

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ МОНОНУКЛЕАРОВ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ВЕНОЗНОЙ И КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Сенникова С.В.¹, Топтыгина А.П.^{1, 3}, Семикина Е.Л.^{2, 4}, Закиров Р.Ш.²,
Акулова С.С.²

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

⁴ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Псориаз считается аутоиммунным заболеванием с преимущественно клеточным механизмом реализации патологии. Исследования иммунопатогенеза псориаза сделаны либо на модельных животных, а это не совсем то же самое, что и у человека, либо данные получены методом кожного окна у пациентов, что травматично, или исследуя венозную кровь, но в венозной крови трудно вычленивать параметры местного иммунного ответа. Нами была предпринята попытка найти удобный, как для пациента, так и для исследователя, и адекватный способ оценки местных иммунных процессов, происходящих в пораженной псориазом коже. Были обследованы 20 пациентов с верифицированным диагнозом псориаз, средний возраст составил 44,3 года. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых взрослых, средний возраст 46,6 года. Капиллярную кровь брали из пальца руки, а у псориазических больных вблизи очага с клиническими проявлениями в конечном объеме 400 мкл в две микроветы. Венозную кровь забирали из локтевой вены в вакуумную пробирку с ЭДТА в объеме 3 мл. Клинический анализ венозной и капиллярной крови производили на гематологическом автоматизированном анализаторе. Иммунофенотипирование проводили путем четырехцветного окрашивания цельной капиллярной и венозной крови с последующим лизированием эритроцитов. Цитофлюорометрию проводили с использованием технологии и реактивов BD Biosciences (США). Цитокины в плазме крови определяли мультиплексным методом (MagPix, BioRad, США). В клиническом анализе крови разницы между капиллярной и венозной кровью ни в группе здоровых, ни в группе больных псориазом выявлено не было. У здоровых людей субпопуляционный состав мононуклеаров, как в венозной, так и в капиллярной крови не различался. У больных псориазом выявлены значимые повышения как в капиллярной, так и в венозной крови, уровней дважды положительных лимфоцитов

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.
Тел.: 8 (495) 452-18-01.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Address for correspondence:

Toptygina Anna P.
G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology
125212, Russian Federation, Moscow,
Admiral Makarov str., 10.
Phone: 7 (495) 452-18-01.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Образец цитирования:

С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина, Е.Л. Семикина, Р.Ш. Закиров, С.С. Акулова «Субпопуляционный состав мононуклеаров и цитокиновый профиль венозной и капиллярной крови больных псориазом и здоровых людей» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1333-1346. doi: 10.15789/1563-0625-MSA-2391
© Сенникова С.В. и соавт., 2021

For citation:

S.V. Sennikova, A.P. Toptygina, E.L. Semikina, R.Sh. Zakirov, S.S. Akulova "Mononuclear subsets and cytokine profile of venous and capillary blood in patients with psoriasis and healthy people", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1333-1346. doi: 10.15789/1563-0625-MSA-2391
DOI: 10.15789/1563-0625-MSA-2391

(CD45RA⁺/CD45R0⁺), В-лимфоцитов и НКТ-лимфоцитов как в процентном, так и в абсолютном выражении. В капиллярной крови больных псориазом отмечается значимое повышение процента наивных Т-лимфоцитов, активированных хелперов (Th_{act}) и Treg, а также В1-клеток и Breg и значимое снижение В2-лимфоцитов. В венозной крови псориатических больных выявлено только значимое повышение Th_{act}, Treg и Breg. В капиллярной крови больных псориазом обнаружено значимое повышение уровней не классических M2-моноцитов и воспалительных M_{inn} моноцитов и снижение уровня классических M1-моноцитов, в венозной крови псориатических больных выявлено только повышение воспалительных M_{inn} моноцитов. В капиллярной крови уровни всех исследованных цитокинов больных псориазом значимо превышают уровни соответствующих цитокинов в группе здоровых, за исключением IL-10, уровень которого не отличался от группы здоровых. В венозной крови уровни большинства исследованных цитокинов в группе больных псориазом не отличались от группы здоровых. Исключение составили повышение примерно в 2 раза цитокинов: IL-4, IL-21, IL-23 и TNF.

Субпопуляционный состав мононуклеаров и цитокиновый профиль капиллярной и венозной крови здоровых людей значимо не различаются. Предложенный нами метод определения субпопуляционного состава мононуклеаров и профиля цитокинов капиллярной крови из зоны псориатического поражения можно использовать для мониторинга местного иммунитета у больных псориазом. Он существенно менее травматичный, чем метод кожного окна, и более информативный, чем исследование венозной крови.

Ключевые слова: псориаз, цитокины, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, субпопуляции лимфоцитов, моноциты, капиллярная кровь

MONONUCLEAR SUBSETS AND CYTOKINE PROFILE OF VENOUS AND CAPILLARY BLOOD IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND HEALTHY PEOPLE

Sennikova S.V.^a, Toptygina A.P.^{a, c}, Semikina E.L.^{b, d}, Zakirov R.Sh.^b, Akulova S.S.^b

^a G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^b Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

^c M. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^d I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Psoriasis is considered an autoimmune disease with a predominantly cellular mechanism for the development of disorder. Studies in immune pathogenesis of psoriasis were performed either in animal model, which is not just similar to humans, or the data were obtained in patients by means of skin window method, which is traumatic, or by examining venous blood. However, it is difficult to discern parameters of the local immune response in venous blood samples. We have attempted to find an adequate method which would be convenient both for the patient and for the researcher, in order to assess local immune processes occurring in the skin affected by psoriasis. We examined 20 patients with a verified diagnosis of psoriasis, the average age was 44.3 years. The control group included 15 healthy adults, with average age of 46.6 years. Capillary blood was taken by fingerprick, whereas, in psoriatic patients, the samples were taken near the psoriatic lesion at a final volume of 400 µL in two microvettes. Venous blood (3 mL) was taken from the cubital vein into a vacuum tube with EDTA. Clinical analysis of venous and capillary blood was performed in automated hematological analyzer. Immunophenotyping was performed by four-color staining of whole capillary and venous blood followed by lysis of erythrocytes. Cytofluorometry was performed using techniques and reagents from BD Biosciences (USA). Plasma cytokines were determined by multiplex approach (MagPix, BioRad, USA).

Upon clinical analysis of blood, the difference between capillary and venous blood was not found, either in healthy group, or among patients with psoriasis. In healthy people, the subsets of mononuclear cells, did not differ between venous and capillary blood. The samples of capillary and venous blood in the patients with psoriasis showed significantly increased levels of double-positive lymphocytes (CD45RA⁺/CD45R0⁺),

B lymphocytes and NKT lymphocytes (both for relative and absolute values). A significant increase in the percentage of naive T lymphocytes, activated helpers (Th_{act}) and Treg, as well as B1 cells and Breg, and a significant decrease in B2 lymphocytes was registered in capillary blood of the patients with psoriasis. In venous blood samples from psoriatic patients, only a significant increase in Th_{act} , Treg, and Breg was revealed. In the capillary blood of patients with psoriasis, we found a significant increase in the levels of non-classical M2 monocytes and inflammatory M_{inn} monocytes, and a decrease in classical M1 monocyte levels; in venous blood of psoriatic patients, only an increase in inflammatory M_{inn} monocytes was revealed. In capillary blood, all the studied cytokines in psoriasis patients significantly exceeded the levels of corresponding cytokines in healthy controls, except of IL-10. The levels of this cytokine did not differ from healthy group. In venous blood, the levels of most studied cytokines in the group of patients with psoriasis did not differ from the group of healthy ones. Approximately two-fold increase was revealed for IL-4, IL-21, IL-23 and TNF.

