

ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА МОНОНУКЛЕАРОВ КАПИЛЛЯРНОЙ И ВЕНОЗНОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕЧЕНИЯ

Сенникова С.В.¹, Топтыгина А.П.^{1,2}

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. Традиционно для лечения псориаза используют топические глюкокортикоиды, однако такое лечение дает непродолжительный эффект и чревато различными осложнениями при длительном применении. Детальное изучение иммунопатогенеза псориаза позволило использовать биоинженерные препараты, блокирующие основные цитокины. Показано, что IL-36 играет важную регуляторную роль в патогенезе псориаза. Цель исследования – изучить влияние терапии больных псориазом топическим глюкокортикоидным гормоном или рецепторным антагонистом IL-36 (RAIL-36) на клиническое течение псориаза и субпопуляционный состав мононуклеаров венозной и капиллярной крови, взятой вблизи очага воспаления. 16 больных псориазом (группа 1а) получали 0,1% крем мометазона на протяжении 14 дней, 20 пациентов группы 1б получали гель, содержащий 0,4% рекомбинантного RAIL-36 на протяжении 14 дней. 20 здоровых взрослых составили контрольную группу. Эффективность лечения оценивали по индексам PASI, ДИШС и DLQI. 19 субпопуляций лимфоцитов и 3 субпопуляции моноцитов оценивали с помощью четырехцветного окрашивания цельной капиллярной и венозной крови с лизированием эритроцитов, используя технологии и реактивы BD Biosciences (США). Показано, что оба препарата приводили к снижению выраженности симптомов заболевания на момент окончания лечения, но спустя 2 недели после окончания лечения в группе 1а уровни индексов практически возвращались к исходному, а в группе 1б сниженные уровни индексов сохранялись и спустя 2 недели. Выявлены значимые отклонения (больше в капиллярной крови) в уровнях нескольких субпопуляций у больных псориазом по сравнению со здоровыми. В результате лечения выявлены общие для двух групп изменения в уровнях субпопуляций и характерные различия для двух вариантов лечения, более выраженные в капиллярной крови. Оба использованных препарата пригодны для лечения псориаза.

Ключевые слова: псориаз, субпопуляции лимфоцитов, моноциты, капиллярная кровь, гормональная терапия, иммуномодулирующая терапия

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. 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 «Изменение субпопуляционного состава мононуклеаров капиллярной и венозной крови больных псориазом в зависимости от лечения» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 521-528.
doi: 10.46235/1028-7221-1159-CIM

© Сенникова С.В., Топтыгина А.П., 2022

For citation:

S.V. Sennikova, A.P. Toptygina “Changes in mononuclear cell subsets in capillary and venous blood of patients with psoriasis depending on the treatment”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 521-528.
doi: 10.46235/1028-7221-1159-CIM

DOI: 10.46235/1028-7221-1159-CIM

CHANGES IN MONONUCLEAR CELL SUBSETS IN CAPILLARY AND VENOUS BLOOD OF PATIENTS WITH PSORIASIS DEPENDING ON THE TREATMENT

Sennikova S.V.^a, Toptygina A.P.^{a, b}

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

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Topical glucocorticoids are conventionally used to treat psoriasis, but such treatment provides a short-term effect, and may cause various complications during long-term usage. A detailed study of the immunopathogenesis of psoriasis has made it possible to use bioengineered drugs that block the main cytokines. It has been shown that IL-36 plays an important regulatory role in pathogenesis of psoriasis. The aim of the study was to study therapeutic effect of patients with psoriasis using topical glucocorticoid hormone *versus* IL-36 receptor antagonist (RAIL-36), with respect to clinical course of psoriasis and the subsets of mononuclear cells in venous and capillary blood taken close to the focus of inflammation. 16 patients with psoriasis (group 1a) received 0.1% mometasone cream for 14 days; 20 patients of group 1b received a gel containing 0.4% recombinant RAIL-36 for 14 days. Control group included 20 healthy adults. Treatment efficacy was assessed by PASI, DISHS and DLQI indices. 19 lymphocyte subsets and 3 monocyte subsets were assessed by four-color staining of whole capillary and venous blood with erythrocyte lysis using BD Biosciences (USA) technologies and reagents. It was shown that both drugs led to a decrease in the severity of the disease at the end of treatment. However, 2 weeks after the end of treatment in group 1a, the disease indexes nearly returned to the initial values. Meanwhile, the reduced index levels persisted 2 weeks later in group 1b. Significant deviations (more pronounced in capillary blood) were revealed for the levels of several leukocyte subsets in the psoriasis patients compared with healthy persons. As a result of treatment, we have revealed some changes in the levels of leukocyte subsets common to the two groups, and special differences for the two treatment options, that were more pronounced in capillary blood samples. Both medical preparations used are suitable for treatment of psoriasis.

