

Олисова О.Ю.¹, Быковская С.Н.², Гудова В.В.¹

Регуляторные Т-клетки CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD127^{LOW} у больных вульгарным псориазом

¹Кафедра кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)», 119991, г. Москва, Россия;

²Отдел клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119435, г. Москва, Россия

Цель. Патогенетическое обоснование роли регуляторных Т-клеток (Трег) у больных вульгарным псориазом (ВП) и обоснование их применения для диагностики, лечения и оценки эффективности терапии данного заболевания

Материалы и методы. Обследовали 60 больных ВП (35 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет, из них 28 находились в прогрессирующей стадии, 19 – в стационарной, 13 – в регрессирующей. Псориазом менее 20 лет страдали 42, 20 лет и более – 28 больных, из них у 10 течение ВП было легкой степени тяжести, у 22 – средней, у 28 – тяжелой. До начала и по завершении курса терапии узкополосным ультрафиолетовым излучением В-спектра 311 нм производилось определение Трег в периферической крови у 12 больных, находившихся в прогрессирующей стадии ВП. В контрольную группу вошли 42 здоровых донора.

Результаты. Установлено, что количество CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{LOW} Трег в крови больных ВП меньше, чем у здоровых доноров ($2,84 \pm 1,00$ и $4,02 \pm 0,73\%$ соответственно). Также было продемонстрировано увеличение содержания Трег по мере перехода прогрессирующей стадии ВП ($2,59 \pm 0,68\%$) в стационарную ($2,82 \pm 1,55\%$) и затем в регрессирующую стадию ($3,68 \pm 1,62\%$). Выявлена обратная корреляция ($r = -0,39$) между показателями Трег в периферической крови и тяжестью течения ВП. Вместе с тем было установлено, что показатели Трег обратно пропорциональны ($r = -0,46$) длительности течения заболевания. Дополнительно на примере 12 пациентов была продемонстрирована способность курса фототерапии узкополосным ультрафиолетовым излучением (УФБ-311нм) увеличить содержание Трег в периферической крови больных ВП с $2,11 \pm 0,61\%$ до начала терапии до $3,43 \pm 1,02\%$ после неё.

Ключевые слова: вульгарный псориаз; иммунотолерантность; регуляторные Т-клетки.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Быковская С.Н., Гудова В.В. Регуляторные Т-клетки CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD127^{LOW} у больных вульгарным псориазом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 29-34. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020129-34>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.03.2020

Принята к печати 26.04.2020

Olisova O.Yu.¹, Bykovskaya S.N.², Gudova V.V.¹

Regulatory T cells, CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD127^{LOW}, in patients with vulgar psoriasis

¹Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

²Department of Cell Technologies and Tissue Regeneration of Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

Aims. To determine the role of regulatory cells (Treg) in patients with vulgar psoriasis (VP) and to provide evidence of its possible role in diagnosis, treatment, and measurement of therapeutic efficacy.

Material and methods. We studied 60 patients (35 women and 25 men) with VP, ages ranging from 18 to 55 years. Of these, 28 patients had VP in the progressive stage, 19 were stable, and 8 had resolution of the disease. Overall, 42 patients had VP for less than 20 years and 28 patients for 20 years and more. Patients were divided based on VP severity into the following three groups: mild (10 patients), moderate (22 patients), and severe (28 patients). In addition, the amount of Treg was examined before and after narrow-band ultraviolet-B (UVB) therapy in 12 patients with the progressive stage of VP. The healthy donors (HD) group consisted of 22 persons.

Results. A reduction in the number of Treg, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{LOW}, was observed in the peripheral blood of patients with VP ($2.84\% \pm 1.00\%$ for patients with VP and $4.02\% \pm 0.73\%$ for HD), with an increase in their number with stage transition ($2.59\% \pm 0.68\%$ in the progressive stage, $2.82\% \pm 1.55\%$ in stable, and

3.68% $\pm$ 1.62% in the resolution period). An inverse correlation was determined not only between the number of Treg and the degree of VP severity ($r = -0.39$) but also with disease duration ($r = -0.46$). In addition, NB-UVB phototherapy was noted to promote an increase in the amount of Treg.