First, the subsets of mononuclear cells and the cytokine profile of capillary and venous blood of healthy people did not differ significantly. Secondly, our proposed method for determining the subsets of mononuclear cells and capillary blood cytokines profile from the area of psoriatic lesions may be used to monitor local immunity in the patients with psoriasis. This approach is significantly less traumatic than the skin window method and more informative than the studies of venous blood.

Keywords: psoriasis, cytokines, T lymphocytes, B lymphocytes, lymphocyte subsets, monocytes, capillary blood

Введение

Псориаз — системное хроническое мультифакториальное воспалительное заболевание аутоиммунной природы с доказанным влиянием генетических факторов, характеризующееся интенсивной пролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и дисбалансом про- и противовоспалительных факторов иммунитета [4, 22]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, псориаз — это значимая проблема, и встречается у 2-4% населения [37]. Дебют псориаза фиксируется в возрастных группах от 15 до 20 и от 55 до 60 лет, при этом среди мужчин и женщин псориаз встречается одинаково часто [17]. Более тяжелое и распространенное течение псориаза в молодом возрасте связано с наследственным анамнезом [21]. Носители HLA-C*06:02 аллеля, и родственных аллелей HLA-C*07:01, HLA-C*07:02 и HLA-B*27 экспрессируют аутопептиды, закодированные в локусе PSORS1 (psoriasis susceptibility locus 1) на 6-й хромосоме в положении 6p21.3. [10], которые распознаются $CD8^+$ лимфоцитами. Для запуска воспалительного заболевания необходимы также триггерные факторы окружающей среды. К таким факторам относят злоупотребление алкоголем и никотином, стрессы, инфекции и травмы (феномен Кебнера), воздействие фармакологических препаратов [8, 21]. Пациенты с клинически активными формами псориаза отмечают снижение качества жизни, эмоциональную лабильность, нарастающую тревожность, депрессию и суицидальные мысли [15]. У подавляющего большинства пациентов (до 90%) диагностируется бляшечная форма псориаза [4]. Дерматологическое

проявление псориаза характеризуется хроническими эритематозными бляшками, инфильтрированными с обильным серебристо-белесыми чешуйками на поверхности, чаще на разгибательных поверхностях конечностей, волосистой части головы, крестцовой и пупочной области. Субъективно пациенты отмечают болезненность, зуд и зачастую ощущение по типу жжения [22, 32]. Индекс тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) используется в качестве стандартного метода для оценки активности псориаза и эффективности предложенной терапии, в определенный временной промежуток [26].

Псориаз считается аутоиммунным заболеванием с преимущественно клеточным механизмом реализации патологии [9]. В фазе инициации заболевания в ответ на триггерные факторы кератиноциты секретируют антимикробные пептиды, такие как β -дефензины и S100A7 (псориазин) и активный пептид кателицидина LL37 [3, 6]. Последние в комплексе с собственной ДНК и РНК, выделяющейся из поврежденных кератиноцитов, способны индуцировать плазмацитоподобные (pDC) и классические дендритные клетки (DC) [35]. Важным событием в формировании псориатической бляшки является активация pDC и продукция интерферонов типа I ($IFN\alpha$ и $IFN\beta$). Передача сигналов IFN типа I способствует развитию миелоидных DC, которые участвуют в дифференцировке $Th1$ и $Th17$. Созревающие DC мигрируют в региональные лимфоузлы, где активируют и вовлекают в воспалительный процесс T-лимфоциты [16, 23, 28, 31]. Продукция медиаторов воспаления приводит к клиническим проявлениям псориаза, а именно акантозу (усиленная пролиферация базальных и шиповидных

клеток эпидермиса) связанному с IL-22, феномену Ауспица и повышенной продукции ангиогенных факторов Т-клетками [25, 33, 39], что способствует специфической гиперплазии эпидермиса [11, 38]. При фенотипировании Т-клеток пациентов с псориазом обнаружены преимущественно активированные Т-клетки памяти с фенотипом CD2⁺CD3⁺CD5⁺CLA⁺CD28^{lo}CD45RO⁺, большинство из которых экспрессируют маркеры активации HLA-DR, CD25 (IL-2R) как на CD4⁺, так и на CD8⁺ клетках [19]. Показано, что при псориазе нарушена функция Treg, связанная с неспособностью подавить аутовоспаление [5, 14, 31].

Цитокины, продуцируемые различными субпопуляциями лимфоцитов, такие как IFN γ , IL-17 и IL-22, способны индуцировать продукцию других цитокинов, например IL-36, образуя с ними петлю положительной обратной связи [7]. В то же время дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами формирует хронический воспалительный аутоиммунный процесс в пораженной псориазом коже [1]. Исследования, касающиеся иммунопатогенеза псориаза, сделаны либо на модельных животных, а это не совсем то же самое, что и у человека, поскольку у мышей псориаза не бывает, это всегда искусственное воспроизведение заболевания, либо данные получены методом кожного окна у пациентов, что травматично, и невозможно использовать этот метод для динамического наблюдения за пациентами. Также используют исследование венозной крови, как клеточного состава, так и гуморальных факторов, но в венозной крови трудно вычленить параметры местного иммунного ответа в пораженной коже от системных ответов целого организма на различные факторы окружающей среды. Нами была предпринята попытка найти удобный, как для пациента, так и для исследователя, и адекватный способ оценки местных иммунных процессов, происходящих в пораженной псориазом коже.

Цель работы – изучить и сопоставить субпопуляционный состав мононуклеаров и цитокиновый профиль венозной и капиллярной крови из зоны воспаления у больных псориазом по сравнению со здоровыми людьми.

Материалы и методы

Основную группу обследованных составили 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин) с верифицированным диагнозом псориаз. Критерии включения пациентов в исследование: наличие клинически подтвержденного псориаза в прогрессирующей стадии, легкой и средней степени тяжести, возраст от 18 до 70 лет. Средний возраст

обследованных составил 44,3 года. Для оценки степени выраженности патологического кожного процесса у больных псориазом использовался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), средний индекс по группе составил 13,53. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых взрослых (9 мужчин и 6 женщин), сопоставимых по возрасту, средний возраст 46,6 года. Обследованные подписывали информированное согласие. Взятие капиллярной крови производили из пальца руки, а у псориатических больных вблизи очага с клиническими проявлениями в конечном объеме 400 мкл в две микроветы (Microvette 200 K3 EDTA). Забор периферической крови из локтевой вены производили в вакуумную пробирку с ЭДТА в объеме 3 мл. Клинический анализ венозной и капиллярной крови производили на гематологическом автоматизированном 5 Diff анализаторе Sysmex XS, при необходимости осуществляли контроль формулы крови врачом-цитологом по мазку. Плазму крови в объеме 50 мкл, полученную путем отстаивания проб крови, разливали в пробирки типа Эппендорф, замораживали и хранили до использования при -30 °С.