Keywords: psoriasis, lymphocyte subsets, monocytes, capillary blood, hormone therapy, immunomodulating therapy

Введение

Лечение псориаза базируется на представлении о том, что это хроническое аутоиммунное, преимущественно Т-клеточное мультифакториальное заболевание [5]. Традиционно для лечения используют топические глюкокортикоидные гормоны, которые, несомненно, оказывают противовоспалительное действие [11], однако при отмене терапии процесс вспыхивает снова, а длительная терапия топическими кортикостероидами оказывает также и негативные воздействия, такие как атрофия кожи, гипертрихоз, телеангиэктазии, стероидные акне. Кроме того, всасываясь через воспаленную кожу, гормоны могут оказывать нежелательное системное воздействие [2]. Детальное изучение иммунопатогенеза псориаза показало, что активное участие в поддержании хронического воспаления играют субпопуляции хелперов Th1, Th17 и Th22 [8]. Это дало основание для использования биоинженерных препаратов, блокирующих основные цитокины, такие как интерферон (IFN γ), интер-

лейкины (IL-17, IL-12 и IL-23) для лечения псориаза, однако эти препараты вводятся системно и оказывают воздействие на иммунитет человека в целом, тогда как эти цитокины играют важную роль в защите организма от внутриклеточных патогенов [7]. Относительно недавно было показано, что IL-36 играет важную регуляторную роль в патогенезе псориаза [6]. У больных псориазом резко повышается уровень IL-36 γ , который поддерживает формирование петли положительной обратной связи, удерживающей воспаление в псориазическом очаге, и стимулирует ось IL-17/IL-23/IL-22, которая признана ответственной за воспаление кожи при псориазе [9]. Для регуляции активности IL-36 в организме вырабатывается рецепторный антагонист этого цитокина (RAIL-36), который блокирует соответствующий рецептор и препятствует излишнему сигналингу, провоцируемому повышенным уровнем IL-36 при псориазе [10]. Показано, что антитела против мышинового и человеческого ре-

цептора для IL-36, а также RAIL-36 приводят к снижению воспалительного ответа [4, 12].

Цель исследования — изучить влияние терапии больных псориазом топическим глюкокортикоидным гормоном или RAIL-36 на клиническое течение псориаза и субпопуляционный состав мононуклеаров венозной и капиллярной крови, взятой вблизи очага воспаления.

Материалы и методы

Группу обследованных составили 36 пациентов (25 мужчин и 11 женщин). Критерий включения в исследование: клинически подтвержденный псориаз, прогрессирующая стадия, легкой и средней степени тяжести, возраст 18-70 лет. Средний возраст составил 44,2 года. Для оценки тяжести и эффективности терапии использовали индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), тяжесть кожной симптоматики рассматривали с помощью определения дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), пациенты заполняли опросник для оценки влияния заболевания на качество жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых взрослых, сопоставимых по полу и возрасту. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН МНИ-ИЭМ им Г.Н. Габричевского (протокол № 52), обследованные подписывали информированное согласие. Группа пациентов была разделена на две подгруппы. Пациенты группы 1а (16 человек) получали терапию: 0,1% крем мометазона на протяжении 14 дней, локально на очаги поражения 1 раз в сутки, пациенты группы 1б (20 человек) были резистентны к предшествующей терапии топическими глюкокортикоидными препаратами и получали терапию: гель, содержащий 0,4% рекомбинантного RAIL-36 (производство ФГУП ГНИИ ОЧБ ФМБА) [1] на протяжении 14 дней, локально на очаги поражения 1 раз в сутки.

