E., Vonderheid E.C. Hess A.D., Eischen C.M., McGirt L.Y. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2014; 28(11): 1431–5.

Поступила 09.03.18
Принята к печати 21.03.18