Key words: vulgar psoriasis; immune tolerance; regulatory T cells.

For citation: Olisova O.Yu., Bykovskaia S. N., Gudova V.V. Regulatory T-cells CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD127^{LOW} in patients with vulgar psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(1): 29-34. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020129-34>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 26 March 2020

Accepted 26 Apr 2020

Псориаз – системное воспалительное заболевание, характеризующееся дисрегуляцией иммунотолерантности с последующими гиперпролиферацией кератиноцитов и утолщением эпидермиса [1, 2]. В последние годы при изучении патогенеза данного заболевания ученые уделяют особое внимание роли регуляторных Т-клеток (Трег), а именно субпопуляции CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{LOW}. Эти клетки обладают огромным потенциалом в подавлении патологического иммунного ответа, наблюдаемого при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе при вульгарном псориазе (ВП). Трег играют роль противовеса эффекторных Т- и В-лимфоцитов и поддерживают иммунотолерантность. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями баланс между эффекторными и регуляторными клетками нарушен. Для того чтобы пролить свет на патогенез аутоиммунных процессов был проведен качественный и количественный анализ Трег-клеток. У большинства пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями, например ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, диабетом 1-го типа и рассеянным склерозом, обнаруживается дефект Трег-клеток [3–7]. Существует предположение, что при аутоиммунных заболеваниях возможно как нарушение функциональной активности Трег [8], так и неустойчивость клеток в очаге аутоиммунного воспаления. В дополнение к этому функциональное нарушение иммунного баланса может быть усугублено патогенетическими Т-клетками, которые становятся резистентными к Трег опосредованной супрессии [9].

Дифференциация Трег происходит под контролем транскрипционного фактора FoxP3 – важного элемента супрессивной функции Трег [10, 11].

Снижение функциональной активности Трег коррелирует со снижением уровня FoxP3. Более того, иммунодефицитный IPEX-синдром (Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии), рассматриваемый в рамках аутоиммунного процесса, обусловлен мутацией гена FoxP3 [12]. «Неисправность» FoxP3 приводит к остро протекающему воспалительному процессу как в исследованиях с использованием животных моделей (у мышей), так и у людей [10].

Специфическими для регуляторных Т-клеток маркерами являются CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺CD127^{low}. Трег экспрессируют низкий уровень рецептора к IL-7 (CD127) на поверхности клетки [13, 14]. В то же время экспрессия CD127 обратно коррелирует с экспрессией FoxP3 и супрессивной активностью CD25^{high} Трег [15]. Нативные (нТрег) CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ зарождаются в тимусе, тогда как индуцированные Трег могут образовываться в периферической крови из циркулирующих CD4⁺CD25^{low}FoxP3⁺ Т-клеток [16].

В ходе нескольких исследований на мышиных моделях была продемонстрирована способность Трег ингибировать как запуск, так и прогрессирование уже некоторое время протекающего аутоиммунного процесса [17–21]. Например, выращенные *ex vivo* CD4⁺CD25⁺ Т-клетки (eTregs) обладают выраженной *in vitro* супрессивной способностью даже в присутствии параллельно выращенных *ex vivo* эффекторных Т-клеток.

В ряде исследований продемонстрирована эффективность адоптивной терапии с использованием нТрег для лечения различных аутоиммунных заболеваний [19]. А. Коhm и соавт. [18] продемонстрировали роль Трег в ингибировании обострения

Для корреспонденции:

Гудова Владислава Валерьевна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: lakmus1991@gmail.com

For correspondence:

Vladislava V. Gudova, postgraduate student of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation. E-mail: lakmus1991@gmail.com

Information about authors:

Olisova O.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Bykovskaia S.N., <https://orcid.org/0000-0001-9958-7750>; Gudova V.V., <https://orcid.org/0000-0003-1141-7437>

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита у мышей типа C57BL/6 с использованием MOG35–55-специфической мышинной модели рассеянного склероза.