Взятие капиллярной крови осуществляли из пальца кисти у здоровых однократно, а у больных псориазом вблизи очага с клиническими проявлениями до лечения, на 14-й и 28-й день в объеме 200 мкл в микроветку (Microvette 200 K3 EDTA). Кровь из локтевой вены отбирали в те же сроки в вакуумную пробирку с ЭДТА в объеме 3 мл. Иммунофенотипирование осуществляли с помощью четырехцветного окрашивания цельной капиллярной и венозной крови с лизированием эритроцитов, используя технологии и реактивы BD Biosciences (США) — проточный цитометр BD FACSantoII, программа сбора и обработки информации FACSDiva. Использовали следующие 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.

Полученные результаты подвергли статистическим методам обработки. Для исследуемых параметров была подтверждена гипотеза о нормальности распределения признаков методом Колмогорова—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 и обсуждение

Были исследованы 19 субпопуляций лимфоцитов и 3 субпопуляции моноцитов у всех обследованных лиц (табл. 1). Исходно у больных псориазом были значимо ($p < 0,05$) повышены некоторые субпопуляции. Так, дважды положительных лимфоцитов (CD45RA⁺/CD45R0⁺) было — 3,26% против 0,56% у здоровых в капилляре и 2,64% у больных против 0,42% у здоровых в вене. Активированные хелперы (CD25⁺CD127⁺CD4⁺) от всех хелперов у больных в капилляре — 11,72% против 7,93% у здоровых и 10,92% у больных против 7,34% у здоровых в вене. Т-регуляторные клетки — Treg (CD25⁺CD127⁻CD4⁺) у больных повышены в капилляре до 8,46% против 5,91%, а в вене — 7,88% против 6,78% у здоровых. Т-фолликулярные хелперы — Tfh (CD4⁺CXCR5⁺) оказались повышены до 16,15% у больных против 14,91% у здоровых в капилляре, а в вене 16,57% и 13,94%, соответственно. В-клетки (CD19⁺) были повышены в капилляре у больных до 13,62% против 9,73% у здоровых, а в вене — 13,06% против 8,88% у здоровых. В1-клетки (CD5⁺CD19⁺) от всех В-клеток у больных составили 20,73%, а у здоровых — 13,33% в капилляре и 17,36% и 11,86% в венозной крови, соответственно. В-регуляторные клетки — Breg (CD1d⁺CD5⁺CD19⁺) также были значимо повышены в крови больных: 9,53% против 6,29% в капилляре и 8,15% против 4,39% в вене. NKT-клетки (CD3⁺CD16/56⁺) у больных были повышены в капиллярной крови до 2,95% против 1,13% и в венозной крови до 2,34% против 0,87% у здоровых. Среди моноцитов у больных псориазом были значимо ($p < 0,05$) повышена субпопуляция неклассических моноцитов (CD14^{lo}CD16^{hi}) до 7,4% у больных в капилляре против 4,88% у здоровых и в вене до 7,71% против 5,58% у здоровых. При этом оказалась значимо снижена ($p < 0,05$) субпопуляция промежуточных моноцитов (CD14⁺CD16^{int}) в капиллярной крови 6,64% против 8,95% у здоровых, и в венозной крови 7,22% против 8,95% у здоровых. Следует также отметить, что уровень большинства исследован-

ТАБЛИЦА 1. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ МОНОНУКЛЕАРОВ ВЕНОЗНОЙ И КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ (M±SE, %)

TABLE 1. SUBSETS COMPOSITION OF MONONUCLEAR VENOUS AND CAPILLARY BLOOD OF HEALTHY AND PSORIASIS PATIENTS (M±SE, %)

