

ПОПУЛЯЦИИ КЛЕТОК-СУПРЕССОРОВ МИЕЛОИДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПСОРИАЗОМ

© 2019 г. Д. Г. Герасимова, Т. В. Радыгина, Р. Ш. Закиров,
Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин, Р. В. Епишев,
Н. Н. Мурашкин, С. В. Петричук*

*E-mail: cito@list.ru

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России, Москва, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 27.03.2019

В работе определено абсолютное и относительное количество клеток-супрессоров миелоидного происхождения (MDSCs), регуляторных Т-лимфоцитов и Th17-лимфоцитов у 115 пациентов с псориазом и 53 условно здоровых детей в возрасте от 1,5 до 18 лет. Выявлено повышение количества MDSCs за счет субпопуляции G-MDSCs, зависящее от длительности заболевания. С нарастанием тяжести заболевания увеличивается относительное количество M-MDSCs. Количество MDSCs прямо коррелирует с количеством Th17-лимфоцитов и Treg.

Ключевые слова: миелоидные клетки-супрессоры, Th17, Treg, псориаз

DOI: 10.31857/S102872210006457-7

Адрес: 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии. Петричук Светлана Валентиновна.

Тел./факс: +7(499)1341398, 89859236355(моб.).

E-mail: cito@list.ru

Авторы:

Герасимова Д. Г., ординатор КЛД ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Радыгина Т. В., к.м.н., ст.н.с. лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Закиров Р. Ш., врач КЛД в централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Амбарчян Э. Т., н.с. лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Материкин А. И., врач-дерматолог отделения дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Епишев Р. В., врач-дерматовенеролог отделения дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Мурашкин Н. Н., д.м.н., заведующий отделением дерматологии, гл.н.с. лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Петричук С. В., д.м.н., профессор, гл.н.с. лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Псориаз — распространенное хроническое заболевание мультифакторной природы, характеризующееся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, дисфункцией кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, вызванной активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов (IL-2, INF γ , TNF α и др.). Хроническое воспаление, связанное с заболеванием, кроме характерных воздействий на кожу способствует также развитию сердечно-сосудистых, печеночных, почечных и других сопутствующих заболеваний [1]. Актуальность изучения псориаза обусловлена ростом первичной заболеваемости псориазом среди детей и учащением случаев тяжелых форм. Миелоидные клетки-супрессоры (MDSCs) происходят из обычных гематопоэтических клеток-предшественников и охватывают гетерогенную популяцию незрелых и зрелых миелоидных клеток, обладающих иммунорегуляторной активностью [2,3]. Эти клетки подавляют врожденный и адаптивный

иммунитет человека. Показано увеличение популяции MDSCs при различных патологических состояниях, таких как рак, травма, стресс, хроническое воспалительное состояние, аутоиммунные заболевания [4, 5]. Популяцию этих супрессоров разделяют на две субпопуляции: моноцитарного (M-MDSCs) и гранулоцитарного (G-MDSCs) происхождения.

Цель настоящего исследования состояла в оценке уровня циркулирующих MDSCs и их субпопуляций в периферической крови пациентов с псориазом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 115 детей с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза и 53 условно здоровых ребенка в возрасте от 1,5 до 18 лет. В работе учитывали: возраст пациентов, длительность заболевания, тяжесть патологического процесса по индексу PASI (Psoriasis Area Severity Index). 53 ребенка были обследованы до назначения системной терапии, 34 ребенка – на фоне иммуносупрессивной терапии, 29 детей получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Абсолютное и относительное количество MDSC определяли методом пошагового гейтирования с использованием проточной цитометрии. На первом этапе из лимфоидно-моноцитарного региона выделяли популяцию клеток, не несущих на себе линейные лимфоцитарные маркеры (CD3, CD19, CD56) и негативные по HLA-DR. Затем выделяли двойную позитивную популяцию по CD11b и CD33, которую по CD14 и CD15 разделяли на моноцитарные MDSC (M-MDSC) и гранулоцитарные (G-MDSCs) субпопуляции. Кроме того, у пациентов определяли количество регуляторных Т-клеток (Treg – CD4⁺CD127^{low}CD25^{high}) и Th17-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺CD161⁺).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей с псориазом относительное количество MDSCs составило 0,4–5,4% от мононуклеарных клеток (Лф+Мон), абсолютное количество изменялось от 11 до 188 кл/мкл. При этом статистический анализ показал, что их абсолютное количество было достоверно выше по сравнению с условно здоровыми детьми (Med 56,8 (39,7; 84,2) против 43,4 (25,4; 56,1); $p=0,001$). Относительное количество MDSCs у пациентов с псориазом также было достоверно выше по сравнению с условно здоровыми детьми (1,84 (1,3; 2,9) против 1,4 (0,85; 1,76); $p=0,001$). Оцен-