Отдельным вопросом является зависимость стадий течения ВП от уровня Трег-клеток в периферической крови. Ранее В.Р. Хайрутдинов и соавт. [22] продемонстрировали более высокие показатели Трег-клеток в периферической крови больных псориазом в прогрессирующей стадии по сравнению со здоровыми донорами. При этом и в стадии ремиссии у больных ВП показатели Трег-клеток были выше, чем у здоровых доноров, а значимой разницы между уровнем Трег в прогрессирующей стадии и в период ремиссии не наблюдалось. Также было установлено, что количество мРНК FOXP3⁺ в очагах высыпаний при прогрессирующей стадии ВП в 10 раз больше, чем в коже здоровых доноров.

В ходе исследования было показано, что Трег-клетки реагируют на медикаментозную терапию псориаза, а продолжительная ремиссия связана со стабилизацией Трег-клеток и наступлением баланса между патогенетическими клетками-памяти и эффекторными клетками [23]. По окончании терапии моноклональными антителами (инфликсимаб, этанерцепт, эфализумаб) у больных псориазом наблюдается повышение содержания CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺-клеток как в крови, так и в коже. Такие же данные были продемонстрированы и при лечении адалимумабом [23–26]. Р. Quaglino и соавт. [26] выявили, что терапия этанерцептом способствует подавлению избыточной супрессорной активности Th1/Th17 по отношению к Трег-клеткам. На стимуляцию активности Трег-клеток могут влиять анти-TNF механизмы [23]. Так, алефацепт ингибирует эффекторные Т-клетки (Тэфф) путем апоптоза Т-клеток за счет высвобождения гранзимов NK-клетками. Апоптоз запускается под действием Трег-клеток и в свою очередь приводит к ремиссии [25]. Т. Furuhashi и соавт. [27] оценили уровень Трег-клеток в крови больных псориазом до и после фототерапии. Исходно пациенты с индексом распространенности и тяжести псориаза (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) 90 имели в крови гораздо большее количество Трег-клеток, чем пациенты с меньшим PASI. Было показано, что УФБ-терапия способна индуцировать продукцию Трег-клеток [24]. К схожему заключению пришли и R. Kubo и соавт. [28], доказавшие, что ПУВА-терапия (от англ. psoralen and ultraviolet A — псорален и длинноволновое ультрафиолетовое излучение) существенно повышает количество Трег-клеток в крови и возвращает функциональную активность Трег-клеток в нормальное состояние у больных псориазом. Разница в количестве Трег-клеток у пациентов при получении различных видов терапии может объ-

яснить, почему при некоторых подходах к лечению (метотрексат или циклоспорин) ремиссия непродолжительная, а при других (алефацепт и УФБ) — более продолжительная [24]. И, что более важно, определение значений Трег-клеток может помочь спрогнозировать эффективность терапии [23–28]. I. Kotb и соавт. [29] провели сравнительную оценку эффективности регулирования уровня Трег-клеток у больных псориазом на фоне разных терапевтических методик, а именно фототерапии УФБ-311 нм, адалимумабом и локальным применением комбинации бетамезона и кальципотриола. По результатам проточной цитометрии в первом случае отмечался рост числа Трег-клеток как в периферической крови, так и в псориазных очагах. При приеме адалимумаба число Трег оставалось неизменным, а положительная динамика клинической картины объяснялась снижением содержания Th17. На фоне местной терапии отмечалось как снижение показателей Th17, так и повышение значений Трег.

С. Mattozzi и соавт. [30] описали взаимосвязь между витамином D и Трег-клетками при псориазе. Целью исследования было выявление корреляции между циркулирующими в крови Трег-клетками и PASI. Было продемонстрировано, что низкий титр индуцирует активность Th1, Th17 и Th22, а свою способность влиять на иммунные реакции витамин D частично реализует благодаря своему воздействию на Трег-клетки.