	Псориаз / Psoriasis					
	Группа 1a / Group 1a					
	День 0 / Day 0		День 14 / Day 14		День 28 / Day 28	
	Капилляр Capillary	Вена Vien	Капилляр Capillary	Вена Vien	Капилляр Capillary	Вена Vien
Лимфоциты Lymphocytes CD45RA ⁺	48,47±1,35	49,31±2,16	47,74±1,52	46,81±2,20	40,98±1,76	48,41±1,66
CD45R0⁺	32,25±2,62	29,77±2,23	33,05±1,72	32,92±2,28	35,11±1,97	33,57±2,07
CD45RA⁺/CD45R0⁺	4,17±0,33*	3,12±0,31*	3,23±0,24*	3,30±0,28*	1,59±0,13#	2,71±0,25*
CD4⁺CD45RA⁺	15,46±1,35	14,35±1,45	13,08±1,24	10,96±1,06	12,97±1,18	13,78±1,01
CD4⁺CD45R0⁺	23,04±1,81	20,25±1,85	21,82±2,13*	17,95±1,46	24,08±2,10	24,79±2,19**
CD3⁺	65,65±1,86	64,20±1,98	64,24±2,98	66,53±2,20	69,07±2,31	66,65±1,53
CD3⁺CD4⁺	43,17±2,15	41,21±2,01	42,88±3,17	37,26±2,71	43,25±2,66	43,90±1,75
CD4⁺CD294⁺	1,28±0,11	1,49±0,14	1,53±0,13	1,72±0,12	1,10±0,11	1,72±0,15
CD25⁺CD127⁺CD4⁺	11,45±1,03*	10,97±0,84*	10,96±0,81*	9,27±0,91*	12,41±1,14*	11,98±1,08*
CD25⁺CD127⁺CD4⁺	8,29±0,57*	7,99±0,58*	9,29±0,63*	9,18±0,66*	8,82±0,37*	8,26±0,54*
CD45R0⁺CD4⁺CD161⁺	15,66±1,52	16,21±1,18	15,01±1,34	13,00±1,16#	13,48±0,69	15,14±1,24
CD4⁺CXCR5⁺	15,08±1,01	15,69±1,14	15,37±0,93	14,90±0,81	12,27±0,64**	12,71±0,67#
CD3⁺CD8⁺	20,20±1,55	19,77±1,55	19,40±1,67	19,39±1,59	20,46±2,02	17,23±1,57
CD19⁺	14,69±1,17*	13,02±1,28*	13,37±1,19*	12,70±1,18*	12,65±1,12*	12,45±1,05*
CD5⁺CD19⁺	21,68±2,14*	18,52±1,72*	19,43±1,24*	16,63±1,61*	15,45±1,28#	14,88±1,36**
CD1d⁺CD5⁺CD19⁺	9,85±0,81*	8,28±0,83*	9,51±0,97*	7,79±0,74*	8,46±0,74*	7,04±0,68*
CD27⁺CD19⁺	15,79±1,28*	12,94±1,17	12,60±1,14**	10,63±1,05*	14,06±1,28*	11,26±1,11*
CD3⁺CD16/56⁺	10,24±1,05	9,35±0,72	9,20±0,86*	8,92±0,87*	7,72±0,71**	7,48±0,72**
CD3⁺CD16/56⁺	2,90±0,28*	2,38±0,21*	2,28±0,16*	2,23±0,21*	1,41±0,13#	1,15±0,11#
Моноциты Monocytes CD14 ^{hi} CD16 ⁻	80,67±1,75	79,37±2,27	71,63±2,81**	74,71±3,89*	77,33±3,17*	77,81±3,22*
CD14^{lo}CD16^{hi}	6,65±0,56*	7,98±0,78*	10,97±1,07**	12,08±1,14**	8,48±0,71**	8,71±0,86*
CD14⁺CD16^{int}	6,33±0,82*	7,56±0,75*	7,10±0,71*	6,87±0,57*	7,56±0,72	6,30±0,58*

Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с соответствующим здоровым контролем. # – p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем.

Note. *, p < 0.05 compared to matched healthy controls; #, p < 0.05 compared to the baseline.

ных субпопуляций в капиллярной крови был немного выше, чем в венозной, как у здоровых, так и у больных, но различия были недостоверны.