Для проведения иммунофенотипирования четырехцветное окрашивание осуществляли в цельной капиллярной и венозной крови с последующим лизированием эритроцитов [2]. Проточную цитофлюорометрию проводили с использованием технологии и реактивов BD Biosciences (США) – проточный цитометр BD FACS CantoII, программа сбора и обработки информации FACSDiva. Лимфоидный регион выделяли по показателям прямого и бокового светорассеяния с учетом экспрессии CD45/CD14. Для определения субпопуляций лимфоцитов использовали следующие поверхностные маркеры: CD16-FITC, CD14-PE, CD45PerCP, CD3-FITC, CD16/56-PE, CD4-PerCP, CD8-APC, CD45RA-FITC, CD45R0-PE, CD161-APC, CD25-FITC, CD127-PE, CD249-APC, CXCR5-APC, CD27-FITC, CD1d-PE, CD5-PerCP, CD19-APC, что позволило выявить 22 субпопуляции мононуклеаров периферической крови. Анализ данных иммунофлюоресценции включал комплекс показателей. Оценивался общий уровень основных субпопуляций лимфоцитов (процент в составе лимфоцитов и абсолютное число); а также распределение субпопуляций с различным иммунофенотипом среди CD3⁺CD4⁺ клеток, В-клеток и моноцитов.

Цитокины в плазме крови (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33, IFN γ , TNF) определяли мультиплексным методом (MagPix, BioRad, США) с использова-

нием коммерческих тест-систем (определяемый динамический диапазон 0,2–3200 пг/мл).

Полученные результаты подвергли обработке методами вариационной статистики (программные пакеты Statistica и Microsoft Excel). Для каждого показателя была подтверждена статистическая гипотеза о нормальности распределения данных методом Колмагорова–Смирнова. Вычисляли среднюю арифметическую и ее стандартную ошибку ($M \pm SE$), различия между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия. Уровень $p < 0,05$ считали значимым.

Результаты

По данным, полученным с гематологического анализатора, различия между капиллярной и венозной кровью ни в группе здоровых, ни в группе больных псориазом выявлено не было, как для параметров красной, так и для белой крови. Результаты представлены в таблице 1. Это означает, что при взятии проб крови процедуры выполнялись корректно, а описанные ниже различия в субпопуляциях лимфоцитов и моноцитов связаны с активной миграцией этих клеток в ткани и

обратно в кровоток, в зависимости от локальной ситуации.

Средние значения содержания основных субпопуляций лимфоцитов в капиллярной и венозной крови здоровых людей представлены в таблице 2. Из таблицы видно, что исследованные показатели в венозной крови, как в процентном, так и в абсолютном выражении немного ниже, чем в капиллярной. Однако статистические расчеты показывают, что эти различия незначимы. Следовательно, у здоровых людей основной субпопуляционный состав, как в венозной, так и в капиллярной крови не различается. В таблице 3 представлены аналогичные данные для группы больных псориазом. В этой группе также сохраняется тенденция чуть более низких показателей в венозной крови по сравнению с капиллярной, но различия также не достоверны. Интересно, что уровень большинства основных субпопуляций лимфоцитов как в процентном, так и в абсолютном выражении значимо не отличается от уровня здоровых людей как в капиллярной, так и в венозной крови. В то же время выявлены значимые повышения ($p < 0,05$) как в

ТАБЛИЦА 1. СОПОСТАВЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КАПИЛЛЯРНОЙ И ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

TABLE 1. COMPARISON OF PARAMETERS OF CLINICAL ANALYSIS OF CAPILLARY AND VENOUS BLOOD OF HEALTHY AND PATIENTS WITH PSORIASIS

	Здоровые Healthy people		Больные псориазом Patients with psoriasis	
	Капилляр Capillary	Вена Vein	Капилляр Capillary	Вена Vein
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	139,0±5,4	139,0±5,1	150,0±4,4	149,0±2,8
Эритроциты, 10 ¹² л Erythrocytes, 10 ¹² L	4,60±0,22	4,78±0,23	4,99±0,15	4,97±0,11
Лейкоциты, 10 ⁹ л Leukocytes, 10 ⁹ L	7,01±0,45	7,04±0,42	7,67±0,48	7,67±0,47
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	58,00±1,73	58,00±1,63	59,00±1,69	60,00±1,59
Эозинофилы, % Eosinophils, %	2,00±0,32	2,00±0,31	2,00±0,33	2,00±0,34
Базофилы, % Basophils, %	1,00±0,05	1,00±0,03	1,00±0,07	1,00±0,11
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	32,00±1,76	32,00±1,77	30,00±1,64	29,00±1,66
Моноциты, % Monocytes, %	8,00±0,41	8,00±0,42	8,00±0,36	8,00±0,32
Лимфоциты, абс., 10 ⁹ л Lymphocytes, abs., 10 ⁹ L	2,25±0,11	2,25±0,13	2,20±0,13	2,12±0,12
Моноциты абс., 10 ⁹ л Monocytes abs., 10 ⁹ L	0,560±0,047	0,540±0,045	0,620±0,041	0,630±0,045

ТАБЛИЦА 2. ОСНОВНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ В ГРУППЕ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ. СОПОСТАВЛЕНИЕ КАПИЛЛЯРНОЙ И ВЕНОЗНОЙ КРОВИ

TABLE 2. MAIN LYMPHOCYTE SUBSETS IN THE GROUP OF HEALTHY DONORS. COMPARISON OF CAPILLARY AND VENOUS BLOOD

	Капилляр Capillary		Вена Vein	
	%	кл/мм ³ cell/mm ³	%	кл/мм ³ cell/mm ³
CD45RA ⁺	44,37±3,98	996±96	42,42±3,99	910±98
CD45R0 ⁺	28,39±1,87	576±58	26,82±2,60	545±48
CD45RA ⁺ /CD45R0 ⁺	0,56±0,07	13±2	0,81±0,11	17±3
CD3 ⁺	68,84±3,64	1510±116	62,74±3,36	1318±96
CD3 ⁺ CD4 ⁺	43,30±2,53	959±87	36,35±2,42	757±60
CD3 ⁺ CD8 ⁺	19,46±1,83	425±34	17,30±1,71	370±41
CD19 ⁺	9,73±0,75	214±17	9,08±0,86	186±19
CD3 ⁺ CD16 ⁺ /56 ⁺	12,15±1,78	267±41	11,53±1,12	246±29
CD3 ⁺ CD16 ⁺ /56 ⁺	1,63±0,41	37±5	1,74±0,38	37±4