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных ВП (35 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет, наблюдавшихся в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Сеченовского Университета. У 28 больных диагностирована прогрессирующая, у 19 стационарная, у 13 регрессирующая стадия ВП. Критерием исключения являлось наличие у обследуемых больных псориазической эритродермии, псориазического артрита; аутоиммунных заболеваний, кроме ВП; лечение системными глюкокортикостероидами в течение последнего месяца, а также лечение иммуносупрессивными препаратами (азатиоприн, метотрексат) и иммуноглобулинами и/или моноклональными антителами в анамнезе. Для определения степени тяжести для каждого пациента высчитывали индекс PASI: у 10 больных — $13,57 \pm 4,32\%$, что соответствовало легкой степени тяжести, у 22 — $26,42 \pm 2,73\%$ (средняя степень тяжести), у 28 — $41,41 \pm 8,11\%$ (тяжелое течение ВП). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания: менее 20 лет — 42, 20 лет и более — 28.

В качестве контрольной группы были обследованы 42 здоровых донора, соответствующих больным основной группы по возрасту.

Поскольку в последние годы идут дискуссии о возможности применения цитометрического анализа содержания Трег для оценки эффективности терапевтического потенциала тех или иных методик, мы решили наглядно продемонстрировать, как с помощью изучения уровня Трег можно определить эффективность фототерапии ВП. В исследовании приняли участие 12 пациентов с прогрессирующей стадией ВП, у которых изучали уровень Трег в периферической крови до и после курса УФБ-311 нм, состоящего из 15–20 процедур. Всем больным определяли содержание субпопуляции Трег $CD4^+CD25^+Foxp3^+CD127^{LOW}$. Для этого периферическую кровь (5–10 мл) больных ВП и здоровых доноров набирали в пробирки с антикоагулянтом K_2EDTA . Окрашивание лимфоцитов соответствующими антителами проводили с помощью набора реагентов для иммунофенотипирования 7-Color Immunophenotyping Kit, Human (Miltenyi Biotec, Германия). Цитометрический анализ Трег лимфоцитов $CD4^+CD25^+Foxp3^+CD127^{LOW}$ проводили на проточном цитометре MACS Quant (Miltenyi Biotec, Германия).

Для статистической обработки использовали программу Statsoft Statistica 8.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В крови всех обследованных больных ВП количество Трег-клеток $CD4^+CD25^+Foxp3^+CD127^{LOW}$ было снижено относительно здоровых лиц: Трег в периферической крови больных ВП составило $2,84 \pm 1,00\%$, у здоровых доноров – $4,02 \pm 0,73\%$. В то же время было установлено, что у больных ВП на разных стадиях заболевания (прогрессирующей, стационарной, регрессирующей) количество Трег возрастало по мере регрессирования процесса – $2,59 \pm 0,68$ и $2,82 \pm 1,55\%$ в прогрессирующей и стационарной стадии соответственно ($p = 0,001$). Максимальное количество Трег наблюдалось в регрессирующей стадии – $3,68 \pm 1,62\%$.

Также в ходе исследования нами было сопоставлено количество Трег у больных с разной продолжительностью заболевания. Выявлено, что количество Трег обратно пропорционально длительности процесса. У группы пациентов, страдающих ВП менее 20 лет, показатель составил $3,42 \pm 1,11\%$, а у болеющих 20 лет и более – $2,31 \pm 0,62\%$. Таким образом, определялась обратная корреляционная зависимость ($r = -0,46$) между количеством Трег в периферической крови и длительностью заболевания: чем дольше анамнез ВП, тем ниже показатели Трег.

Также нами была обнаружена обратная корреляция между количеством субпопуляции Трег $CD4^+CD25^+Foxp3^+CD127^{LOW}$ и степенью тяжести ВП, которую оценивали с помощью индекса PASI ($r = -0,39$): чем тяжелее процесс, тем ниже показатели Трег в периферической крови пациентов.