В группе больных 1a, получавших стандартное лечение, индекс PASI до лечения составил 9,99±0,41, через 14 дней (окончание лечения) значимо снизился до 6,21±0,36 (p < 0,05), а еще через 14 дней поднялся до 9,38±0,56 и значимо не отличался от PASI в исходной точке. При оценке ДИШС до лечения средний индекс составил 20,71±0,73, на момент окончания лечения он

снизился до 15,57±0,73 (p < 0,05), а спустя 2 недели после лечения составил 18,07±0,70 (p < 0,05). Индекс DLQI до начала лечения составил 11,79±0,74, а после лечения 9,5±1,02 (p < 0,05). В этой группе были отмечены изменения в уровнях отдельных субпопуляций, при этом различия с соответствующим уровнем до лечения были значимы. Так, на 14 день исследования (окончание использования препарата) в капиллярной крови выявлено снижение В-клеток памяти (CD27⁺CD19⁺) с 15,79% до 12,60%, классических

Псориаз / Psoriasis						Здоровые Healthy	
Группа 1б / Group 1b							
День 0 / Day 0		День 14 / Day 14		День 28 / Day 28			
Капилляр Capillary	Вена Vien	Капилляр Capillary	Вена Vien	Капилляр Capillary	Вена Vien	Капилляр Capillary	Вена Vien
48,16±2,36	41,00±2,96	45,09±2,77	46,42±2,48	48,39±2,30	47,43±2,69	49,37±2,73	50,57±2,78
36,00±2,26	31,52±2,47	34,94±2,70	33,07±2,87	36,23±2,09	35,12±2,25	36,72±2,12	26,17±1,65
2,35±0,21*	2,16±0,15*	1,69±0,14**	2,38±0,20*	0,98±0,09**	2,20±0,17*	0,56±0,05	0,42±0,04
12,67±1,31	10,48±1,03	14,15±1,35	10,93±1,06	11,99±1,09	11,99±1,07	14,21±1,27	11,40±1,02
22,72±1,64*	19,15±1,81	21,82±1,62*	19,75±1,64	22,83±1,58*	21,34±1,62	26,78±1,83	18,14±1,48
64,42±2,65	63,56±2,59	65,27±2,91	64,46±2,67	67,35±2,31	65,54±2,34	68,84±2,26	69,36±2,35
38,38±2,25	36,02±2,11	38,11±1,87	37,25±1,99	39,13±1,79	37,49±1,93	43,30±2,18	41,07±2,20
3,70±0,36	3,06±0,18	2,83±0,25	2,55±0,22	2,86±0,22	1,16±0,09	1,68±0,79	1,92±0,12
11,99±1,13*	10,88±1,04*	11,27±1,05*	10,48±1,01*	9,20±0,89#	10,35±1,02*	7,93±0,64	7,34±0,58
8,76±0,47*	8,65±0,53*	8,63±0,49*	7,77±0,51*	8,94±0,64*	8,76±0,49*	5,91±0,36	6,78±0,49
16,22±1,05	13,81±1,13	14,56±1,26	14,02±1,06	14,05±1,07#	15,78±1,21	13,17±1,10	14,19±0,88
17,23±0,72*	17,46±0,74*	16,02±0,97	16,27±0,87	15,51±0,73#	16,96±0,97	14,91±0,93	13,94±0,76
22,70±1,58	20,36±1,48	21,22±1,85	20,00±1,71	21,24±1,72	21,25±1,61	19,46±1,42	19,01±1,43
12,54±1,13*	13,08±1,19*	11,65±0,90*	11,85±0,91*	11,87±0,83*	12,13±0,88*	9,73±0,76	8,88±0,79
19,77±1,49*	16,19±1,57*	16,55±1,37**	16,61±1,16*	17,16±1,32*	16,36±1,47*	13,33±1,07	11,86±0,94
9,22±0,87*	8,01±0,67*	7,42±0,66**	8,00±0,61*	11,20±1,08*	7,59±0,65*	6,29±0,53	4,39±0,40
17,76±1,61	14,70±1,39	15,46±1,44*	16,60±1,27*	18,05±1,56	17,58±1,68*	20,60±1,48	13,76±0,85
12,09±1,13	10,96±0,98	12,12±1,16	10,20±0,79	11,57±0,92	10,72±0,94	12,15±1,03	11,24±0,77
2,99±0,21*	2,29±0,18*	3,42±0,29*	2,79±0,23*	2,96±0,19*	2,53±0,26*	1,13±0,08	0,87±0,07
78,00±1,56*	79,60±1,39	75,81±2,79*	80,76±2,29	81,56±1,44	81,57±2,12	86,09±2,56	82,99±2,91
8,15±0,80*	7,44±0,57*	9,08±0,79*	7,66±0,65*	6,97±0,58*	7,22±0,69*	4,88±0,30	5,58±0,41
6,96±0,61*	6,89±0,62*	6,80±0,66*	5,30±0,49*	7,82±0,41	6,16±0,60*	8,95±0,55	10,84±0,87