ТАБЛИЦА 3. СОПОСТАВЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ КАПИЛЛЯРНОЙ И ВЕНОЗНОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

TABLE 3. COMPARISON OF THE MAIN LYMPHOCYTE SUBSETS OF CAPILLARY AND VENOUS BLOOD IN PATIENTS WITH PSORIASIS

	Капилляр Capillary		Вена Vein	
	%	кл/мм ³ cell/mm ³	%	кл/мм ³ cell/mm ³
CD45RA ⁺	48,59±3,74	1048±90	41,81±3,05	869±78
CD45R0 ⁺	34,50±2,19*	762±64*	30,56±2,79	656±67
CD45RA ⁺ /CD45R0 ⁺	4,20±0,39*	113±22*	3,76±0,33*	74±15*
CD3 ⁺	61,97±2,64	1379±95	60,18±2,59	1290±95
CD3 ⁺ CD4 ⁺	38,59±2,23	858±76	35,22±2,03	756±68
CD3 ⁺ CD8 ⁺	18,93±1,25	419±36	18,23±1,40	389±41
CD19 ⁺	13,77±1,55*	306±26*	12,78±1,23*	259±23*
CD3 ⁺ CD16 ⁺ /56 ⁺	14,08±1,37	296±41	12,99±1,11	281±39
CD3 ⁺ CD16 ⁺ /56 ⁺	3,93±0,53*	98±6*	3,61±0,46*	57±11

Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с группой здоровых людей.

Note. *, p < 0.05 compared to the group of healthy people.

капиллярной, так и в венозной крови, уровней дважды положительных лимфоцитов (CD45RA⁺/CD45R0⁺), В-лимфоцитов и НКТ-лимфоцитов (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) как в процентном, так и в абсолютном выражении. Исключение составляет только абсолютный уровень НКТ-лимфоцитов в венозной крови, для которых повышение уров-

ня было недостоверно. Следует также отметить значимое повышение (p < 0,05) в капиллярной крови клеток памяти (CD45R0⁺) в группе больных псориазом по сравнению со здоровыми как в процентном, так и в абсолютном выражении. В венозной крови такое повышение просматривается лишь как недостоверная тенденция.

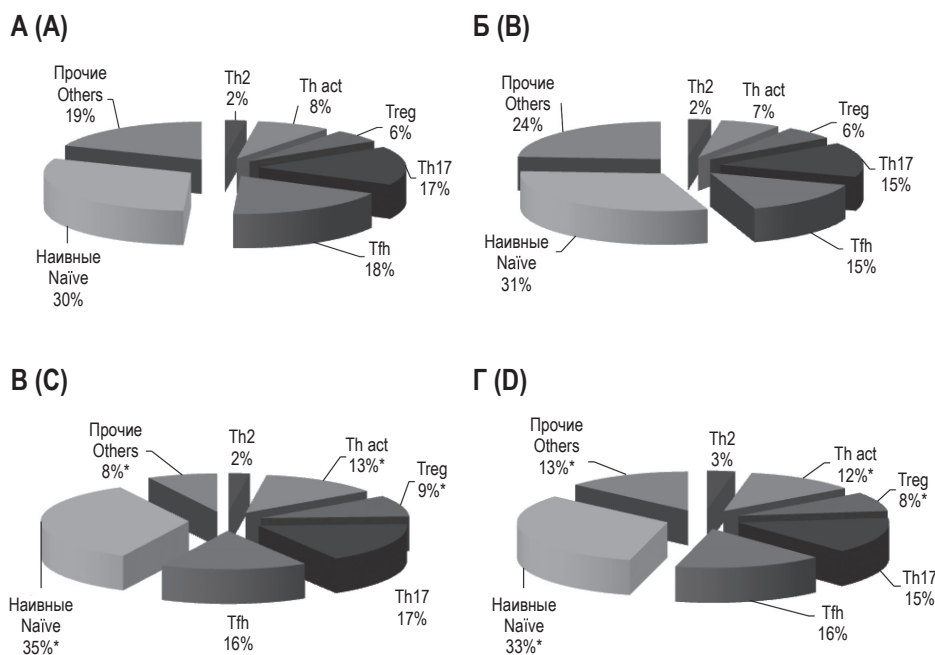


Рисунок 1. Субпопуляции CD3⁺CD4⁺T-лимфоцитов в периферической крови

Примечание. А – здоровые люди, капиллярная кровь. Б – здоровые люди, венозная кровь. В – больные псориазом, капиллярная кровь. Г – больные псориазом, венозная кровь.

* – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим здоровым контролем.

Figure 1. Subsets of CD3⁺CD4⁺T lymphocytes in peripheral blood

Note. A, healthy people, capillary blood. B, healthy people, venous blood. C, patients with psoriasis, capillary blood. D, patients with psoriasis, venous blood.

*, $p < 0.05$ compared to corresponding healthy controls.

На рисунке 1 представлено сопоставление субпопуляций CD3⁺CD4⁺T-лимфоцитов в капиллярной и венозной крови здоровых и больных псориазом людей. Сразу оговоримся, что мы имели возможность определять не все известные субпопуляции Т-хелперов. Так для субпопуляций Th1, Th9 и Th22 нет достоверных поверхностных маркеров, позволяющих их четко идентифицировать. Также, возможно, существуют еще неизвестные субпопуляции хелперов. Все эти не определявшиеся в нашем исследовании субпопуляции мы объединили в группу «Прочие». Группа «Прочие» представляет собой разницу между общим количеством CD3⁺CD4⁺T-лимфоцитов и суммой количества лимфоцитов в определявшихся нами субпопуляциях. Из рисунка видно, что нет значимых различий в субпопуляционном составе CD3⁺CD4⁺T-лимфоцитов в капиллярной и венозной крови здоровых людей. В то же время в капиллярной крови больных псориазом отмечается значимое повышение ($p < 0,05$) процента наивных (CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺) Т-лимфоцитов, составивших $35,05 \pm 1,38\%$ по сравнению с $30,29 \pm 1,27\%$ контрольной группы, активиро-

ванных хелперов Th_{act} (CD25⁺CD127^{hi}CD4⁺), $13,29 \pm 0,92\%$ в группе псориаза и $8,14 \pm 0,81\%$ в контрольной группе и Т-регуляторных клеток Treg (CD25^{hi}CD127^{neg/lo}CD4⁺) $9,11 \pm 0,47\%$ и $5,58 \pm 0,56\%$ соответственно и снижение группы «Прочие» с $18,9\%$ у здоровых до $7,66\%$ у больных. В венозной крови псориазических больных выявлено значимое повышение Th_{act} до $11,9 \pm 0,93\%$ по сравнению с $6,89 \pm 0,87\%$ в контроле и Treg ($8,29 \pm 0,58\%$ и $5,8 \pm 0,47\%$, соответственно) и снижение группы «Прочие» с $23,99\%$ до $13,47\%$ ($p < 0,05$).