По окончании курса фототерапии УФБ-311 нм у 12 пациентов отмечался статистически значимый прирост содержания Трег ($2,11 \pm 0,61\%$ – до начала терапии и $3,43 \pm 1,02\%$ – после курса терапии).

Обсуждение

В ходе исследования обнаружено, что количество Трег в крови больных ВП не превышает количество Трег в крови здоровых доноров, что не подтверждает ранее полученные результаты отечественных ученых [22]. Вместе с тем в проведенном исследовании нами было установлено, что количество Трег в периферической крови больных ВП постепенно нарастает при переходе прогрессирующей стадии в стационарную и затем в регрессирующую. Эти данные подтверждают ранее выдвинутую теорию иностранных авторов о влиянии Трег на стадийность ВП [31].

Продemonстрированная нами обратная корреляция между длительностью заболевания и количеством Трег, содержащихся в периферической крови больных ВП, также находит свое подтверждение в исследованиях патогенеза других аутоиммунных заболеваний [32]. По-видимому, это обусловлено длительно существующим аутоиммунным процессом, вызывающим истощение регуляторных механизмов у больных. Выявленная в работе обратная корреляция между количеством Трег у больных ВП и тяжестью клинической картины является следствием активации аутоиммунного процесса. Определена возможность применения цитометрического анализа в качестве критерия оценки эффективности терапии на примере пациентов ВП, прошедших курс УФБ-311 нм, что согласуется с ранее проведенным исследованием I. Kotb и соавт. [29].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о ключевой роли Трег в патогенезе ВП и служат предпосылкой к созданию иммунных вакцин на основании аутологических Трег в качестве возможного эффективного терапевтического метода, позволяющего целенаправленно и точно ингибировать аутоиммунное воспаление и минимизировать риск появления побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32(1):227-55.
2. Baliwag J., Barnes D.H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine.* 2015; 73(2):342-50.
3. Kukreja A., Cost G., Marker J., Zhang C., Sun Z., Lin-Su K. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(1):131-40.
4. de Kleer I.M., Wedderburn L.R., Taams L.S., Patel A., Varsani H., Klein M., et al. $CD4^+CD25^{bright}$ regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J. Immunol.* 2004; 172(10):6435-43.
5. Crispin J. C., Alcocer-Varela J., de Pablo P., Martinez A., Richaud-Patin Y., Alarcon-Segovia D. Immunoregulatory defects in patients with systemic lupus erythematosus in clinical remission. *Lupus.* 2003; 12(5):386-93.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