моноцитов (CD14^{hi}CD16⁻) с 80,67% до 71,63% и подъем уровня промежуточных моноцитов с 6,65% до 10,97%. В том же сроке в венозной крови обнаружено снижение Th17-лимфоцитов (CD45R0⁺CD4⁺CD161⁺) с 16,21% до 13% и подъем уровня неклассических моноцитов с 7,98% до 12,08%. Однако эти изменения не приводили к нормализации указанных показателей и значимо отличались от соответствующих уровней здоровых (p < 0,05). Через 2 недели после окончания лечения (28 день наблюдения) в капиллярной

крови больных выявлено значимое снижение, по сравнению с исходным уровнем субпопуляции CD45RA⁺/CD45R0⁺ с 4,17% до 1,59%, Tfh – с 15,08% до 12,27%, В1-клеток с 21,68% до 15,45%, НК-клеток с 10,24% до 7,72%, НКТ-клеток с 2,9% до 1,41%, а субпопуляция неклассических моноцитов все еще оставалась значимо повышенной по сравнению с исходным уровнем: 8,48% и 6,65%, соответственно. Важно, что уровень субпопуляций CD45RA⁺/CD45R0⁺, В1-клеток и НКТ-клеток на 28 день наблюдения значимо не

отличались от соответствующего уровня здорового контроля, а субпопуляция NK-клеток оказалась значимо снижена не только по отношению к исходному уровню, но и к здоровому контролю. В то же время, в венозной крови значимо повысился уровень субпопуляции CD4⁺CD45R0⁺ с 20,25% до 24,79%, значимо снизился уровень В1-клеток с 18,52% до 14,88% и NK-клеток с 9,35% до 7,48%, при этом последние были значимо снижены не только по сравнению с исходным уровнем, но и со здоровым контролем, как и в капиллярной крови. Уровень Tfh снизился с 15,69% до 12,71%, а NKT-клеток с 2,38% до 1,15%, при этом уровни обеих субпопуляций значимо не отличались от здорового контроля.

В группе больных 1б, получавших инновационный препарат, содержащий рекомбинантный RAIL-36, индекс PASI до лечения составил 11,16±0,58, через 14 дней на момент окончания лечения он значимо снизился до 4,62±0,30 ($p < 0,01$) и спустя 2 недели после лечения сохранился на том же уровне 4,51±0,31. Индекс ДИШС до лечения составил 22,05±0,70, на момент окончания лечения значимо снизился до 13,9±0,42 ($p < 0,01$) и остался на том же уровне спустя 2 недели после лечения 13,8±0,46. Индекс DLQI до лечения составил 12,45±0,60 и значимо снизился после лечения до 4,85±0,35 ($p < 0,01$). На 14 день (окончание использования препарата) в капиллярной крови отмечено значимое снижение уровня субпопуляции CD45RA⁺/CD45R0⁺ с 2,35% до 1,69%, В1-клеток с 19,77% до 16,55%, и Vreg с 9,22% до 7,42%, хотя они все еще значимо отличались от здорового контроля. В венозной крови значимых изменений в уровнях исследованных субпопуляций выявлено не было. На 28 день наблюдений (через 14 дней после окончания лечения) в капиллярной крови продолжилось снижение уровня субпопуляции CD45RA⁺/CD45R0⁺ до 0,98%, но она все еще не достигала уровня здорового контроля. Важно, что значимо ($p < 0,05$) снизился уровень активированных хелперов с 11,99% до 9,2%. Также значимо снизился уровень Th17 с 16,22% до 14,05% и Tfh с 17,23% до 15,51%. При этом все три показателя не отличались значимо от уровня здорового контроля. В то же время в венозной крови не было выявлено значимых различий с исходным уровнем.