Субпопуляционный состав В-лимфоцитов отражен на рисунке 2. Интересно, что уровень CD27⁺CD19⁺В-клеток памяти (V_m) в капиллярной крови был значимо выше ($18,93 \pm 1,24\%$ в группе здоровых доноров и $20,01 \pm 1,85\%$ в группе больных псориазом), чем в венозной крови, $13,35 \pm 1,09\%$ и $14,88 \pm 1,18\%$, соответственно ($p < 0,05$). Важно, что в капиллярной крови больных псориазом было выявлено значимое ($p < 0,05$) повышение В1-клеток (CD5⁺CD19⁺) $13,27 \pm 1,23\%$ по сравнению с $8,21 \pm 0,96\%$ у здоровых и Breg (CD5⁺CD1d^{hi}CD19⁺) $10,37 \pm 1,41\%$ и

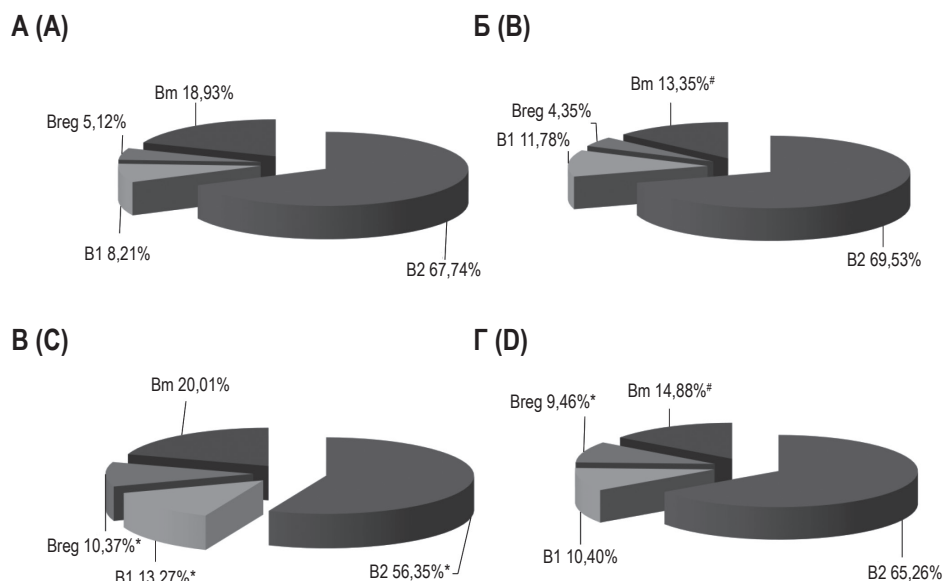


Рисунок 2. Субпопуляции В-лимфоцитов в периферической крови

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. B lymphocyte subsets in peripheral blood

Note. As for Figure 1.

5,12±0,41%, соответственно и значимое снижение В2-лимфоцитов с 67,74±3,23% у здоровых до 56,35±3,15% в группе больных. В то же время в венозной крови было обнаружено значимое повышение уровня только Breg с 4,35±0,52% в группе здоровых до 9,46±1,23% у больных ($p < 0,05$).

Кроме субпопуляций лимфоцитов, мы также оценили субпопуляционный состав моноцитов/макрофагов периферической крови. Результаты представлены на рисунке 3. Согласно принятым в мировой литературе критериям, мы выделяли 3 основных субпопуляции: M1 (классические) моноциты, несущие маркеры CD14^{hi}CD16⁻, M2 (не классические) моноциты CD14^{lo}CD16^{hi} и воспалительные моноциты (M_{infl}) CD14⁺CD16^{int}. Кроме того, было некоторое количество моноцитов, четко не попадавшие в эти группы, они были отнесены в группу «Прочие». Эта группа, как в капиллярной, так и в венозной крови здоровых и больных псориазом, составляла 10%. Различий в субпопуляционном составе моноцитов капиллярной и венозной крови здоровых доноров выявлено не было. В капиллярной крови больных псориазом обнаружено значимое ($p < 0,05$) повышение уровней неклассических M2 до 9,6±0,73% по сравнению с 7,24±0,67% у здоровых и воспалительных M_{infl} моноцитов 7,39±0,71% и 5,5±0,52% соответственно и снижение уровня классических M1-моноцитов с 77,65±1,92% у здоровых до 73,0±1,1,81% у больных ($p < 0,05$). В венозной

крови псориазных больных было выявлено только повышение воспалительных M_{infl} моноцитов с 3,68±0,56% у здоровых до 7,46±0,71% у больных псориазом ($p < 0,05$).

Результаты определения цитокинового профиля для групп здоровых и больных псориазом в плазме капиллярной и венозной крови представлены в таблице 4. Из таблицы видно, что в группе здоровых уровень цитокинов в капилляре немного превышает уровень соответствующих цитокинов в вене, но эти различия статистически незначимы. В то же время в группе больных псориазом уровень цитокинов в плазме крови значимо повышен ($p < 0,05$). На рисунке 4 представлено соотношение цитокинов в капилляре и вене у здоровых и псориазных больных. На рисунке четко видно, что в капиллярной крови уровни цитокинов больных псориазом значимо превышают уровни соответствующих цитокинов в группе здоровых ($p < 0,05$). Это превышение составляет от двух до нескольких десятков раз. Так, IL-1β в капиллярной крови больных псориазом превышает уровень здоровых в 37,4 раза. Выделяется из общей тенденции только IL-10, уровень которого в капилляре не различается в группах больных и здоровых (рис. 4А). В плазме венозной крови уровни большинства исследованных цитокинов в группе больных псориазом не отличались от группы здоровых. Исключение составили 4 цитокина: IL-4, IL-21, IL-23 и TNF, чьи уровни

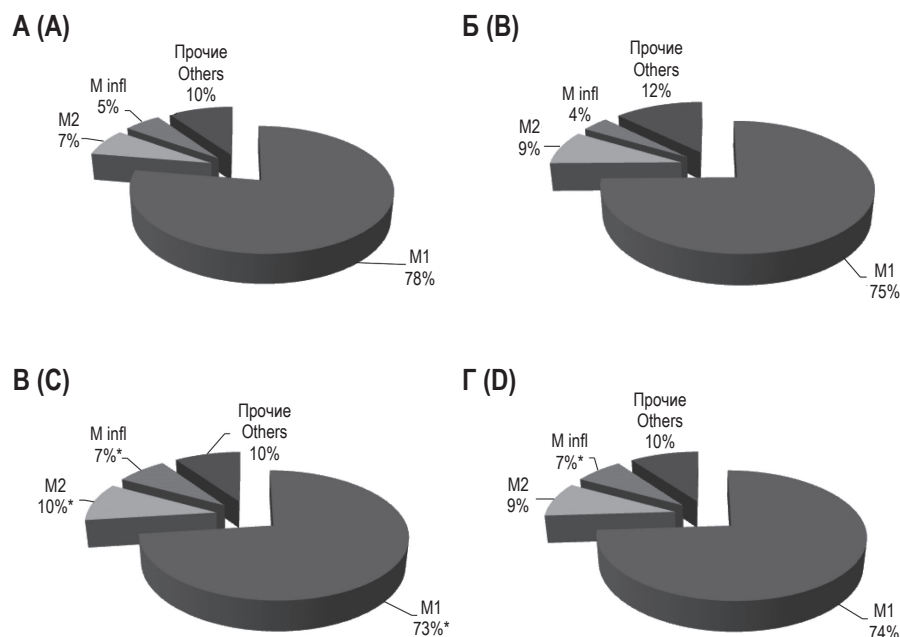


Рисунок 3. Субпопуляции моноцитов/макрофагов в периферической крови

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. Monocytes / macrophages subsets in peripheral blood

Note. As for Figure 1.