6. Venken K., Hellings N., Thewissen M., Somers V., Hensen K., Rummens J.L., et al. Compromised CD4+ CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology*. 2008; 123(1):79-89.
7. Lyssuk E.Y., Torgashina A.V., Soloviev S.K., Nassonov E.L., Bykovskaia S.N. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 601: 113-9.
8. Buckner J.H. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+) CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human auto-immune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12):849-59.
9. Afzali B., Edozie F.C., Fazekasova H., Edozie F.C., Fazekasova H., Scotta C., et al. Comparison of regulatory T cells in hemodialysis patients and healthy controls: implications for cell therapy in transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8(8):1396-405.
10. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 2003; 4(4):330-6.
11. Williams L.M., Rudensky A.Y. Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3. *Nat. Immunol.* 2007; 8(3):277-84.
12. Gambineri E., Torgerson T.R., Ochs H.D. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T cell homeostasis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007; 15(4):430-5.
13. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ Treg cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203(7):1701-11.
14. Seddiki N., Santner-Nanan B., Martinson J., Zaunders J., Sasson S., Landay A., et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203(7):1693-700.
15. Hartigan-O'Connor D.J., Poon C., Sinclair E., McCune J.M. Human CD4+ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells. *J. Immunol. Methods*. 2007; 319 (1-2):41-52.
16. Yadav M., Stephan S., Bluestone J.A. Peripherally induced tregs – role in immune homeostasis and autoimmunity. *Front. Immunol.* 2013; 4:232.
17. Bach J.F., Chatenoud L. Tolerance to islet autoantigens in type 1 diabetes. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19:131-61.
18. Kohm A.P., Carpentier P.A., Anger H.A., Miller S.D. Cutting edge: CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2002; 169(9):4712-6.
19. Wu A.J., Hua H., Munson S.H., McDevitt H.O. Tumor necrosis factor-alpha regulation of CD4+ CD25+ T cell levels in NOD mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99(19):12287-92.
20. Hoffmann P., Ermann J., Edinger M., Fathman C.G., Strober S. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Exp. Med.* 2002; 196(3):389-99.
21. Miyara M., Gorochoff G., Ehrenstein M., Musset L., Sakaguchi S., Amoura Z. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10(12):744-55.
22. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Мухина М.С., Самцов А.В., Имянитов Е.Н., Иванов А.М. Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; (5):78-85.
23. Richetta A.G., Mattozzi C., Salvi M., Giancristoforo S., D'epiro S., Milana B., et al. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21(3):344-8.
24. Kagen M.H., McCormick T.S., Cooper K.D. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Schering Res. Found Workshop*. 2006; (56):193-209.
25. Keijsers R.R., van der Velden H.M., van Erp P.E., de Boer-van Huizen R.T., Joosten I., Koenen H.J., van de Kerkhof P.C. Balance of Treg vs T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168(6): 1294-302.
26. Quaglino P., Bergallo M., Ponti R., Barberio E., Cicchelli S., Buffa E., 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.
27. Furuhashi T., Saito C., Torii K., Nishida E., Yamazaki S., Morita A. Photo(chemo) therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis. *PLoS One*. 2013; 8(1):e54895.
28. Kubo R., Muramatsu S., Sagawa Y., Saito C., Kasuya S., Nishioka A., et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 2017; 86(1):46-53.
29. Kotb I.S., Lewis B.J., Barker R.N., Ormerod A.D. Differential effects of phototherapy, adalimumab and betamethasone-calcipotriol on effector and regulatory T cells in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179(1):127-35.
30. Mattozzi C., Paolino G., Salvi M., Macaluso L., Luci C., Morrone S., et al. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(9):1675-9.
31. Soler D.C., Sugiyama H., Young A.B., Massari J.V., McCormick T.S., Cooper K.D., et al. Psoriasis patients exhibit impairment of the high potency CCR5+ T regulatory cell subset. *Clin. Immunol.* 2013; 149(1):111-8.
32. Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Быковская С.Н., Федорова Т.Н., Карандашов Е.Н., Трунова О.А. Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+Foxp3+ у больных ремиттирующим рассеянным склерозом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011; 5(2):9-13.

REFERENCES

1. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32(1):227-55.
2. Baliwag J., Barnes D.H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015; 73(2):342-50.
3. Kukreja A., Cost G., Marker J., Zhang C., Sun Z., Lin-Su K. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(1):131-40.
4. de Kleer I.M., Wedderburn L.R., Taams L.S., Patel A., Varsani H., Klein M., et al. CD4+ CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J. Immunol.* 2004; 172(10):6435-43.
5. Crispin J. C., Alcocer-Varela J., de Pablo P., Martinez A., Richaud-Patin Y., Alarcon-Segovia D. Immunoregulatory defects in patients with systemic lupus erythematosus in clinical remission. *Lupus*. 2003; 12(5):386-93.
6. Venken K., Hellings N., Thewissen M., Somers V., Hensen K., Rummens J.L., et al. Compromised CD4+ CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology*. 2008; 123(1):79-89.
7. Lyssuk E.Y., Torgashina A.V., Soloviev S.K., Nassonov E.L., Bykovskaia S.N. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 601: 113-9.