Оценивая эффективность лечения по изменениям индексов PASI и ДИШС, мы видим, что оба препарата приводили к снижению выраженности симптомов заболевания на момент окончания лечения, но спустя 2 недели после отмены препаратов в группе 1а уровни индексов практически возвращались к исходному, тогда как в группе 1б сниженные уровни индексов сохранялись спу-

стя 2 недели после отмены препарата. По оценке самими больными индекс качества жизни (чем ниже, тем лучше) DLQI снизился в группе 1а в 1,24 раза, а в группе 1б – в 2,57 раз. Это свидетельствует о лучшей оценке пациентами полученного эффекта в группе 1б, по сравнению с группой 1а.

Выявлены значимые отклонения в уровнях нескольких субпопуляций у больных псориазом по сравнению со здоровыми, при этом такие отклонения были более выражены в капиллярной крови [3]. Так, в группе 1а в капиллярной крови в результате лечения обнаруживалось больше отклонений от исходного уровня, чем в венозной, а в группе 1б вообще все выявленные изменения по результатам терапии касались только капиллярной крови, не затрагивая системный уровень. Можно заключить, что исследование капиллярной крови, взятой близко к очагу псориазического поражения более информативно, чем венозной крови.

Несмотря на то, что исследованные препараты оказывают воздействие на разные звенья иммунопатогенеза псориаза, были обнаружены сходные изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов в обеих группах. Так, в капиллярной крови в обеих группах отмечено снижение изначально повышенного уровня субпопуляции дважды положительных клеток CD45RA⁺/CD45R0⁺. Клетки, несущие одновременно две изоформы молекулы CD45 являются активными участниками иммунного процесса, поэтому снижение уровня этой субпопуляции после лечения, несомненно, следует расценить как позитивное. Также позитивным является снижение уровней субпопуляций Th17 и Tfh до уровней здорового контроля. Известно, что хелперы, и особенно Th17 активно участвуют в создании петли обратной связи, поддерживающей воспаление в псориазической бляшке [10]. Очень интересно, что в обеих группах было отмечено снижение изначально повышенного уровня В1-клеток после лечения. Известно, что В1 клетки принимают активное участие в утилизации гибнущих клеток организма, поэтому любое хроническое воспаление способствует повышению уровня этих клеток в зоне воспаления. В связи с этим, снижение уровня В1-клеток свидетельствует о снижении интенсивности разрушения клеток кожи в псориазической бляшке после лечения.

Выявлены различия в действии изучаемых препаратов на субпопуляции мононуклеаров. Так, у пациентов группы 1а после лечения обнаружено снижения изначально повышенной субпопуляции NKT-клеток и снижение уровня NK-клеток ниже уровня контрольной группы, тогда как у пациентов группы 1б такого эффекта

не выявлено. Не понятно, является ли такое снижение патогенетически значимым и позитивным как результат лечения. Также в группе 1а обнаружено воздействие лечения на уровни субпопуляций моноцитов: снижение уровня классических и подъем уровня неклассических и промежуточных моноцитов, однако такие изменения не приводили к нормализации изначально измененных уровней этих субпопуляций у псориатических больных. В группе 1б также были свои особенности, так местно наносимый препарат оказывал только местное воздействие, все изменения были выявлены только в капиллярной крови, взятой рядом с очагом поражения кожи, тогда как системно, в венозной крови, никаких изме-

нений выявлено не было. Вторая особенность, что было обнаружено значимое снижение Vreg, по-видимому, связанное со снижением воспалительного процесса, что также подтверждается значимым снижением уровня активированных хелперов. Эти два момента, несомненно, следует расценивать как патогенетически значимые положительные эффекты терапии [13].

Заключение

Таким образом, можно заключить, что оба исследованных препарата пригодны для лечения псориаза, однако необходимы дополнительные исследования для подбора наиболее эффективных схем терапии.