ТАБЛИЦА 4. ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ВЕНОЗНОЙ И КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ (пг/мл)

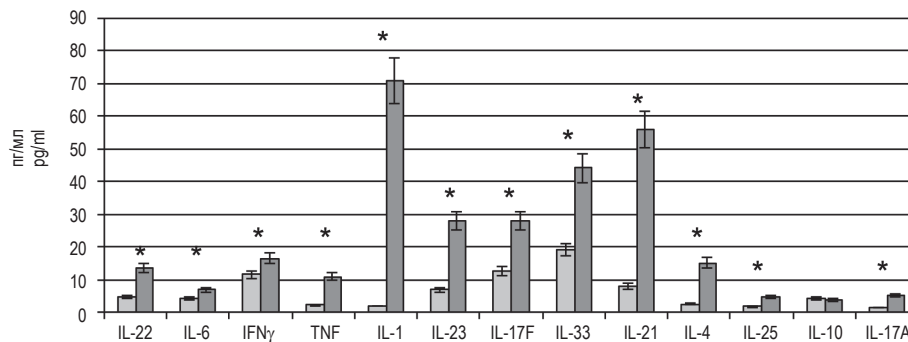
TABLE 4. CYTOKINE PROFILE OF VENOUS AND CAPILLARY BLOOD OF HEALTHY AND PATIENTS WITH PSORIASIS (pg/ml)

	Здоровые Healthy		Псориаз Psoriasis	
	Капилляр Capillary	Вена Vein	Капилляр Capillary	Вена Vein
IL-1 β	1,89 \pm 0,21	1,39 \pm 0,17	70,74 \pm 7,99*#	1,43 \pm 0,23
IL-4	2,53 \pm 0,31	2,77 \pm 0,35	15,07 \pm 2,22*#	5,40 \pm 0,83*
IL-6	4,13 \pm 0,43	3,22 \pm 0,33	6,97 \pm 1,11*#	3,79 \pm 0,58
IL-10	4,24 \pm 0,53	2,13 \pm 0,29	3,76 \pm 0,56	1,81 \pm 0,33
IL-17A	1,36 \pm 0,17	1,02 \pm 0,14	5,20 \pm 0,86*#	0,60 \pm 0,11
IL-17F	12,53 \pm 1,53	11,97 \pm 1,68	27,83 \pm 2,81*#	10,95 \pm 1,25
IL-21	7,99 \pm 1,11	7,88 \pm 0,99	55,90 \pm 9,01*#	12,99 \pm 2,11*
IL-22	4,52 \pm 0,46	3,88 \pm 0,37	13,73 \pm 2,57*#	2,93 \pm 0,54
IL-23	6,86 \pm 0,89	7,35 \pm 0,95	27,83 \pm 4,09*#	9,65 \pm 1,97*
IL-25	1,77 \pm 0,23	1,11 \pm 0,18	4,66 \pm 0,89*#	1,12 \pm 0,20
IL-33	19,20 \pm 2,11	18,47 \pm 2,18	44,18 \pm 6,78*#	20,34 \pm 3,66
IFN γ	11,60 \pm 1,28	10,03 \pm 1,17	16,52 \pm 2,15*#	8,07 \pm 1,04
TNF	2,12 \pm 0,29	1,16 \pm 0,19	10,85 \pm 1,07*#	7,32 \pm 0,96*

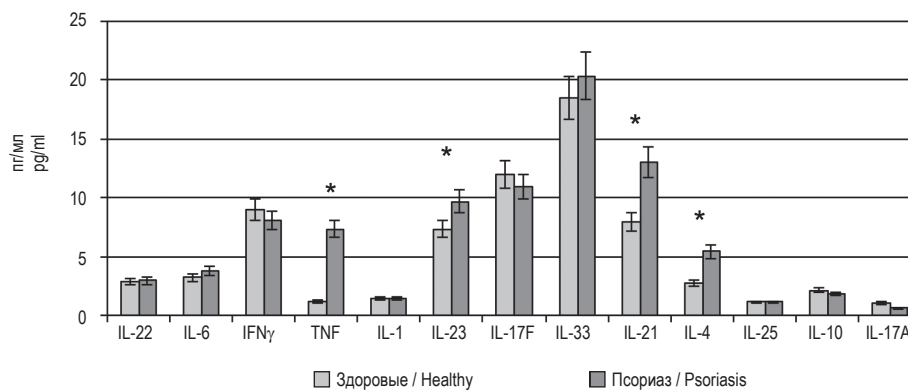
Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим параметром группы здоровых, # – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим параметром в вене.

Note. *, $p < 0.05$ compared with the corresponding parameter in the group of healthy; #, $p < 0.05$ compared with the corresponding parameter in the vein.

А (А)



Б (В)



□ Здоровые / Healthy ■ Псориаз / Psoriasis

Рисунок 4. Цитокиновый профиль в плазме крови

Примечание. А – капиллярная кровь. Б – венозная кровь. * – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим здоровым контролем.

Figure 4. Plasma cytokine profile

Note. A, capillary blood. B, venous blood. *, $p < 0.05$ compared to corresponding healthy controls.

в группе больных значимо превышали, примерно в 2 раза, соответствующие уровни группы здоровых (рис. 4Б).

Обсуждение

В результате проведенных исследований было показано, что изменения в составе субпопуляций мононуклеаров капиллярной крови, взятой вблизи псориатического очага оказались более выражены, чем в венозной крови. Так были выявлены значимо повышенные уровни дважды положительных лимфоцитов ($CD45RA^+/CD45R0^+$) и В-лимфоцитов и в капиллярной, и венозной крови, а в капиллярной, кроме того, еще повышение уровня клеток памяти ($CD45R0^+$) и NKT-лимфоцитов. Эти данные хорошо коррелируются с исследованиями, в которых было показано, что NKT-клетки обильно присутствуют в псориатических бляшках в отличие от здоровой кожи, тогда как в периферическом венозном русле количество NKT-лимфоцитов у пациентов с псориазом значительно меньше и связано с активностью заболевания [34]. Также в венозной

крови больных псориазом выявляли повышенный уровень клеток памяти [19].