ка субпопуляций MDSCs у детей с псориазом показала, что количество M-MDSCs варьировало от 0,1 до 73%, а G-MDSCs от 0,1 до 86%. Тогда как у условно здоровых детей G-MDSCs составляло от 4 до 73%, M-MDSCs от 0,6 до 32%. Отмечено достоверное снижение относительного количества G-MDSCs у пациентов с псориазом по сравнению с условно здоровыми детьми (21,16 (9,22; 28,8) против 30,8 (12,6; 45); $p=0,006$). Анализ количества MDSCs от возраста показал, что относительное количество MDSCs достоверно увеличивается как в группе у первичных пациентов с псориазом ($p=0,0025$), так и в группе условно здоровых ($p=0,01$). У пациентов, находящихся на терапии, такой зависимости не наблюдалось. Анализ количества MDSCs в зависимости от тяжести состояния (PASI) показал, что с увеличением PASI возрастает относительное количество моноцитарной субпопуляции MDSCs у пациентов с псориазом без иммуносупрессивной терапии и терапии ГИБП ($p=0,013$). Отмечено так же, что у длительно болеющих пациентов относительное количество гранулоцитарных MDSCs увеличивается ($p=0,001$). У пациентов, находящихся на разных типах терапии, не выявлено достоверных различий между группами из-за большого разброса показателей. Наблюдалась тенденция повышения количества MDSCs у наиболее тяжелых пациентов, находящихся на терапии ГИБП. Проведен анализ зависимости между абсолютным и относительным количеством MDSCs и субпопуляциями Treg и Th17-лимфоцитов. Выявлена прямая зависимость абсолютного количества Treg и MDSCs ($p=0,01$). Кроме этого получено, что при увеличении количества Th17-лимфоцитов наблюдается повышение MDSCs ($p=0,01$) в основном за счет субпопуляции G-MDSCs ($p=0,03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что пациенты с псориазом имеют повышенные уровни MDSC в циркуляции, что согласуется с данными у взрослых пациентов [1]. Результаты показали, что гранулоцитарная и моноцитарная фракции MDSCs были увеличены у пациентов с псориазом по сравнению со здоровыми детьми. Выявлено повышение количества MDSCs за счет G-MDSCs, зависящее от длительности заболевания. Количество MDSCs прямо коррелирует с уровнем Th17-лимфоцитов и Treg. С нарастанием тяжести заболевания уве-

личивается относительное количество моноцитарной фракции MDSCs. Уровень M-MDSCs может быть использован в качестве дополнительного маркера активности патологического процесса у детей с псориазом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Ilkovitch D., Ferris L. K.* Myeloid-derived suppressor cells are elevated in patients with psoriasis and produce various molecules // *Mol Med Rep*, 2016. 14(4). pp.3935–40.
2. *Козлов В. А.* Клетки-супрессоры – основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний // *Медицинская иммунология*, 2016. Т. 18, № 1. С. 7–14. [*Kozlov V. A.* Suppressor cells-the basis of immunopathogenesis autoimmune diseases, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol.18, no.1, pp. 7–14].
3. *Budhwar S., Verma P., Verma R., Rai S., Singh K.* The Yin and Yang of Myeloid Derived Suppressor Cells // *Front Immunol*, 2018. Vol.9, p.2776.
4. *Lyadova I., Sosunova E., Nikolaev A., Nenasheva T.* Mesenchymal Stem Cells and Myeloid Derived Suppressor Cells: Common Traits in Immune Regulation // *Journal of Immunology Research*, Vol. 2016, Article ID7121580, 17 p.
5. *Zhu J., Chen S., Wu L., Wang R., Zheng S., Zhao D., Wang X, Li J.* The Expansion of Myeloid-Derived Suppressor Cells Is Associated with Joint Inflammation in Rheumatic Patients with Arthritis // *Bio Med Research International*, Vol. 2018, Article ID5474828, 12 p.

SUBPOPULATIONS OF MYELOID DERIVED SUPPRESSORS CELLS IN CHILDREN WITH PSORIASIS

© 2019 D. G. Gerasimova, T. V. Radygina, R. Sh. Zakirov, A. I. Ambarchyan, A. I. Materikin, N. N. Epishev, A. I. Murashkin, S. V. Petrichuk*

*E-mail: cito@list.ru

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 27.03.2019

The absolute and relative number of myeloid derived suppressor cells, regulatory T-lymphocytes and Th17-lymphocytes were assessed in 115 patients with psoriasis and 53 healthy children aged 1.5 to 18 years. An increase in the number of MDSCs due to G-MDSCs was found, depending on the duration of the disease. As the severity of the disease increases, the relative number of M-MDSCs increases. The number of MDSCs directly correlates with the number of Th17 lymphocytes and Treg.

Key words: myeloid derived suppressor cells, Th17, Treg, psoriasis

Authors:

Gerasimova D. G., resident, Laboratory of 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, Russia;

Radygina T. V., Ph D., Senior Research Associate, Laboratory of 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;

Zakirov R. Sh., Doctor of clinical laboratory, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Ambarchyan A. I., Research Associate, Laboratory Skin Pathology in children, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Materikin A. I., Dermatologist, Department of Dermatology, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Epishev N. N., Dermatovenerologist, Department of Dermatology, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Murashkin A. I., PhD, MD, Head of the Laboratory Skin Pathology in children, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Petrichuk S. V., ☒ PhD, MD (Biology), Professor, Principal Research Associate, Laboratory of 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, Russia. E-mail: cito@list.ru