Список литературы / References

1. Колобов А.А., Кондратьева Е.В., Кудлинг Т.В., Карасев М.М., Калинин Р.С., Протасов Е.А., Нимирицкий П.П., Стефанов В.Е., Александров Г.В., Петров А.В., Симбирцев А.С. Разработка препарата для лечения псориаза на основе рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-36 (IL-36RA) человека // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 271. [Kolobov A.A., Kondratieva E.V., Kudling T.V., Karasev M.M., Kalinin R.S., Protasov E.A., Nimiritsky P.P., Stefanov V.E., Aleksandrov G.V., Petrov A.V., Simbirtsev A.S. Development of a drug for the treatment of psoriasis based on the recombinant human interleukin-36 receptor antagonist (IL-36RA). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, No. 5, p. 271. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-0.
2. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов // Вестник дерматологии и венерологии, 2020. Т. 96, № 3. С. 7-26. [Olisova O.Yu., Anpilogova E.M. Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics. *Vestnik dermatologii i venerologii = Journal of Dermatology and Venereology*, 2020, Vol. 96, no. 3, pp. 7-26. (In Russ.)]
3. Сенникова С.В., Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш., Акулова С.С. Субпопуляционный состав мононуклеаров и цитокиновый профиль венозной и капиллярной крови больных псориазом и здоровых людей // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1333-1346. [Sennikova S.V., Toptygina A.P., Semikina E.L., Zakirov R.Sh., Akulova S.S. Mononuclear subsets and cytokine profile of venous and capillary blood in patients with psoriasis and healthy people. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1333-1346. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-MSA-2391.
4. Bachelez H., Choon S.E., Marrakchi S., Burden A.D., Tsai T.F., Morita A., Turki H., Hall D.B., Shear M., Baum P., Padula S.J., Thoma C. Inhibition of the Interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2019, Vol. 380, no. 10, pp. 981-983.
5. Boehncke W.H., Brembilla N.C. Autoreactive T-lymphocytes in inflammatory skin diseases. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1198. doi: 10.3389/fimmu.2019.01198.
6. Boutet M.-A., Bart G., Penhoat M., Amiaud J., Brulin B., Charrier C., Morel F., Lecon J.C., Rolli-Derkinderen M., Bourreille A., Vigne S., Gabay C., Palmer G., Le Goff B., Blanchard F. Distinct expression of interleukin (IL)-36 α , β and γ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2016, Vol. 184, pp. 159-173.
7. Ceccarelli M., Venanzi Rullo E., Berretta M., Cacopardo B., Pellicanò G.F., Nunnari G., Guarneri C. New generation biologics for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. State of the art and considerations about the risk of infection. *Dermatol. Ther.*, 2021, Vol. 34, no. 1, e14660. doi: 10.1111/dth.14660.
8. Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., Borsellino G., Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, 179. doi: 10.3390/ijms19010179.
9. D'Erme A.M., Wilsmann-Theis D., Wagenpfeil J., Hölzel M., Ferring-Schmitt S., Sternberg S., Wittmann M., Peters B., Bosio A., Bieber T., Wenzel J. IL-36 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, Vol. 135, no. 4, pp. 1025-1032.
10. Debets R., Timans J.C., Homey B., Zurawski S., Sana T.R., Lo S., Wagner J., Edwards G., Clifford T., Me-non S., Bazar J.F., Kastelein R.A. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 3, pp. 1440-1446.

11. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. EDF in cooperation with EADV and IPC. Available at: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelinesmiscellaneous> [Accessed on 11 Apr 2022].
12. Ganesan R., Raymond E.L., Mennerich D., Woska J.R., Caviness G., Grimaldi C., Ahlberg J., Perez R., Roberts S., Yang D., Jerath K., Truncali K., Frego L., Sepulveda E., Gupta P., Brown S.E., Howell M.D., Canada K.A., Kroe-Barrett R., Fine J.S., Singh S., Mbow M.L. Generation and functional characterization of anti-human and anti-mouse IL-36R antagonist monoclonal antibodies. *MAbs*, 2017, Vol. 9, no. 7, pp. 1143-1154.
13. Matsushita T. Regulatory and effector B cells: Friends or foes? *J. Dermatol. Sci.*, 2019, Vol. 93, no. 1, pp. 2-7.

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., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; профессор кафедры иммунологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Authors:

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

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

Поступила 24.06.2022
Принята к печати 28.07.2022

Received 24.06.2022
Accepted 28.07.2022