Считается, что ведущая роль в течении заболевания принадлежит Т-лимфоцитам. В группе больных псориазом отмечен существенный дисбаланс в субпопуляциях Т-клеток, что свидетельствует об активности в очаге воспаления кожи. Так повышенными оказались субпопуляции активированных хелперов Th_{act} , Treg, а сниженными группа «Прочие», в которую были отнесены Th1, Th9, Th22, поскольку для них нет достоверных поверхностных маркеров. При этом уровни субпопуляций Th2, Th17, Tfh значимо не различались. Ранее было показано, что относительно сбалансированные параметры иммунного статуса у больных псориазом свидетельствуют о том, что Treg контролируют воспалительный процесс, однако хронически рецидивирующее течение заболевания говорит о неспособности Treg подавить аутовоспаление [5, 14].

В-клеточное звено оказалось вовлеченным в процесс. Было обнаружено значимое повышение уровня В1- и Vreg-клеток и снижение уровня В2-лимфоцитов в капиллярной крови и повышение

Breg в венозной крови. Роль В-лимфоцитов в патогенезе псориаза была ранее отмечена [24]. В1-клетки принимают активное участие в ликвидации погибших клеток организма, Breg снижают активность иммунного поражения кератиноцитов в очаге [27].

Исследование субпопуляций моноцитов выявило повышение M2-клеток и воспалительных макрофагов M_{inn} в капилляре и только M_{inn} в вене. Известно, что M2-клетки способствуют очищению от погибших клеток и восстановлению эпителия кожи. Ранее было показано, что моноциты/макрофаги вовлечены в патогенез псориаза [13, 29].

Согласно современным представлениям о патогенезе псориаза, активную роль в этом заболевании играют Th1, Th17 и Th22, но по разным причинам повышения уровней этих субпопуляций выявлено не было. Однако количество еще не говорит об активности функций клеток. Нами были исследованы ключевые цитокины для разных субпопуляций лимфоцитов, а также про- и противовоспалительные цитокины. Как и в случае с субпопуляционным составом, в капиллярной крови больных псориазом изменения коснулись большего числа цитокинов, и эти различия были сильнее выражены, чем в венозной крови. Так в капиллярной крови обнаружено значимое повышение уровней IFN γ (ключевой цитокин Th1), IL-4 (маркер Th2), IL-17A (маркер Th17) и IL-23, способствующего Th17-типу ответа, IL-21 (ключевой цитокин Tfh), IL-22 (маркер Th22). В венозной крови было обнаружено значимое повышение только IL-4, IL-21 и IL-23. Можно заключить, что практически все известные субпопуляции Т-хелперов активированы и принимают участие в патогенезе псориаза. Эти данные хорошо коррелируют с работами зарубежных ученых, в которых было также показано участие этих субпопуляций/цитокинов в поддержании воспаления в псориазической бляшке [12, 20, 30, 31]. Важно, что, несмотря на повышение количества Treg как в капиллярной, так и в венозной крови у псориазических больных, не выявлено повышения уровня их главного цитокина IL-10. Это подтверждает высказанную ранее мысль о

несостоятельности контроля аутовоспаления при псориазе [5, 14].

При анализе провоспалительных цитокинов в капиллярной крови больных псориазом выявлено значимое повышение уровней таких цитокинов, как IL-1 β , IL-6 и TNF, в венозной крови – только TNF. Эти данные свидетельствуют о поддержании хронического воспаления в псориазическом очаге и хорошо коррелируют с ранее описанными результатами [18, 36]. В капиллярной крови были обнаружены также повышенные уровни IL-25 и IL-33, эти цитокины выделяются кератиноцитами и являются аларминами, сигналами повреждения эпителиальных клеток, запускающими воспалительный процесс, и IL-17F, который регулирует репарацию эпителия.

Таким образом, из проведенных исследований можно сделать 2 важных практических вывода. Во-первых, субпопуляционный состав мононуклеаров и цитокиновый профиль капиллярной и венозной крови здоровых людей значимо не различаются. Следовательно, в случае необходимости, можно использовать как капиллярную, так и венозную кровь для проведения таких анализов. Особенно это актуально при работе с маленькими детьми, для которых любое взятие крови является еще и серьезной психотравмой. А у новорожденных, особенно недоношенных, взятие венозной крови является непростой задачей. Во-вторых, предложенный нами метод определения субпопуляционного состава мононуклеаров и профиля цитокинов капиллярной крови из зоны псориазического поражения можно использовать для мониторинга местного иммунитета у больных псориазом. Он существенно менее травматичный, чем метод кожного окна и более информативный, чем исследование венозной крови. Выявленные отклонения в субпопуляционном составе мононуклеаров и цитокинового профиля капиллярной крови из зоны псориазического воспаления отражают особенности иммунопатогенеза псориаза на местном уровне и хорошо коррелируют с ранее описанными характеристиками аутовоспаления в псориазической бляшке.

Список литературы / References

1. Сенникова С.В., Топтыгина А.П. Семейство интерлейкина 36 как новый регулятор воспалительного ответа в барьерных тканях // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1. С.49-60. [Sennikova S.V., Topotygina A.P. Interleukin-36 family as a novel regulator of inflammation in the barrier tissues. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 49-60. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IFA-1880.
2. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточ-