8. Buckner J.H. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+) CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human auto- immune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12):849-59.
9. Afzali B., Edozie F.C., Fazekasova H., Edozie F.C., Fazekasova H., Scotta C., et al. Comparison of regulatory T cells in hemodialysis patients and healthy controls: implications for cell therapy in transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8(8):1396-405.
10. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 2003; 4(4):330-6.
11. Williams L.M., Rudensky A.Y. Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3. *Nat. Immunol.* 2007; 8(3):277-84.
12. Gambineri E., Torgerson T.R., Ochs H.D. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T cell homeostasis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007; 15(4):430-5.
13. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ Treg cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203(7):1701-11.
14. Seddiki N., Santner-Nanan B., Martinson J., Zaunders J., Sasson S., Landay A., et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203(7):1693-700.
15. Hartigan-O'Connor D.J., Poon C., Sinclair E., McCune J.M. Human CD4+ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells. *J. Immunol. Methods.* 2007; 319 (1-2):41-52.
16. Yadav M., Stephan S., Bluestone J.A. Peripherally induced tregs – role in immune homeostasis and autoimmunity. *Front. Immunol.* 2013; 4:232.
17. Bach J.F., Chatenoud L. Tolerance to islet autoantigens in type 1 diabetes. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19:131-61.
18. Kohm A.P., Carpentier P.A., Anger H.A., Miller S.D. Cutting edge: CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2002; 169(9):4712-6.
19. Wu A.J., Hua H., Munson S.H., McDevitt H.O. Tumor necrosis factor-alpha regulation of CD4+ CD25+ T cell levels in NOD mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99(19):12287-92.
20. Hoffmann P., Ermann J., Edinger M., Fathman C.G., Strober S. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Exp. Med.* 2002; 196(3):389-99.
21. Miyara M., Gorochoy G., Ehrenstein M., Musset L., Sakaguchi S., Amoura Z. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10(12):744-55.
22. Khairutdinov V.R., Michailichenko A.F., Mukhina M.A., Samtsov A.V., Imyanitov E.N., Ivanov A.M. The role of T-regulatory cells in the pathogenesis of psoriasis. *Herald of Venerology and Dermatol. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii).* 2011; (5): 78-85.
23. Richetta A.G., Mattozzi C., Salvi M., Giancristoforo S., D'epiro S., Milana B., et al. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21(3):344-8.
24. Kagen M.H., McCormick T.S., Cooper K.D. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Schering Res. Found Workshop.* 2006; (56):193-209.
25. Keijsers R.R., van der Velden H.M., van Erp P.E., de Boer-van Huizen R.T., Joosten I., Koenen H.J., van de Kerkhof P.C. Balance of Treg vs T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168(6): 1294-302.
26. Quaglino P., Bergallo M., Ponti R., Barberio E., Cicchelli S., Buffa E., 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.
27. Furuhashi T., Saito C., Torii K., Nishida E., Yamazaki S., Morita A. Photo(chemo) therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis. *PLoS One.* 2013; 8(1):e54895.
28. Kubo R., Muramatsu S., Sagawa Y., Saito C., Kasuya S., Nishioka A., et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 2017; 86(1):46-53.
29. Kotb I.S., Lewis B.J., Barker R.N., Ormerod A.D. Differential effects of phototherapy, adalimumab and betamethasone-calcipotriol on effector and regulatory T cells in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179(1):127-35.
30. Mattozzi C., Paolino G., Salvi M., Macaluso L., Luci C., Morrone S., et al. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(9):1675-9.
31. Soler D.C., Sugiyama H., Young A.B., Massari J.V., McCormick T.S., Cooper K.D., et al. Psoriasis patients exhibit impairment of the high potency CCR5+ T regulatory cell subset. *Clin. Immunol.* 2013; 149(1):111-8.
32. Eliseeva D.D., Zavalishin I.A., Bykovskaya S.N., Fedorova T.N., Karandashov E.N., Trunova O.A. Regulatory T-cells CD4+CD25+Foxp3+ in patients with remitting multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology. Russian Journal (Annaly klinicheskoi i eksperimentalnoi nevrologii).* 2011; 5(2):9-13.