- ных цитофлюориметров-анализаторов» (Проект) // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 3. С. 255-268. [Khaydukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolian Areg A. Standardized technology "Research of lymphocytes subpopulation composition in peripheral blood using flow cytometry analyzers" (Draft). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 3, pp. 255-268. (In Russ.)] doi: 10/15789/1563-0625-2012-3-255-268.
3. Batycka-Baran A., Maj J., Wolf R., Szepietowski J.C. The new insight into the role of antimicrobial proteins-alarmins in the immunopathogenesis of psoriasis. *J. Immunol. Res.*, 2014, Vol. 2014, e.628289. doi: 10.1155/2014/628289.
 4. Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. *Lancet*, 2015, Vol. 386, no. 9997, pp. 983-994.
 5. Buckner J.H. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 12, pp. 849-859.
 6. Buchau A.S., Gallo R.L. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin. Dermatol.*, 2007, Vol. 25, no. 6, pp. 616-624.
 7. Carrier Y., Ma H.L., Ramon H.E., Napierata L., Small C., O'Toole M., Young D.A., Fouser L.A., Nickerson-Nutter C., Collins M., Dunussi-Joannopoulos K., Medley Q.G. Inter-regulation of th17 cytokines and the il-36 cytokines *in vitro* and *in vivo*: Implications in psoriasis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, no. 12, pp. 2428-2437.
 8. Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., Borsellino G., Romanelli M. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int. J. Mol.Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 179. doi: 10.3390/ijms19010179.
 9. Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2001, Vol. 345, no. 5, pp. 340-350.
 10. di Marco M., Schuster H., Backert L., Ghosh M., Rammensee H.G., Stevanovic S. Unveiling the peptide motifs of HLA-C and HLA-G from naturally presented peptides and generation of binding prediction matrices. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 199, no. 8, pp. 2639-2651.
 11. Elias P.M., Arbiser J., Brown B.E., Rossiter H., Man M.Q., Cerimele F., Crumrine D., Gunathilake R., Choi E.H., Uchida Y., Tschachler E., Feingold K.R. Epidermal vascular endothelial growth factor production is required for permeability barrier homeostasis, dermal angiogenesis, and the development of epidermal hyperplasia: implications for the pathogenesis of psoriasis. *Am. J. Pathol.*, 2008, Vol. 173, no. 3, pp. 689-699.
 12. Fitch E., Harper E., Skorcheva I., Kurtz S.E., Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2007, Vol. 9, no. 6, pp. 461-467.
 13. Garcia-Rodriguez S., Arias-Santiago S., Perandrés-López R., Castellote L., Zumaquero E., Navarro P., Buendía-Eisman A., Ruiz J-C., Orgaz-Molina J., Sancho J., Zubiaur M. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2013, Vol. 27, no. 2, pp. 242-250.
 14. Goodman W.A., Cooper K.D., McCormick T.S. Regulation generation: the suppressive functions of human regulatory T cells. *Crit. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 32, no. 1, pp. 65-79.
 15. González-Parra S., Daudén E. Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation. *Actas Dermo-sifiliogr (Engl Ed.)*, 2019, Vol. 110, no. 1, pp. 12-19.
 16. Gregorio J., Meller S., Conrad C., Di Nardo A., Homey B., Lauerma A., Arai N., Gallo R.L., Digiovanni J., Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *J. Exp. Med.*, 2010, Vol. 207, no. 13, pp. 2921-2930.
 17. Gladman D. D., Antoni C., Mease P., Clegg D.O., Nash, P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum Dis.*, 2005, Vol. 64, Suppl. 2, pp. ii14-ii17.
 18. Gottlieb A.B., Chamian F., Masud S., Cardinale I., Abello M.V., Lowes M.A., Chen F., Magliocco M., Krueger J.G. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175, no. 4, pp. 2721-2729.
 19. Hegyi Z., Zwicker S., Bureik D., Peric M., Koglin S, Batycka-Baran A., Prinz J. C., Ruzicka T., Schaubert J., Wolf R. Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 "alarmins" psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2012, Vol. 132, no. 5, pp. 1416-1424.
 20. Katayama H. Development of psoriasis by continuous neutrophil infiltration into the epidermis. *Exp. Dermatol.*, 2018, Vol. 27, no. 10, pp. 1084-1091.
 21. Langley R.G.B., Krueger G.G., Griffiths C.E.M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, Vol. 64, Suppl. 2, pp. 18-23.
 22. Lee E.B., Wu K.K., Lee M.P., Bhutani T., Wu J.J. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis*, 2018, Vol. 102, no. 5S, pp. 18-20.
 23. Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Zaba L.C., Haider A.S., P Bowman E.M., Krueger J.G. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2008, Vol. 128, no. 5, pp. 1207-1211.
 24. Lu J., Ding Y., Yi X., Zheng J. CD19⁺ B cell subsets in the peripheral blood and skin lesions of psoriasis patients and their correlations with disease severity. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2016, Vol. 49, no. 9, e5374. doi: 10.1590/1414-431X20165374.

25. Man X.Y., Yang X.H., Cai S.Q., Bu Z.Y., Zheng M. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on keratinocytes in psoriasis: regulated by calcium independent of VEGF. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008, Vol. 12, no. 2, pp. 649-660.
26. Mattei P.L., Corey K.C., Kimball A.B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2014, Vol. 28, no. 3, pp. 333-337.
27. Matsushita T. Regulatory and effector B cells: Friends or foes? *J. Dermatol. Sci.*, 2019, Vol. 93, no. 1, pp. 2-7.
28. Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A., Homey B., Gombert M., Boyman O., Burg G., Liu Y.J., Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 202, no. 1, pp. 135-143.
29. Pochernina V.V., Daschuk A.M. TLR expression on peripheral blood monocytes in patients with psoriasis. *Wiad Lek.*, 2020, Vol. 73, no. 2, pp. 401-404.
30. Piskin G., Sylva-Steenland R.M.R., Bos J.D., Teunissen M.B.M. *In vitro* and *in situ* expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 3, pp. 1908-1915.
31. Santini S.M., Lapenta C., Donati S., Spadaro F., Belardelli F., Ferrantini M. Interferon- α -conditioned human monocytes combine a TH1-orienting attitude with the induction of autologous TH17 responses: role of IL-23 and IL-12. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 2, e17364. doi: 10.1371/journal.pone.0017364.
32. Schadler E.D., Ortel B., Mehlis S.L. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis. Mon.*, 2019, Vol. 65, no. 3, pp. 51-90.
33. Tauber M., Bal E., Pei X-Y., Madrange M., Khelil A., Sahel H., Zenati A., Makrelouf M., Boubridaa K., Chiali A., Smahi N., Otsmane F., Bouajar B., Marrakchi S., Turki H., Bourrat E., Viguier M., Hamel Y., Bachelez H., Smahi A. IL36RN Mutations Affect Protein Expression and Function: A Basis for Genotype-Phenotype Correlation in Pustular Diseases. *J. Invest. Dermatol.*, 2016, Vol. 136, no. 9, pp. 1811-1819.
34. van der Vliet H.J., von Blomberg B.M., Nishi N., Reijm M., Voskuyl A.E., van Bodegraven A.A., Polman C.H., Rustemeyer T., Lips P., van den Eertwegh A. J., Giaccone G., Scheper R.J., Pinedo H.M. Circulating Va24⁺ Vb11⁺ NKT cell numbers are decreased in a wide variety of diseases that are characterized by autoreactive tissue damage. *Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 100, no. 2, pp. 144-148.
35. Wanga A., Bai Y.P. Dendritic cells: The driver of psoriasis. *J. Dermatol.*, 2020, Vol. 47, no. 2, pp. 104-113.
36. Wang C.Q.F., Akalu Y.T., Suarez-Farinas M., Gonzalez J., Mitsui H., Lowes M.A., Orlow S.J., Manga P., Krueger J.G. IL-17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: potential relevance to psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2013, Vol. 133, no. 12, pp. 2741-2752.
37. World Health Organization. Global report on psoriasis. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> (last accessed 20 July 2021).
38. Young H.S., Summers A.M., Bhushan M., Brenchley P.E.C., Griffiths C.E.M. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, Vol. 122, no. 1, pp. 209-215.
39. Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P., Kasman I., Eastham-Anderson J., Wu J., Ouyang W. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*, 2007, Vol. 445, no. 7128, pp. 648-651.

Авторы:

Сенникова С.В. — аспирант лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Топтыгина А.П. — д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Authors:

Sennikova S.V., Postgraduate Student, Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Toptygina A.P., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Head, Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Immunology, M. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Семикина Е.Л. — д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая централизованной клинко-диагностической лабораторией ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Закиров Р.Ш. — врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинко-диагностической лаборатории ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Акулова С.С. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Semikina E.L., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Head, Central Diagnostic Laboratory, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Pediatrics No. 1, I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Zakirov R.Sh., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Centralized Diagnostic Laboratory, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Akulova S.S., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory for Experimental Immunology and Virology, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Поступила 29.07.2021
Принята к печати 29.09.2021

Received 29.07.2021
Accepted 29.09.2021
